

maternidady



salud



MEDICAMENTOS Y EMBARAZO



GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

MEDICAMENTOS Y EMBARAZO:

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE TERATOGENIA
EN EL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO**



GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

AUTORES

Eva Romá Sánchez

Farmacéutico Especialista Área. Servicio Farmacia.
Hospital La Fe

Javier García Pellicer

Farmacéutico Especialista Área. Servicio Farmacia.
Hospital La Fe

José Luis Poveda Andrés

Jefe de Servicio. Servicio Farmacia.
Hospital La Fe

Eduardo Ferrer Albiach

Director Área de Diagnóstico y Farmacoterapia.
Hospital La Fe

COORDINACIÓN DE LA EDICIÓN:

Servicio de Salud Infantil y de la Mujer
(Dirección General de Salud Pública)

EDITA:

Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat

© de la edición: Generalitat Valenciana, 2007

© de los textos: los autores

1.ª Edición: 2007

ISBN: 978-84-482-4608-5

Depósito Legal: V-1916-2007

DISEÑO GRÁFICO E IMPRESIÓN:

Bruno López y Asociados, S.L. - CANAL GRÁFICO

PRESENTACIÓN

La política sanitaria en la Comunidad Valenciana se ha estructurado sobre la base de cuatro grandes ejes cuya delimitación pasa por la humanización de la sanidad, la prevención como estrategia para alcanzar una salud pública óptima, la generación de infraestructuras que nos permita acercar la sanidad al ciudadano y, finalmente, el establecimiento de programas de investigación que ofrezcan las herramientas más avanzadas para los profesionales y, en consecuencia, para el conjunto de la ciudadanía.

En este marco estructurado de política sanitaria, desde la Conselleria de Sanitat buscamos una atención integral que abarque desde la gestación hasta el final de la vida.

En este sentido, es básica la atención a la persona desde su gestación, con una dedicación sanitaria adecuada a la mujer y al futuro hijo.

La etapa que va desde la concepción hasta el primer mes de vida es un período extremadamente vulnerable y sensible, al que cabe prestarle una atención especial desde el sistema de salud. Los programas estructurados de atención a la salud de las mujeres durante la gestación tienen precisamente entre sus objetivos desarrollar actividades preventivas y asistenciales para asegurar un inicio en condiciones óptimas de salud, que proporcione los cimientos de la salud en la edad adulta.

El objetivo del Programa de Atención al Embarazo en la Comunidad Valenciana que ha puesto en marcha la Conselleria de Sanitat es alcanzar un óptimo nivel de salud tanto de las mujeres gestantes y puérperas, como de sus hijos. Las directrices fundamentales que guían este programa son la prevención, la promoción de la salud y la educación sanitaria. También incorpora criterios para identificar de manera precoz a las mujeres que presentan riesgos o problemas de salud, y de esta manera poderles prestar una asistencia acorde con sus necesidades.

En este marco de actuación, disponer de información sobre la seguridad de utilizar determinados fármacos durante la gestación resulta fundamental, tanto para favorecer la prevención primaria de los defectos congénitos, como para arbitrar las medidas que el personal sanitario considere oportunas en cada caso.

Resulta, por tanto, muy satisfactorio poder presentar este nuevo manual sobre medicamentos y embarazo, que estoy convencido que será una herramienta de gran utilidad para los y las profesionales entre cuyas labores cotidianas se encuentra la atención y cuidado de la salud de las mujeres embarazadas.

Una política sanitaria eficaz y avanzada cabe incardinarla en el marco de una política social más amplia cuyo objetivo básico es incrementar los sistemas de bienestar que los ciudadanos y ciudadanas exigen en una sociedad del siglo XXI, y para ello es casi obligatoria la adopción de estrategias tendentes a la humanización de los sistemas sanitarios. Este programa es una prueba de ello.

Rafael Blasco Castany
Conseller de Sanitat

PRÓLOGO

En la actualidad los defectos congénitos constituyen la principal causa de mortalidad en el primer año de vida en los países desarrollados, además de suponer una causa importante de morbilidad infantil. En la mayoría de los casos producen discapacidades físicas y/o mentales, que acompañan al individuo de por vida y que comportan importantes repercusiones familiares, sociales y económicas.

La capacidad teratogénica que presentan algunos fármacos es uno de los efectos adversos más temidos por los profesionales de la salud, cuando la paciente que requiere tratamiento farmacológico es una mujer embarazada o que planea una gestación. 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.

También se han puesto en marcha servicios de información telefónica sobre teratógenos, enfocados no sólo a la prevención primaria a través de la información al médico o a la paciente, sino también a la investigación sobre la seguridad o no de los medicamentos. En este sentido, la Dirección General de Salud Pública, patrocina el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE) para que los profesionales de la salud (médicos, matronas, farmacéuticos) puedan plantear sus consultas o solicitar información sobre el agente o agentes que le preocupen.

La publicación de este libro pretende avanzar un poco más, para ofrecer a los profesionales sanitarios otra herramienta basada en la experiencia acumulada en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Fe de Valencia. El Centro de Información de Medicamentos integrado en este servicio ha recopilado los informes elaborados en los últimos 5 años a partir de las consultas realizadas por los clínicos. Su composición en forma de fichas recambiables clasificadas por orden alfabético, sin duda favorecerá la rápida localización del fármaco sobre el que se quiere consultar, así como la incorporación de nuevas fichas con nuevos informes actualizados.

Confío en que este nuevo material de consulta resulte de utilidad y facilite la labor de todos los profesionales a cuyo cargo se encuentra el cuidado de la salud de las madres.

Manuel Escolano Puig
Director General de Salud Pública

PREFACIO

El uso de medicamentos durante el primer trimestre del embarazo no es una cuestión aislada, sino frecuente bien por la prescripción médica o por automedicación por parte de la gestante. Las posibles consecuencias constituyen uno de los principales interrogantes que se le plantean al clínico o profesional sanitario y necesariamente obligan a evaluar información sobre los fármacos administrados a fin de minimizar la incertidumbre que su ingesta ocasiona en relación a los riesgos para el feto.

Este libro nace fruto de la experiencia acumulada a lo largo de los años en la evaluación del riesgo al que está expuesto el feto por los medicamentos ingeridos por la gestante. Su finalidad es servir como manual de consulta o guía de referencia, que contribuya al conocimiento de la información relacionada con esta situación y de la experiencia disponible hasta el momento. Aunque en muchas ocasiones resulta difícil discernir la adecuada elección ante la ausencia de estudios o experiencia, es nuestra pretensión que la información recopilada facilite la prescripción y la toma de decisiones en este grupo especial de pacientes.

En la primera parte en que está estructurado el libro se presenta una introducción sobre generalidades en la afectación fetal al inicio del embarazo en lo referente a malformaciones congénitas. A continuación se exponen los criterios definidos para estandarizar la metodología de trabajo, así como la bibliografía de referencia, tanto general como específica de teratogenia, utilizada de forma rutinaria en la elaboración de los informes.

Los informes de teratogenia se presentan en la segunda parte del libro, clasificados por orden alfabético de principio activo, incluyendo la información y su correspondiente bibliografía. En algunos casos se hace referencia al principal representante del grupo terapéutico, del que puede existir mayor información disponible. Se ha considerado conveniente incluir los medicamentos evaluados en los 5 últimos años por considerar que las referencias bibliográficas utilizadas se sitúan a un nivel aceptable de actualización, lo cual no impide que existan publicaciones más recientes de algún medicamento.

Por último se pone a disposición un listado de principios activos con sus correspondientes factores de riesgo teratogénico, según la clasificación de la FDA.

En definitiva, el formato o presentación del manual pretende proporcionar una herramienta útil que facilite el conocimiento para la utilización de medicamentos en este período de la gestación.

Los autores quieren agradecer la colaboración de todo el personal del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Fe en general y en especial al Dr. Juan José Escrivá Muñoz como pionero en ésta labor y la Dra. Carmen Planells Herrero como impulsora posterior, así como al equipo farmacéutico del Centro de Información de Medicamentos, en particular a los residentes que por él han pasado estos últimos años, ya que sin su trabajo diario y profesionalidad, esta obra no hubiera visto la luz.

Por último, agradecer a la Dirección del Hospital su confianza durante estos años y su apoyo en la publicación del libro.

Los autores

ÍNDICE

PRESENTACIÓN

PRÓLOGO

PREFACIO

INTRODUCCIÓN

METODOLOGÍA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS INFORMES DE EVALUACIÓN DE TERATOGENIA

1. Farmacocinética y características de la pauta posológica
2. Localización de bibliografía
3. Clasificaciones del factor de riesgo fetal
 - 3.1. US. Food and Drugs Administration (FDA)
 - 3.2. Australian Drug Evaluation Committee (ADEC)
 - 3.3. Otras clasificaciones

BIBLIOGRAFÍA DE REFERENCIA

1. Fuentes Terciarias
2. Fuentes Secundarias
3. Otras Fuentes on-line
4. Fuentes Primarias
5. Estrategia de búsqueda

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TERATOGENIA EN EL PRIMER TRIMESTRE

LISTADO DE PRINCIPIOS ACTIVOS CON SU FACTOR DE RIESGO SEGÚN LA FDA

INTRODUCCIÓN

La información disponible sobre la seguridad del uso de medicamentos durante el primer trimestre del embarazo no siempre está accesible para el clínico en el momento de tomar una decisión, lo que le lleva a una actitud que tiende a evitar la prescripción de cualquier fármaco o bien a una actitud falsamente tranquilizadora por desconocimiento. A ello se añade el interés de las propias pacientes expuestas a medicamentos durante el embarazo, así como el hecho frecuente de exposición inadvertida al inicio del mismo. En este caso es de vital importancia el consejo aportado, puesto que corresponde al periodo de máxima susceptibilidad del embrión/feto, siendo más probable la afectación por agentes teratógenos y puede llegar a determinar la interrupción voluntaria del embarazo, dentro de los supuestos legales establecidos.

Por otra parte, la divulgación creciente y de fácil acceso, de información a través de nuevas tecnologías como Internet, no siempre de calidad, constituye un motivo de consulta frecuente a los médicos, principalmente de Atención Primaria, por parte de las gestantes y exige de éstos una cierta preparación para su adecuada interpretación, la cuál permita llegar a un consenso de las medidas a tomar. En suma, existe una demanda creciente de información entre los profesionales sanitarios y las pacientes sobre la posible repercusión negativa para el feto.

Ante esta situación se plantea la incógnita de hasta qué punto será inocuo o no, el tratamiento al que está sometida la gestante. Cabe reseñar que sus peculiaridades fisiológicas pueden afectar notablemente al comportamiento farmacocinético, farmacodinámico y toxicológico de los fármacos. En el embarazo se producen cambios fisiológicos importantes (variación del volumen plasmático, aclaramiento renal, distribución hasta nuevos compartimentos como placenta y feto...). Éstos generan cambios farmacocinéticos como una disminución de la absorción oral, alteración de la distribución del fármaco debida al mayor volumen plasmático y menor proporción proteica, mayor metabolización por fenómenos de inducción enzimática, aunque los niveles elevados de glucocorticoides pueden reducir el metabolismo de otros fármacos, aumento de la excreción renal

El efecto más destacable es la posible teratogenia o dismorfogénesis asociada al fármaco utilizado por la madre, que es definida como la alteración morfológica inducida durante el embarazo que es detectada durante la gestación, en el nacimiento o con posterioridad. Estas alteraciones se pueden clasificar como mayores (focomelia) o menores (retraso en el desarrollo del comportamiento).

Aunque en general es mejor evitar la ingesta de cualquier tipo de medicación, resulta significativo que la exposición a medicamentos durante el embarazo es elevada y que determinadas situaciones clínicas requieren de una terapia precisa, en ocasiones de mayor beneficio global que el potencial riesgo para el feto, hecho que debe ser sopesado cuidadosamente por el médico, pero que no le exime de informar de forma adecuada a los futuros padres. Es evidente que enfermedades crónicas o aquellas derivadas del propio embarazo deben ser tratadas para evitar complicaciones que afecten gravemente al feto. Como tales cabe mencionar la epilepsia, trastornos psicóticos, hipertensión, diabetes, infecciones, náuseas, vómitos, hiperemesis gravídica, anemia, eclampsia, cardiopatías...

De hecho algunas enfermedades pueden ser causantes de teratogénesis (la diabetes es la más frecuente). La prevalencia de malformaciones congénitas mayores parece ser de un 3% reconocida en el nacimiento y un 3% no reconocidas durante el periodo neonatal. No se incluye el retraso en el crecimiento mental o físico o malformaciones congénitas menores como hidrocele, angioma, hernias y nevus. Del mismo modo, los defectos genéticos pueden contribuir a malformaciones, siendo el síndrome de Down el más frecuente. Por otra parte, se estima que en general sólo de un 2 a un 5% de las anomalías congénitas podrían atribuirse a fármacos. Y en muchos casos podrían evitarse al tiempo que sus consecuencias emocionales, sociales y económicas.

Por todo lo expuesto, resulta conveniente la especialización en el tema, de forma que los clínicos puedan disponer de información precisa y actualizada sobre el potencial teratogénico de los fármacos. En nuestro Hospital se dispone de un Centro de Información de Medicamentos integrado en el Servicio de Farmacia cuyos medios materiales y profesionales le permiten llevar a cabo la adecuada evaluación de dicho potencial, lo cuál se plasma en la elaboración de informes de teratogenia de forma rutinaria. Esto ha permitido acumular la experiencia de muchos años que al poner a disposición del médico esperamos le resulte práctica y de utilidad.

METODOLOGÍA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS INFORMES DE EVALUACIÓN DE TERATOGENIA

La especificidad de este tipo de informes y la trascendencia directa sobre la posterior decisión clínica, implica la necesidad de establecer una metodología de trabajo que garantice la calidad de la información emitida, la cual debe ser en cualquier caso adecuada, precisa, completa y veraz.

Se ha descrito que al inicio de la gestación (primeros 20 días o fase de embriogénesis) se produce la denominada "**ley del todo o nada**", de forma que un fármaco puede afectar de tal modo a la implantación del embrión que provoque su desprendimiento (aborto espontáneo) o puede permitir la progresión del embarazo, siendo en este caso importante conocer su comportamiento, ya que puede ser totalmente inocuo o causar malformaciones congénitas fetales. De hecho, a partir de este momento se inicia el periodo embrionario hasta aproximadamente el día 55, durante el cual se produce la mayor parte de la organogénesis y organización tisular y presenta la máxima susceptibilidad a efectos teratógenos por agentes externos como los fármacos. Conviene señalar que si el medicamento es potencialmente dañino para el feto puede afectar al órgano en desarrollo en el momento de la exposición al mismo. Así, se han descrito casos claros de órganos afectados como anomalías de los miembros superiores o inferiores (reducción, ausencia...) asociadas al uso de algunos antiepilépticos justo en el momento de su desarrollo.

Durante el periodo fetal hasta el momento del parto los efectos teratógenos son menores y no cabe la posibilidad de interrupción voluntaria.

Teniendo en cuenta estas premisas, los informes están estructurados siguiendo unos criterios establecidos:

1. Farmacocinética y características de la pauta posológica

- a. El aspecto primordial a evaluar es el paso del medicamento a través de la *barrera placentaria*, puesto que determinará su acceso a la circulación fetal, en la que puede alcanzar concentraciones similares o superiores a las plasmáticas maternas, y la posibilidad de ejercer sus efectos (terapéuticos, secundarios, teratógenos...). No siempre se dispone de esta información, aunque en ocasiones las propiedades del fármaco pueden permitir una interpretación (liposolubilidad, peso molecular, unión a proteínas plasmáticas...).
- b. *Pauta posológica*: Los efectos pueden variar en función de la frecuencia de administración esporádica o continua, dado que la acumulación de dosis continuadas puede tener consecuencias significativas sobre el feto. De igual forma, en ocasiones dosis elevadas del fármaco pueden favorecer su acción teratogena, hecho que no debe obviarse al realizar la evaluación. Así, las benzodiazepinas parecen asociarse a un patrón de malformaciones caracterizado por hendidura oral, pero su uso esporádico a dosis normales no parece tener la misma acción que a dosis elevadas o que la administración continuada.

2. Localización de bibliografía

- a. *Estudios en animales*: Legalmente se exige la normativa de ensayar todo nuevo principio activo que va a ser comercializado sobre sus efectos teratógenos en animales de experimentación. Es frecuente evaluar dosis muy superiores a las usuales en humanos y dar a conocer los resultados obtenidos. No obstante, éstos no siempre pueden ser extrapolados a la especie humana, pero al menos es el primer paso para conocer el comportamiento del fármaco y la información, aunque sea orientativa, debe conocerse.

b. Estudios y experiencia en humanos.

A. *Momento de la exposición.* Si se conoce el momento concreto al que ha estado expuesto el feto, así como si la terapia ha continuado o ha sido interrumpida, puede valorarse la posible afectación de un órgano o sistema en desarrollo en ese momento. La consecuencia es la paralización y/o deformidad del mismo. Un caso ilustrativo es el de las benzodiazepinas asociadas inicialmente con hendidura oral, de modo que la exposición durante aproximadamente las semanas 4-10 de gestación incrementaría el riesgo de afectación del paladar que está formándose. Aunque resulta un aspecto importante, no siempre se encuentra reflejado en la literatura y en realidad este criterio es particularmente significativo en aquellos casos en que existe un riesgo potencial de teratogenia con el medicamento administrado (categoría D o X de la FDA).

B. *Bibliografía.* No es posible disponer de una adecuada "medicina basada en la evidencia" tal como ésta se define puesto que no es ético llevar a cabo ensayos controlados y bien diseñados con este tipo de población. Se encuentra establecida una metodología de elaboración del informe en función de la documentación disponible en la bibliografía según los aspectos siguientes:

- Existencia de información específica sobre la posible teratogenia del fármaco evaluado, o en su defecto, sobre fármacos con estructura química similar, dentro del mismo grupo terapéutico. De hecho, en ocasiones se hace referencia al representante del grupo (caso de diazepam con benzodiazepinas...).
- Disponibilidad de la categoría de riesgo asignada según la FDA y/u otras clasificaciones.
- Existencia o no de estudios en humanos o animales sobre la teratogenia del fármaco.
- Número de citas bibliográficas utilizadas, teniéndose en cuenta el uso de específicas de teratogenia siempre que dispongan de la información requerida.

De este modo, algunos informes contienen toda la información reseñada mientras que otros apenas disponen de experiencia propia o del grupo y carecen de estudios en animales o humanos, de categoría de riesgo e incluso de bibliografía disponible, bien por tratarse de fármacos de reciente comercialización o de aquellos de escasa repercusión en el mercado americano, ya que es el que genera mayor literatura publicada. Lógicamente la complejidad de elaboración del informe y su presentación final varía en función de estos factores.

La finalidad es proporcionar al clínico la información adecuada basada en la publicación de casos comunicados de exposición inadvertida, estudios epidemiológicos (de cohorte, caso-control), revisiones retrospectivas y otro tipo de estudios. En ella se contempla el incremento del riesgo de anomalías congénitas sobre la población general, la incidencia de presentación de efectos teratógenos y el tipo de malformaciones observadas (mayores y menores), en relación si es posible a las esperadas e incluso si han conllevado interrupción del embarazo. Finalmente resulta de interés indicar si se ha podido establecer una asociación clara con el fármaco utilizado. Con todo ello es posible llegar a una conclusión o interpretación de la información encontrada, aunque en ocasiones la experiencia es contradictoria y sólo es posible exponerla de forma ordenada y estructurada para ser valorada por el propio clínico.

Puesto que los informes son individualizados puede realizarse un informe del mismo fármaco a lo largo del tiempo, de modo que es importante la revisión de la bibliografía para mantener la información actualizada.

3. Clasificaciones del factor de riesgo fetal

3.1. US Food and Drugs Administration (FDA)

Se encuentra ampliamente generalizado y casi estandarizado el uso de la clasificación que la FDA hace para asignar a los medicamentos una de las cinco categorías definidas según su potencial teratógeno:

Categoría A: Estudios adecuados y bien controlados no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre de embarazo y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores. La posibilidad de daño fetal parece remota.

Categoría B: Indica una de las siguientes posibilidades:

- Estudios en animales no indican riesgo teratogénico fetal, pero esto no ha sido confirmado en embarazadas.
- Estudios en animales muestran cierto potencial teratogénico, pero estudios bien controlados con gestantes no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre y no existe evidencia en trimestres posteriores.

Categoría C: Se suele asignar a fármacos cuya administración sólo debe considerarse si el beneficio esperado justifica el potencial riesgo para el feto. Indica una de las siguientes posibilidades:

- Estudios sobre animales han detectado efecto teratogénico o embriocida del fármaco, pero aún no se ha ensayado en la mujer.
- No se dispone de estudios efectuados ni en animales ni en mujeres.

Categoría D: Se dispone de evidencia de efectos teratogénicos sobre el feto humano y por tanto de la existencia de un claro riesgo. Sin embargo, el beneficio obtenido con el empleo de estos medicamentos puede superar el riesgo esperado y hacer aconsejable su uso (situaciones límite de posible muerte materna, afecciones graves en las que no es posible utilizar alternativas más seguras o éstas son ineficaces...)

Categoría X: Estudios en animales o en humanos han demostrado anomalías congénitas manifiestas; existe evidencia de riesgo fetal basada en la experiencia en embarazadas y los riesgos superan claramente cualquier posible beneficio a obtener, por lo que los fármacos están absolutamente contraindicados.

3.2. Australian Drug Evaluation Committee (ADEC)

Otros organismos han utilizado sistemas de clasificación similares al de la FDA, como el adoptado en *Australia por el Australian Drug Evaluation Committee (ADEC)* en 1989. En la realización de los informes de teratogenia, en algunos casos se han incluido más de un tipo de clasificación o concretamente sólo el australiano por ser el único disponible. En este sistema se incluyen siete categorías:

Categoría A: Medicamentos ingeridos por un gran número de gestantes sin haberse observado incremento en la frecuencia de malformaciones o cualquier otro efecto dañino directo o indirecto sobre el feto humano.

Categoría B1: Medicamentos ingeridos por un número limitado de gestantes sin haberse observado incremento en la frecuencia de malformaciones o cualquier otro efecto dañino directo o indirecto sobre el feto humano. Estudios en animales no han mostrado evidencia de daño fetal.

Categoría B2: Medicamentos ingeridos por un número limitado de gestantes sin haberse observado incremento en la frecuencia de malformaciones o cualquier otro efecto dañino directo o indirecto sobre el feto humano. Los estudios en animales no existen o son inadecuados, pero los datos disponibles no muestran un incremento del daño fetal.

Categoría B3: Medicamentos ingeridos por un número limitado de gestantes sin haberse observado incremento en la frecuencia de malformaciones o cualquier otro efecto dañino directo o indirecto sobre el feto humano. Los estudios en animales han mostrado daño fetal incrementado, aunque es incierta su extrapolación a humanos.

Categoría C: Medicamentos cuyo efecto farmacológico puede originar efectos nocivos en el feto o el neonato humanos sin causar malformaciones, los cuales pueden ser reversibles.

Categoría D: Medicamentos que han causado o bien se sospecha o se espera que causen un incremento en la incidencia de anomalías congénitas o daño irreversible en el feto.

Categoría X: Medicamentos con elevado riesgo de causar efectos nocivos permanentes en el feto, por lo que debería evitarse su uso durante el embarazo o incluso cuando éste es posible.

En la descripción de esta clasificación se aclara que en las categorías B1, B2 y B3 se carece de experiencia en humanos y se basa en los resultados disponibles en animales, señalando que la asignación de la categoría B no implica una seguridad mayor que la categoría C. Además, los medicamentos de la categoría D no se encuentran absolutamente contraindicados durante el embarazo (caso de antiepilépticos), de modo que en algunos casos se asigna basándose en sospechas.

3.3. Otras clasificaciones

De igual modo, otros países como Suecia o Alemania han elaborado clasificaciones de menor repercusión. La alemana incluye 11 grupos de menor a mayor riesgo (Rote Liste Service). La *clasificación sueca* no se ha utilizado en la elaboración de los informes de teratogenia de la presente publicación, pero se expone a continuación las categorías que asigna a los medicamentos:

Categoría A: Medicamentos extensamente utilizados y/o en los que los datos clínicos indican que no hay interferencia en el proceso reproductivo.

Categoría B: La experiencia en embarazadas es insuficiente para hacer una estimación sobre el riesgo teratogénico. Se basa sólo en datos de estudios en animales y los divide en 3 subgrupos.

Categoría C: La acción del medicamento puede tener efectos indeseados en el feto o recién nacido.

Categoría D: La experiencia en humanos indica un incremento en la incidencia de malformaciones.

Es importante mencionar que un cierto número de principios activos no tienen asignada ninguna categoría de riesgo, entre los que se incluirían algunos de uso más común en Europa (metamizol), de modo que en el informe se indica tal circunstancia, haciéndolo constar con la **letra N** en nuestra propia clasificación como referencia a que carece de dicho factor. También el hecho de que la experiencia muestra que un elevado porcentaje de medicamentos (66%) se enmarcan en la categoría C, a modo de aconsejar siempre precaución hasta no disponer de mayor experiencia.

En cualquier caso, todas las categorías se utilizan como guía para el profesional sanitario para conocer posibles riesgos de los medicamentos sobre el feto, siendo necesario valorar siempre la relación beneficio/riesgo y evitar su uso a menos que sea claramente necesario.

El resultado final se obtiene al evaluar e interpretar la bibliografía localizada para elaborar el informe, utilizando un lenguaje científico destinado a su comprensión por parte de los clínicos a los que va dirigido.

Determinar que un principio activo es inocuo para el feto es difícil de demostrar, puesto que requiere una exhaustiva investigación no sólo en número de estudios clínicos, sino también en el tiempo, ya que los efectos teratogénicos pueden no manifestarse en el momento del nacimiento sino meses o años después.

En cambio, demostrar que puede conllevar un riesgo puede quedar claro con un número relativamente escaso de estudios clínicos y epidemiológicos.

Por ello, en función de la información obtenida, suele indicarse de forma general la conveniencia de evitar el uso siempre que sea posible, como ya hemos mencionado, sobre todo cuando la experiencia es escasa para llegar a una conclusión clara.

BIBLIOGRAFÍA DE REFERENCIA

La búsqueda de información se rige por una sistemática común a todos los informes realizados. Aunque suele localizarse información relativa al uso del medicamento durante todo el embarazo, para el informe seleccionamos lo relacionado específicamente con el primer trimestre.

Según los criterios expuestos anteriormente y según la complejidad de la información encontrada (abundante o escasa), se exige un mínimo de fuentes a consultar para garantizar la calidad del informe elaborado.

El primer paso es localizar los criterios definidos en las principales fuentes bibliográficas, siguiendo un orden metódico según la siguiente clasificación:

1. Fuentes Terciarias

Constituidas por libros de consulta, entre los que destacan:

- American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5ª Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
- BNF British National Formulary (www.bnf.org)
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.
- Dukes MNG. Meyler's Side Effects of Drugs, 130 Ed. Elsevier. Amsterdam, 1996.
- Herfindale ET, Gourley DR. Textbook of therapeutics. Drug and Disease Management. 6th ed. Williams&Wilkins. Baltimore, 1996.
- Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Versión española USP DI 1994. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
- Manual Merck.
- Martindale, The Drug Complete Reference. 32th. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
- Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2002.
- Shepard's Catalog of Teratogenic Agents.
- Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. Chap. 2. In: Speight TM, Holford NGH. Avery's Drug Treatment, 4ª Ed. Adis. New Zealand, 1997.
- Vademecum Internacional.

Por lo general se encuentra suficiente información para reflejarla en el informe, pero es necesario señalar las limitaciones derivadas de una bibliografía fundamentalmente americana, de tal modo que se dispondrá de pocos datos relativos a los fármacos comercializados sólo en España.

2. Fuentes Secundarias

La fuente secundaria por excelencia, y accesible a la mayor parte de profesionales, es MEDLINE, que nos permite actualizar la experiencia publicada y localizar artículos relacionados con la exposición al fármaco concreto durante el embarazo. Resulta accesible mediante PubMed, aunque algunos profesionales pueden hacerlo a través del servidor Ovid que proporciona algunas ventajas, como incluir bases de datos de medicina basada en la evidencia y búsqueda de los artículos publicados en el último mes. También se puede incluir en este apartado el Índice Médico Español (IME), así como EMBASE, aunque ésta requiere suscripción para su acceso.

3. Otras Fuentes on-line

Algunas bases bibliográficas son accesibles para los profesionales de la farmacia hospitalaria gracias a las gestiones realizadas por la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria), de modo que nos proporcionan información de gran interés y utilidad que facilita la labor a desarrollar. Estas bases de datos están disponibles a través de Internet (mediante claves) y también contienen datos relativos a la posible teratogenia de los medicamentos.

3.1. *MICROMEDEX*[®] Healthcare Series Databases: Proporciona una amplia variedad de bases de datos útiles como apoyo a las decisiones clínicas. En concreto se utiliza *DRUGDEX*[®] System: Drug & Pharmaceutical Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Englewood, Colorado. URL: <http://www.mdx.com>. Incluye dos módulos referenciados:

- *Drug Evaluation Monographs*: Monografías con formato estándar que permite encontrar con rapidez la información requerida, ya que presenta apartados de farmacocinética y teratogenia.
- *Drug Consults*: Cualquier tipo de consulta relacionada o no con casos o historias de pacientes concretos, donde pueden incluirse aquellas relacionadas con el uso de medicamentos en el embarazo.

3.2. *MDConsult*: Biblioteca Virtual en la que destaca el acceso a:

- Libros de referencia: 38 textos médicos de distintas especialidades.
- Revistas científicas: búsqueda en 51 revistas médicas a texto completo y en bases de datos, incluyendo también Medline.
- Guías de práctica clínica: contiene unas 600 guías y recomendaciones emitidas por más de 25 sociedades médicas y agencias gubernamentales, entre las que pueden encontrarse algunas específicas para determinadas patologías de la gestación.
- Información de medicamentos: monografías de unos 30.000 medicamentos procedentes de Mosby's GenRx en las que aparece información relativa al embarazo.

3.3. *SOLSEFH*: Servicio bibliográfico que facilita la obtención de artículos completos o búsquedas bibliográficas relacionadas con el tema concreto solicitado. Dispone de una hemeroteca que permite el acceso directo a una serie de revistas relevantes, con lo que podemos disponer de artículos originales on-line.

3.4. *FarHoWeb 2002*: Herramienta de gran utilidad que recopila direcciones de Internet relacionadas con diferentes aspectos de la farmacia hospitalaria y que en esta nueva edición incluye un apartado específico de embarazo y lactancia. En él aparecen páginas que pueden aportarnos información significativa y que son:

- Birth Defects Teratology Genetic Syndromes Information.
- California Teratogen Information Service.
- Illinois Teratogen Information Service (ITIS RISK Newsletter: www.fetal-exposure.nwu.edu/news.html).
- March of Dimes.
- Motherisk.
- National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities.
- National Toxicology Program Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR).
- Perinatology Network.

3.5. *Páginas web o direcciones de Internet*:

- www.sefh.es: Es nuestra puerta de entrada a las bases de datos mencionadas anteriormente que requieren suscripción. Entre otras cosas permite el acceso a catálogos de medicamentos de diferentes países, lo cual puede resultar de cierta utilidad.
- www.google.com.
- Portales farmacéuticos: Se pueden incluir [portalfarma](#), [redfarmacéutica](#), [webfarma](#), [farma.com](#), [farmacia.org...](#)

- Portales sanitarios: Existen una serie de portales que contienen apartados dedicados al embarazo como BuscaSalud, Fisterra, Saludalia, abctusalud, amaportal...
- Portales específicos: donde pueden realizarse consultas que generalmente serán de carácter sencillo, por ejemplo, embarazohoy.com, tuembarazo.info, tuotromedico.com, embarazada.com, elmedicodefamilia.com.

4. Fuentes Primarias

En ocasiones es de enorme interés localizar los artículos originales que aportarán información completa y de calidad a la evaluación que estemos realizando. Conviene incluir en la búsqueda algunas específicas como Teratology, aunque en principio pueden encontrarse publicaciones en multitud de revistas científicas: Drugs, Annals of Pharmacotherapy...

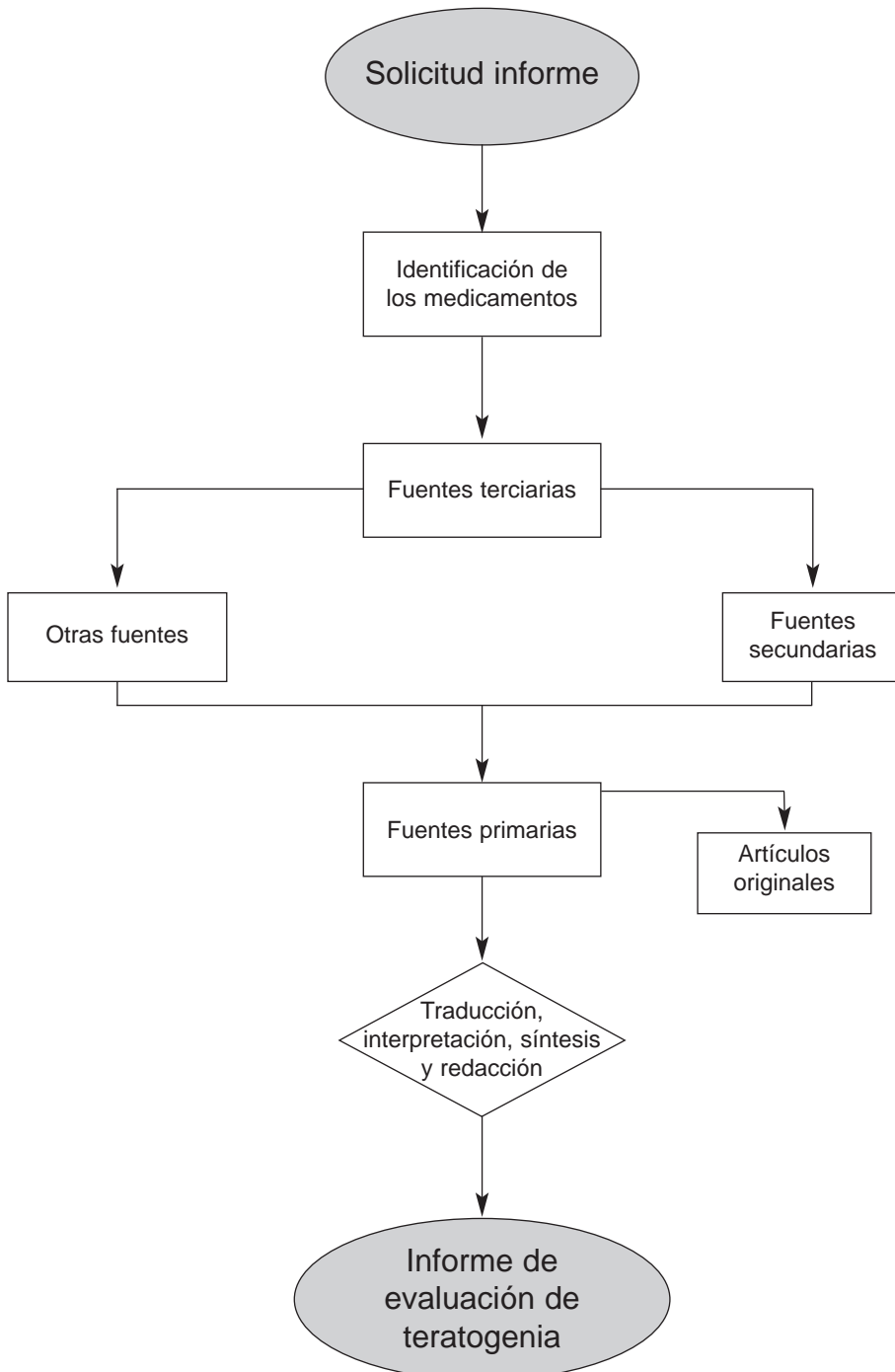
5. Estrategia de búsqueda

La estrategia de una búsqueda óptima se basa en la selección inicial de los términos adecuados. Para ello se localizan las palabras clave definidas en inglés tanto en la web específica de descriptores denominada **DeCS** (Descriptores en Ciencias de la Salud, URL: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>) como en el **MeSH** (Medical Subject Headings, Thesaurus) de Medline, terminología o vocabulario utilizado oficialmente por la National Library of Medicine. Dichos términos se combinan con los fármacos correspondientes a evaluar. Aunque se puede localizar el término concreto de la malformación si se conoce, los principales pueden generalizarse en:

- Abnormalities or deformities (animals o humans).
- Abnormalities drug-induced.
- Birth defects.
- Congenital defects.
- Foot deformities, limb deformities, heart deformities.
- Pregnancy.
- Teratogens or embryotoxins.

Por último, los pasos a seguir en la localización de la información adecuada y lo más completa posible se estandarizan según el diagrama indicado a continuación:

Estrategia de búsqueda



**INFORMES DE EVALUACIÓN
DE TERATOGENIA
EN EL PRIMER TRIMESTRE**

ACECLOFENACO

No se han encontrado referencias publicadas sobre riesgo teratogénico en humanos producido por la administración de aceclofenaco.

En **animales de experimentación** se han realizado diversos estudios de teratogenicidad pudiéndose fijar una dosis de seguridad en conejos de 2,5 mg/kg/día. En ratas a dosis de 0,75; 1,5 y 3 mg/kg administrando el producto desde el día 16 de la gestación hasta el día 21 postparto no se objetivaron alteraciones en los signos clínicos que pudieran relacionarse con el producto, ni se vieron afectados los períodos de gravidez o de lactancia¹⁻².

El aceclofenaco es un Antiinflamatorio No Esteroide (AINE) derivado del ácido fenilacético que está relacionado estructuralmente con el diclofenaco³.

En cuanto a este último fármaco (diclofenaco) se han realizado diversos estudios de reproducción en conejos, ratas y ratones a los cuales se les administró dosis de hasta 10, 10 y 20 mg/kg/día, respectivamente, no evidenciándose efectos teratogénos, aunque dichas dosis sí que produjeron toxicidad maternal (distocia, prolongación de la gestación) y fetal (pérdida de peso, retraso en el crecimiento y en la supervivencia)³⁻⁵.

En 1990, fue descrita una investigación de los efectos de varios AINEs en la fusión del paladar en ratones tanto *in vivo* como *in vitro*. Los fármacos, incluyendo diclofenaco, produjeron hendidura en el paladar⁶.

Los estudios en animales con diversos AINEs han registrado distocia, aumento de la pérdida post-implantación y retraso en el parto⁷.

No existen **estudios en humanos** adecuados y bien controlados⁷. En el año 2001, una combinación de un estudio observacional de cohortes y caso-control estimó el riesgo de efectos adversos en el embarazo con el uso de AINEs. El uso de AINEs durante el embarazo no fue asociado con malformaciones congénitas, parto prematuro o disminución del peso al nacer, pero sí con una asociación positiva en cuanto a abortos espontáneos⁶.

Resultados de un estudio caso-control sugieren que la ingestión prenatal de ácido acetilsalicílico o de otros AINEs pueden provocar una hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Los autores sugieren que éstos fármacos pueden ser responsables de alteraciones funcionales o estructurales en la circulación pulmonar durante la gestación⁸.

Un estudio más reciente ha encontrado que la hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido está significativamente asociada con la exposición *in útero* de AINEs, particularmente, con ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y naproxeno. La exposición fetal a AINEs fue confirmada mediante el análisis del meconio⁸.

Otro estudio sugiere que el riesgo de aborto espontáneo está incrementado con el uso de AINEs, sin embargo, los autores apuntan que éstas observaciones deben ser confirmadas. El mismo estudio no encontró asociación entre el uso de AINEs y anomalías congénitas, bajo peso al nacer o nacimientos prematuros⁸.

Todos los AINEs, por su mecanismo inhibitor de la síntesis de prostaglandinas, pueden producir constricción y cierre prematuro del ductus arteriosus del feto, si se mantiene la administración crónica durante el último trimestre de la gestación. Este efecto podría desembocar en la aparición de hipertensión arterial pulmonar y en el desarrollo de la capa muscular lisa de los vasos precapilares fetales, que se traduciría en hipertensión persistente en el recién nacido. Este riesgo ha sido constatado sólo para algunos antiinflamatorios, pero probablemente es generalizable a todos los AINEs, que comparten mecanismo de acción⁵⁻⁹.

Los antiinflamatorios pueden ejercer un efecto antiagregante plaquetario, que podría complicar o prolongar la hemorragia materna y predisponer al recién nacido⁵⁻⁹. No parece que el uso ocasional, salvo poco antes del

parto, sea responsable de efectos adversos fetales. Antes del parto, y debido también a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, los AINEs pueden reducir o incluso anular la contractilidad uterina, provocando un retraso anómalo del parto y una prolongación no fisiológica de la gestación⁵⁻⁹.

No hay evidencias de teratogenia de ningún AINE en humanos, no obstante debido a sus propiedades de inhibir la síntesis de prostaglandinas, en el caso del diclofenaco existe un caso descrito de contracción del ductus arteriosus en el feto tras la administración de diclofenaco lo que llevó a una hipertensión ventricular. Este problema se resolvió tras el cese de la administración del medicamento. Se sugiere una vigilancia del estado del ductus mediante ecocardiografía en mujeres embarazadas tratadas con diclofenaco¹⁰.

En general se recomienda valorar la relación beneficio/riesgo del tratamiento con AINEs, utilizar las dosis efectivas más bajas posibles y retirar el fármaco 8 semanas antes de la fecha del parto¹¹.

Diclofenaco está incluido en la **categoría B** de riesgo de uso de medicamentos en el embarazo según la FDA^{3,5-7,12}, aunque alguna fuente lo clasifica dentro de la **categoría D** de riesgo fetal si se usa en el tercer trimestre o cerca del parto⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. King VC. Aceclofenaco: Teratology study in the rabbit. Life Science Research Limited. Internal Report 1991.
2. Zapatero J. Estudio de la toxicidad peri y post-natal en ratas Producto a ensayar: Aceclofenaco: Centro de Investigación y Desarrollo Aplicado. Informe interno 1991.
3. Aceclofenac. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol 119. Greenwood Village, Colorado (03/2004).
4. American Society of Hospital Pharmacist. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2002.
5. Physicians´ Desk Reference. 57ª Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
6. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6ª Ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2002.
7. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Ed. Einsa. Madrid, 2003.
8. Martindale. The Complete Drug Reference. 33ª Ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2002.
9. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Ed. Einsa. Madrid. 1991.
10. Rein AJ, Nadjari M, Elchalal U, Nir A. Contraction of the fetal ducus arteriosus induced by diclofenac. Case report. Fetal Diagn Ther 1999; 14 (1): 24-5.
11. Ostensen, Monika. Optimisation of antirheumatic drug treatment in pregnancy. Clinical Pharmacokinetics 27 (6): 486-503. 1994.
12. Diclofenac. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol 119. Greenwood Village, Colorado (03/2004).

ACENOCUMAROL

Acenocumarol es un anticoagulante de estructura cumarínica al igual que warfarina¹⁻³. El uso de derivados cumarínicos durante el embarazo da lugar a problemas significativos en el feto y en el recién nacido. Existe amplia experiencia en la que se ha observado: embriopatía (síndrome warfarínico fetal: SWF), defectos en el sistema nervioso central (SNC), abortos espontáneos, muerte intrauterina, prematuridad y hemorragias^{2-4,5-12}. En general, el riesgo relativo de teratogenia es del 16% de malformaciones, 3% de hemorragias y 8% de muerte intrauterina³⁻⁵.

En el caso de warfarina se ha descrito el denominado SWF, el cuál puede originarse durante el primer trimestre de gestación y se caracteriza por las siguientes anomalías congénitas: hipoplasia nasal, condrodisplasia punteada, deslizamiento hipofisario, braquidactilia, malformaciones craneales, retraso mental y del crecimiento, espasticidad y diversos tipos de cardiopatías^{2-4,5-9}. La principal malformación es la hipoplasia nasal que puede provocar distress por obstrucción del tracto respiratorio^{5,6,10}. En alrededor del 50% de casos con SWF se produce hipoplasia de las extremidades con posible acortamiento de los dedos⁵. El periodo crítico de exposición para la aparición de este síndrome parece estar entre las semanas 6 y 9-12 de gestación, habiéndose observado una incidencia de embriopatía del 10-25% de los fetos expuestos^{3,6,8,11,12}.

En otras etapas del embarazo no existe tanto riesgo de SWF pero pueden producirse deformaciones en el SNC (mayor implicación clínica para el neonato) debidas a hemorragias y formación de tejido fibroso, que impiden un crecimiento normal del cerebro^{2-4,5-9}. Este hecho también puede ocasionar microcefalia, hidrocefalia, retraso del crecimiento y mental, atrofia óptica, sordera, síndrome de Dandy-Walker (atresia orificios situados en el IV ventrículo)^{3-6,8}. Aunque la incidencia en este periodo no ha sido establecida parece no ser muy elevada⁵.

También se ha asociado el uso de warfarina con aborto, muerte intrauterina o neonatal y prematuridad^{2-4,5-9}. En una revisión de 418 embarazos en los que se utilizaron derivados cumarínicos se produjeron 36 (8.6%) abortos espontáneos, 32 (7.7%) muertes fetales in útero y 11 (2.6%) recién nacidos con embriopatía⁸.

Un estudio prospectivo en 50 gestantes (54 embarazos) tratadas con anticoagulantes evaluó dos grupos: Grupo I (n=43): los anticoagulantes orales fueron sustituidos por heparina desde la 6ª hasta el final de la 12ª semana de gestación; y Grupo II (n=11): se diagnosticó el embarazo después de la 9ª semana y la terapia con acenocumarol no se sustituyó. Las complicaciones en el primer trimestre del Grupo I respecto al Grupo II fueron: trombosis en la madre 1 (2%) vs 0, aborto espontáneo 1 (2%) vs 1 (9%) y embriopatía fetal 0 vs 1 (9%) con dismorfosis facial y desplazamiento de epifisis. En ningún caso la diferencia fue estadísticamente significativa. Se llevó a cabo un aborto terapéutico y en el resto de embarazadas no se observaron más complicaciones durante esta etapa. En los otros trimestres se produjeron alteraciones cardíacas en la madre, retraso en el crecimiento intrauterino (25%) y pérdida fetal (2%). Los autores concluyen que la terapia con anticoagulantes orales no está contraindicada durante el embarazo, pero para reducir riesgos debería interrumpirse el tratamiento entre la 6ª y 12ª semana y durante el periodo próximo al parto¹².

Por último, existen algunos casos publicados referentes al uso de anticoagulantes durante el embarazo en los que no se detectaron anomalías u otro tipo de problemas en los neonatos tras utilizar warfarina durante la gestación y heparina al final de la misma^{13,14}.

En resumen, el uso de derivados cumarínicos en el primer trimestre acarrea un riesgo significativo para el feto. Aproximadamente un 70% de los casos expuestos tienen un desarrollo normal³. Si se requiere anticoagulación en la madre se recomienda el uso de heparina, que no atraviesa la placenta, desde la semana 6 a la 12 del embarazo y también 2-3 semanas antes del parto para reducir los riesgos sobre el feto, considerando algunas fuentes bibliográficas a acenocumarol relativamente seguro en el segundo y tercer trimestres^{2,3,5,7,9,11}.

Se encuentra clasificado dentro del **grupo D** de riesgo teratogénico^{3,11} de la FDA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 32th. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
2. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2001.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5^a Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.
5. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. Chap. 2. In: Speight TM, Holford NGH. Avery's drug Treatment, 4^a Ed. Adis. New Zealand, 1997.
6. Lee A, Parkinson M. Cardiovascular and blood disorders during pregnancy: Part 2. Drug use in Pregnancy. Continuing Education. The Pharmaceutical Journal 1995; 254: 56-7.
7. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Versión española USP DI 1994. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
8. Ramin SM, Ramin KD, Gilstrap LC. Anticoagulants and thrombolytics during pregnancy. Semin Perinatol 1997; 21:149-53.
9. Ginsberg JS. Drug Therapy: Management of venous thromboembolism. N Engl J Med 1996; 335(24):1816-28.
10. Howe AM, Lipson AH, de Silva M, Ouvrier R, Webster WS. Severe cervical dysplasia and nasal cartilage calcification following prenatal warfarin exposure. Am J Med Genet 1997; 71:391-6.
11. Acenocoumarol. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 112. Englewood, Colorado (ed.exp. 06-02).
12. Lecuru F, Desnos M, Taurelle R. Anticoagulant therapy in pregnancy. Report of 54 cases. Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 75:217-21.
13. Kimura K, Kawada T, Endo S et al. Anticoagulant therapy and obstetric management in a pregnant patient with mechanical prosthetic valve. Kyobu Geka 1996; 49:821-6. (Abstract Medline)
14. Wang Y, Hu J. Analysis for 13 term deliveries after cardiac valve replacement and percutaneous transluminal mitral commissuroplasty. Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih 1996; 31:12-4 (Abstract Medline).

ACETIL SALICÍLICO ÁCIDO

En animales los salicilatos se han mostrado teratogénicos y embriotóxicos¹. En humanos existen estudios que encuentran asociación positiva entre anomalías congénitas e ingesta crónica de aspirina durante la gestación, sin embargo otros estudios no han hallado tal relación². Se han comunicado efectos adversos de tipo hematológico en neonatos cuyas madres tomaron aspirina antes del parto. Además, se ha sugerido que el cierre prematuro del ductus arteriosus secundario a la toma de salicilatos antes del parto, es la causa de hipertensión pulmonar en algunos niños^{1,3}. El fármaco puede afectar al mecanismo hemostático de la madre y el recién nacido, aumentando el riesgo de hemorragia. Dosis altas pueden estar relacionadas con un incremento de la mortalidad perinatal y efectos teratogénicos⁴.

El uso crónico de dosis de 40-150 mg/día, no han demostrado toxicidad fetal o neonatal. En el Collaborative Perinatal Project tras monitorizar 50.282 pares madre-hijo, de los cuales 14.864 habían utilizado aspirina durante el primer trimestre, no se ha podido establecer una asociación entre salicilatos y malformaciones congénitas². Un estudio caso-control analiza posibles defectos cardíacos no encontrando asociación entre el uso de aspirina durante el primer trimestre y un incremento del riesgo de malformaciones cardíacas⁵. Por otra parte, la evaluación retrospectiva de 833 casos de anomalías mostró una incidencia mayor respecto a los controles, aunque sólo un defecto, talipes (deformación de los pies), alcanzó significancia estadística⁵.

El uso de aspirina en más de 50.000 gestantes ha sido evaluado utilizando un análisis multivariante y se ha obtenido una tasa global de malformaciones similar entre 5.128 niños expuestos en mayor medida a ácido acetilsalicílico (al menos 8 veces en los primeros 4 meses de embarazo), 9.738 expuestos a otras dosis y 35.418 no expuestos durante el mismo periodo⁵.

En situaciones con riesgo de desarrollar hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, y en casos de retraso de crecimiento intrauterino del feto, dosis de hasta 150 mg/día pueden ser beneficiosas, aunque se requieren más estudios para valorar la relación riesgo-beneficio en éstas patologías². El ácido acetilsalicílico se clasifica en la **categoría C** de la FDA^{4,5,6}, pero a dosis altas en el tercer trimestre se le atribuye un **factor de riesgo D**^{2,5,6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2002.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 6th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 2002.
3. Dukes MNG. Meyler's Side Effects of Drugs, 130 Ed. Elsevier. Amsterdam, 1996.
4. Physicians' Desk Reference. 57th Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
5. Aspirin. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex computerized Clinical Information System[®]. Micromedex Inc. Vol 118. Greenwood Village, Colorado (12/2003).
6. Drugs in pregnancy and breastfeeding. Penicillin. URL: <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>.

ACICLOVIR

Aciclovir es un fármaco antiviral especialmente indicado en el tratamiento de *Herpes simplex* (VHS), tipo I y II, y *varicela-zoster*¹⁻⁶. Se ha comprobado que aciclovir atraviesa la placenta tras administración sistémica en humanos.

Aciclovir no ha demostrado ser teratógeno en los test estándar tras administración subcutánea en ratas y conejos, intravenosa en conejos y oral en ratones. Sin embargo en test no estándar en ratas, se observó toxicidad materna y malformaciones fetales, principalmente a nivel de la cabeza y la cola, al administrar dosis altas de aciclovir por vía subcutánea. La relevancia clínica de estos hallazgos en humanos todavía se desconoce³.

Para hacer un seguimiento del desarrollo fetal en embarazadas tratadas con aciclovir por vía sistémica, el fabricante estableció un registro de estos casos. Se estudiaron 1.002 exposiciones a aciclovir durante el embarazo, de las cuales el inicio de la exposición se produjo en el primer trimestre en 652 casos, en el segundo en 146 y en el tercer trimestre en 202 casos y en dos de ellas se desconoce. Se observaron 70 abortos espontáneos (69 de ellos empezaron la exposición en el primer trimestre), 78 provocados (todos bajo exposición inicial en el primer trimestre) que no presentaron malformaciones congénitas y 23 recién nacidos con alguna malformación (17 de ellos expuestos a aciclovir desde el primer trimestre). El resto no presentó ningún tipo de malformación. La media de malformaciones en el grupo con inicio de la exposición en el primer trimestre, sin incluir los abortos espontáneos y provocados, fue del 3,4%. La media de los tres trimestres fue de 2,7% (23 de 854)⁴. La comparación de los datos obtenidos mediante este registro desde junio de 1984 hasta diciembre de 1996 con los datos del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) revela que no existe evidencia de mayor riesgo de alteraciones en neonatos de madres tratadas con aciclovir durante el primer trimestre del embarazo. Cabe señalar que aunque el riesgo fetal/neonatal parece mínimo, el tamaño muestral de este estudio todavía no es suficiente para establecer conclusiones definitivas acerca de la completa seguridad de aciclovir durante el embarazo²⁻⁴.

Se ha descrito un caso de tratamiento con aciclovir intravenoso (IV) de infección diseminada por virus *Herpes simplex* (VHS) durante el octavo mes del embarazo, y 7 días antes del parto por cesárea, del que nació un neonato sano y sin secuelas. Aciclovir IV se ha utilizado también durante el segundo y tercer trimestres del embarazo en un reducido número de mujeres sin efectos adversos aparentes sobre el feto, aunque son necesarios más estudios³.

El CDC establece que los primeros episodios clínicos de herpes genital durante el embarazo se pueden tratar con aciclovir oral, y que la forma IV puede estar indicada en el caso de infecciones por VHS que comprometan la vida materna. Aunque, la administración prolongada en embarazadas con historia previa de herpes genital recurrente no está recomendada^{1,3}.

En resumen, no se han detectado efectos adversos en el feto o el neonato atribuibles a la administración de aciclovir durante el embarazo y aunque se han descrito malformaciones congénitas en neonatos expuestos durante el primer trimestre del embarazo, estos efectos no parecen estar relacionados con aciclovir. Por otra parte el tratamiento sistémico por vía intravenosa de infecciones diseminadas que comprometan la vida ha reducido la mortalidad materna y fetal/neonatal por estas infecciones, por lo que parece que existe consenso sobre la indicación de esta terapia^{4, 6}. Sin embargo para el tratamiento de infecciones genitales primarias por VHS y prevenir infecciones recurrentes, es necesario realizar estudios controlados.

Aciclovir está clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal por la FDA^{1,2,4}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos . Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
2. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX[®] System. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 112. Englewood, Colorado (expires 06/02).
3. American Health-System Pharmacists Society. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2002.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5^a Ed. Baltimore, Williams-Wilkins, 1998.
5. Martindale. The complete drug reference. 32th ed. The Royal Pharmaceutical Press. London, 1999.
6. Theis JGW and Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford HG, eds. Avery's Drug Treatment. 4th ed. Auckland: Adis International; 1997.

ÁCIDO VALPROICO

En animales de experimentación se ha demostrado que el ácido valproico produce daño fetal a dosis hasta 30 veces superiores a las usuales en humanos¹⁻³. En humanos existen comunicaciones de casos en los que se asocia fundamentalmente con alteraciones en el *tubo neural*: espina bífida lumbosacral, meningomielocelo (un estudio relaciona una mayor incidencia de meningomielocelo cuando se asocia benzodiazepinas con valproico), defectos del sistema nervioso central, microcefalia. En concreto el riesgo de espina bífida se presenta entre un 1% y 2% de los fetos expuestos a valproato durante el primer trimestre (riesgo relativo del 1.2%) (basándose en los registros francés e italiano), frente al 0.05% para la población general²⁻¹⁵. Otras *malformaciones mayores* descritas han sido lesiones congénitas cardíacas, hipospadias, reducción de extremidades, anomalías genitales y paladar hendido^{1-3,5,6,8,10,11}. También parece existir un síndrome fetal caracterizado por defectos faciales típicos (acortamiento de nariz, hipoplasia facial, ensanchamiento del puente nasal)^{2,5,8}, y recientemente también se ha asociado trigonocefalia con el síndrome^{12,13}. Puede producirse retraso en el crecimiento en dos tercios de los casos expuestos a valproato en monoterapia⁵. Evidencias posteriores de daño fetal han sido comunicadas en dos niños cuyas madres recibieron valproato en monoterapia durante toda la gestación para el control de la epilepsia¹⁴. La dosis administrada puede ser determinante según se desprende de algún estudio, en el cual no se ha observado ningún caso de espina bífida cuando la madre ingería menos de 1.000 mg/día ($p=0.001$)^{5,10}. En cambio, el riesgo de anomalías congénitas mayores, y en especial del tubo neural, se incrementa con dosis mayores¹⁰.

El análisis de la incidencia de *paladar/labio hendido* en gestantes epilépticas noruegas puso de manifiesto una reducción del odds ratio de 3.0 a 1.1 ($p=0.047$) al pasar de un periodo en el que prevalecía el uso de fenitoína y fenobarbital, a otro en el que se usó carbamazepina y valproico. En cambio, la incidencia de espina bífida se incrementó de 0.82 por 1.000 a 2.31 por 1.000 (OR 1.5 y 4.4, respectivamente; $p=0.17$)⁵. Se han observado posibles efectos adversos en el feto a nivel del sistema nervioso central, que producen retraso en el desarrollo psicomotor del neonato, sugiriéndose una proporción mayor de disfunciones neurológicas en los niños expuesto a este antiepiléptico^{1,17}.

Recientemente se ha visto que el uso de valproico durante el embarazo puede estar asociado con el desarrollo de *autismo* en el niño. Cinco casos de niños autistas en los que la madre había tomado valproico durante el embarazo fueron estudiados. En 2 de los casos, la madre utilizó valproico en monoterapia, y en otros 3, la madre lo utilizó en combinación con otros anticonvulsivos. Todos los niños presentaron manifestaciones de autismo, déficits cognitivos, y características típicas del síndrome fetal del valproico⁸.

Las mujeres epilépticas en tratamiento tienen un riesgo 2-3 veces mayor de dar a luz hijos con alguna malformación congénita que el resto de la población general, siendo los factores relacionados con los fármacos uno de los principales factores de riesgo^{1,4,16-19}. La evaluación de la teratogenia inducida por antiepilépticos es complicada debido a que muchas mujeres cuyos fetos habían estado expuestos tienen niños sin ninguna afección⁵. Distintos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que una terapia combinada está asociada a un mayor *riesgo de efectos teratogénos* que la monoterapia, por lo que se recomienda que siempre que sea posible se trate con un solo fármaco^{1,4,6,16-18}. En el caso de monoterapia el riesgo de efectos teratogénos corresponde a un 3% (frente al 2% de epilépticas no tratadas o de la población general)¹⁷. La aparición de malformaciones específicas depende del momento de exposición durante la embriogénesis: anomalías del tubo neural se producen con una exposición a los 21-28 días de la gestación (desde el primer día de la última menstruación), labio/paladar hendido a los 35-70 días y alteraciones cardíacas congénitas antes de los 42 días^{1,7,17}. Los factores genéticos tienen una influencia notable en el riesgo de malformaciones⁵. Por otra parte, existen serios riesgos para el feto y la madre derivados de ataques epilépticos no tratados, que en ocasiones se producen a pesar del tratamiento^{1,2,7}.

Un estudio de cohorte retrospectivo ($n=1.411$) establece un riesgo incrementado de anomalías congénitas mayores en la descendencia de gestantes tratadas con valproato en monoterapia durante el primer trimestre (RR 4,1), señalando que el riesgo se relaciona con la dosis utilizada. El valproato en monoterapia se asocia de forma significativa con defectos del tubo neural (RR 4,0; $p=0,03$) y mayor riesgo de hipospadia (RR 4,8; $p=0,05$)²⁰.

Una reciente publicación muestra el caso de una gestante tratada con 1.000 mg/día de valproato sódico que dio a luz gemelos, pero sólo uno de ellos con espina bífida. Puesto que la exposición en útero a valproato fue idéntica para ambos, sugieren que además puede existir un componente genético en su desarrollo, de forma que puede ser mayor el riesgo si a esto se añaden dosis elevadas del fármaco al principio del embarazo²¹.

Dentro del grupo de fármacos utilizados en el *tratamiento de la epilepsia durante el embarazo*, el de elección para el gran mal es carbamazepina y un 90% de mujeres con epilepsia tratadas convenientemente han dado a luz niños sanos (la deficiencia de folato puede tener un papel importante en el potencial teratógeno)^{1,4-7,17,18,22}. En la tabla siguiente se muestran las principales malformaciones descritas para los antiepilepticos (extraído de la referencia 15):

Anomalías	Fenitoína	Ácido valproico	Carbamazepina	Fenobarbital
Malformaciones cardíacas	+	+	-	+
Labio y/o paladar hendido	+	+	-	+
Defectos tubo neural	-	+	+	-
Anomalías genitourinarias	+	+	+	+
Alteraciones cognitivas	+	+	±	±
Anomalías menores	+	+	+	+

+ = Anomalía descrita; - = Anomalía no descrita; ± = Evidencia no concluyente.

El ácido valproico tiene asignado un **factor de riesgo D** según la FDA^{1,8,15}. Si su uso es inevitable, resulta recomendable reducir la dosis diaria o dividirla en tres o más tomas, monitorizando estrechamente las concentraciones plasmáticas, para reducir el riesgo evidente de malformaciones¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 5th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
- Valproic acid use in pregnancy/lactation. Drug Consults. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 115. Englewood, Colorado (ed.exp. 03/03).
- Pergament E, Rissman AS, Ormond KE. Epilepsy and antiepileptic medications in pregnancy. ITIS RISK Newsletter (Illinois Teratogen Information Service) 1993; 13. URL: www.fetal-exposure.nwu.edu/news.html.
- Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
- Lewis DP, Van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ. Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I: Antiepileptic drugs, contraceptives, smoking and folate. *Ann Pharmacother* 1998; 32:802-16.
- American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information 2002.
- Antiepileptic drugs. Use in pregnancy. Drug Consults. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 115. Englewood, Colorado (ed.exp. 03/03).
- Valproic acid. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 115. Englewood, Colorado (ed.exp. 03/03).
- Dukes MNG, *Meyler's Side Effects of Drugs*. 13th Ed. Amsterdam, 1996.
- Masud M, Prakash S, Ryan WG, Ryals T. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates and nursing infants. *South Med J* 2001; 94:305-22.
- Mo CN, Ladusans EJ. Anomalous right pulmonary artery origins in association with the fetal valproate syndrome. *J Med Genet* 1999; 36:83-84.
- Lajeunie E, Barcik U, Thorne JA, Ghouzi VE, Bourgeois M, Renier D. Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate. *J Neurosurg* 2001 Nov; 95 (5): 778-82.
- Assencio-Ferreira VJ, Abraham R, Veiga JC, Santos KC. *Arq Neuropsiquiatr* 2001 Jun;59 (2-B): 417-20.
- Hout C, Gauthier M, Lebel M et al. Congenital malformations associated with maternal use of valproic acid. *Can J Neurol Sci* 1987; 14:290-93.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos*. Ed Einsa. Madrid 1991.
- Lindhout D, Omtzigt JG. Pregnancy and the risk of teratogenicity. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl.4): 41-8.
- Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs* 1999; 57:535-44.
- Froscher W. Teratogenic effects of anti-epileptic drugs. *Drugs of Today*. 25; 563-567.1989.
- Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Guidolin L, Vignoli A et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999; 40:1231-6.
- Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC et al. Antiepileptic drug regimen and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999; 46:739-46.
- Davidson DL. Letter to the Editor: Discordant twins for neural tube defect on treatment with sodium valproate. *Seizure* 2002; 11:445.
- Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*. 32th Ed. The Royal Pharmaceutical Society. London 1999.

ALOPURINOL

Alopurinol y su principal metabolito, oxipurinol, disminuyen el nivel de ácido úrico en plasma y en orina por inhibición de la xantina oxidasa, enzima que cataliza la oxidación de la hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico¹⁻⁶. En un estudio con ratones, el tratamiento con alopurinol vía intraperitoneal con dosis de 50-100 mg/kg durante los días 10 ó 13 de la gestación, produjo hendidura palatal y defectos esqueléticos. Sin embargo, en estudios con otras especies animales no se ha observado daño fetal^{2,4}.

Se desconoce si cruza la placenta y en humanos no hay estudios adecuados y bien controlados.

El tratamiento con alopurinol a dosis diarias de 300-400 mg, combinado con quimioterapia para el tratamiento de leucemia durante el 2º y 3º trimestre del embarazo en 4 mujeres, dio como resultado dos neonatos sanos, una muerte intrauterina fetal (consecuencia probablemente de preeclampsia), y un neonato con retraso en el crecimiento y ausencia del riñón derecho, hidronefrosis del riñón izquierdo y calcificación subcapsular hepática cuya relación con alopurinol quedó descartada².

Se ha descrito el caso aislado de una mujer en tratamiento con alopurinol 300 mg/día durante la concepción y parte del primer trimestre, en el que dio a luz a una niña a término, por cesárea, con fenilcetonuria².

Por otro lado, otro caso descrito de tratamiento con alopurinol 300 mg/día a lo largo de la gestación, dio a luz una niña sana de 2,51Kg en la semana 35 del embarazo².

Su uso durante el embarazo únicamente se recomienda cuando no existan alternativas terapéuticas más seguras^{2,4,6}. Alopurinol se encuentra clasificado en la **categoría C**¹⁻⁷ de riesgo fetal según la FDA y en la **categoría B2**⁶ según la ADEC (Australian Drug Evaluation Committee's).

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 2005.
3. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
4. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2006.
5. Physicians' Desk Reference. 59th. Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
6. Alopurinol. Drug Evaluation Monographs. Micromedex Inc Vol. 127, Englewood, Colorado (ed. exp 03/06).
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.

ALPRAZOLAM

Alprazolam es una benzodiazepina (BZD) de semivida intermedia/corta. La frecuencia de malformaciones no fue mayor que la esperada en los estudios llevados a cabo en ratas y conejos tratados con alprazolam a dosis 8 veces superiores a las utilizadas en el hombre. A dosis altas, que producen toxicidad materna en conejos, se han observado anomalías esqueléticas y mortalidad fetal¹.

En ratas preñadas, el fármaco produjo anomalías vertebrales a nivel torácico e incremento de muerte fetal sólo a dosis altas (50 mg/kg). Algunos estudios describieron los efectos de alprazolam expuestos en el día 18 de gestación en el neurodesarrollo de ratones en una serie de casos.

En una estirpe de ratones expuestos indujo un desequilibrio persistente en el recién nacido y daño en miembros posteriores en la descendencia de los adultos sugiriendo un defecto en el desarrollo cerebelar. En una 2ª parte de este estudio la exposición in útero al fármaco con 0,32 mg/kg oral no incrementó la ansiedad en la descendencia de los adultos pero redujo la motivación. Un descenso en la tendencia de atraer la actividad del grupo y un incremento en las agresiones de los machos fue observada en la 3ª parte del estudio¹.

En un estudio en ratas en el cual se utilizaron dosis de alprazolam de 0,1 y 0,2 mg/kg/día durante 13-20 días de gestación dio lugar a alteraciones en el comportamiento en la descendencia².

Otro estudio en ratones sugirió una alteración del receptor GABA-BZD durante el desarrollo cerebral fetal³.

Se realizó un estudio de casos-controles en el cual 75 mujeres embarazadas de un total de 38.151 fueron tratadas con 5 tipos de BZD, entre ellas el alprazolam, durante la gestación. Se concluyó que el tratamiento con las mismas durante el embarazo no presentó riesgos teratogénicos detectables para el feto pero la cantidad de información era limitada para las diferentes anomalías congénitas⁴.

En otro estudio prospectivo (Junio 1982-Diciembre 1990) en donde se valoró el efecto del alprazolam durante el primer trimestre, se registraron 411 gestantes resultando en 13 nacimientos con anomalías congénitas, 263 nacimientos sin anomalías congénitas, 47 abortos espontáneos y 88 abortos programados⁵.

En un estudio con 441 casos de exposición in útero al alprazolam o triazolam durante el primer trimestre, algunas mujeres discontinuaron el tratamiento cuando se les diagnosticó el embarazo, pero 24 continuaron con alprazolam durante la gestación. Durante la publicación de los resultados, 1/5 de las 441 pacientes estaban todavía embarazadas, en 1/6 se había perdido su seguimiento y 1/6 habían abortado por varias razones. En 16 mujeres se dio aborto espontáneo sin anomalías congénitas. Dos embarazos acabaron con el nacimiento de niños muertos y un recién nacido murió dentro de las 24 horas de nacer. La mayor parte de los expuestos finalizaron dando lugar a niños normales¹.

No existen estudios epidemiológicos de anomalías congénitas de niños nacidos de madres tratadas con alprazolam durante la gestación, aunque se han descrito casos aislados de estenosis pilórica y hernia umbilical¹.

El seguimiento post-comercialización de la exposición a alprazolam durante el primer trimestre en 411 gestantes no puso de manifiesto ningún incremento en las anomalías congénitas⁶.

No hay datos sobre el paso transplacentario de alprazolam, sin embargo otras BZD atraviesan la placenta y se acumulan en el feto¹.

A continuación valoraremos los posibles efectos de las BZD en general.

Las BZD pueden causar daño fetal cuando se administran a la mujer embarazada. En varios estudios se ha relacionado el uso de BZD (Clordiazepóxido y diazepam) durante el primer trimestre del embarazo con aumento de

la incidencia de anomalías congénitas, principalmente hendidura labial y/o palatal^{1,7-13}. De 1.427 recién nacidos con malformaciones comparados con 3.001 controles, el uso en el primer trimestre de BZD (siendo diazepam el más usual), se asoció con hernia inguinal, defectos cardíacos y estenosis pilórica¹⁰. Con todo, el significado exacto de esta relación es difícil de cuantificar, debido al amplio uso de las benzodiazepinas, junto con lo relativamente raro de la aparición de estos efectos y por el hecho de que muchos de estos tratamientos eran de larga duración, por lo que la probabilidad de que el feto expuesto esporádicamente desarrolle algún defecto es desconocida¹. Así, otros estudios epidemiológicos no han podido confirmar relación entre diazepam y labio y/o paladar hendido^{7,11}. Tampoco se ha observado un riesgo incrementado de malformaciones en un estudio de cohorte prospectivo incluyendo 137 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre frente a un número equivalente de controles¹⁴.

Los resultados del seguimiento de 272 gestaciones mostraron 15 malformaciones entre los 186 nacidos vivos: 4 defectos cardíacos y 6 casos de hernia inguinal, sugiriéndose una posible relación con las propiedades relajantes musculares de las BZD⁶. Otro estudio prospectivo reciente incluyó 460 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre no encontrándose un incremento significativo en las anomalías congénitas respecto al grupo control (3.1% vs 2.6%), aunque se observaron algunos casos más de defectos cardíacos en el grupo expuesto al fármaco¹⁵.

En definitiva, mientras no se realicen estudios de suficiente envergadura como para proporcionar resultados más concluyentes, no puede considerarse que la exposición en útero se encuentre asociada con un aumento clínicamente significativo de defectos mayores y en muchos casos se las recomienda para trastornos severos (ansiedad, insomnio)¹¹.

Se ha de considerar también, en tratamientos prolongados, la posibilidad de aparición de síndromes de abstinencia y flacidez neonatal en el recién nacido^{1,7,12}. De hecho, se ha detectado en niños de madres que tomaron alprazolam durante el embarazo, un síndrome de abstinencia transitorio similar al que se produce con otras BZD^{16,17}.

Alprazolam se encuentra clasificado por la FDA en la **categoría D** en cuanto a teratogenia: evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, aconsejándose evitar su uso excepto en situaciones en las que el beneficio esperado supere el riesgo^{1,10,16,18-20}.

BIBLIOGRAFÍA

1. C1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
2. Jaiswal AK. Effect of prenatal alprazolam exposure on anxiety patterns in rat offspring. *Indian J Exp Biol.* 2002 Jan; 40 (1): 35-9.
3. Rayburn WF, Christensen HD, Gold KM, Gonzalez CL. Neurobehavior effects in four strains of mice offspring exposed prenatally to alprazolam. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Oct; 187(4):968-72.
4. Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Mar 10; 101(2):147-54.
5. St Clair SM, Schirmer RG. First-trimester exposure to alprazolam. *Obstet Gynecol.* 1992 Nov; 80(5):843-6.
6. Ormond K, Pergament E. Update: Benzodiazepines in pregnancy. ITIS RISK / Newsletter (Illinois Teratogen Information Service) 1999; 7(4). URL: www.fetal-exposure.org/news.html.
7. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
8. Martindale, The Complete Drug Reference. 33ª Ed. The Royal Pharmaceutical Society. Londres 2002.
9. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
10. Saltó A, Franquesa N. Embarazo: tiempo de prudente espera. *El Farmacéutico* 1998; 212:57-84.
11. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment.* Chap. 2. 4ª ed. Adis International. Auckland, 1997.
12. Eskes T, Finster M. *Drug Therapy During Pregnancy.* Butterworths. Londres, 1985.
13. Diazepam. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 119. Greenwood Village, Colorado (ed. exp. 03/04).
14. Pastuszak A, Koren G, Milich V et al. Prospective assessment of pregnancy outcome following first-trimester exposure to benzodiazepines. In: Koren G, ed. *Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide.* 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1994:77-88
15. Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, Lukashova I. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic?. *Reprod Toxicol* 1998; 12:511-5.
16. Barry WS, Clair SM: Exposure to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987; 1: 1.436-1.437.
17. Anderson PO, MCGuire GG: Neonatal alprazolam withdrawal possible effects of breast feeding. *DICP Ann Pharmacother* 1989; 23: 614.
18. D'Arcy PF, Griffin JP. *Iatrogenic Disease,* 30 Ed. Oxford Medical Publication. Oxford 1986.
19. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos.* Ed. Einsa. Madrid, 1991.
20. Alprazolam. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 119. Greenwood Village, Colorado (ed. exp. 03/04).



AMBROXOL

Ambroxol es un agente mucolítico que actúa disminuyendo la viscosidad y aumentando la cantidad de las secreciones bronquiales, así como activando el aclaramiento mucociliar^{1,2}.

Estudios en ratas y conejos no han demostrado efectos teratogénos cuando se administraron durante la organogénesis, a las más altas dosis (3.000 mg/kg en ratas y 200 mg/kg en conejos) se manifestó toxicidad maternal y retraso en el crecimiento fetal. Con dosis de 500 mg/kg en ratas administradas antes y durante los primeros 20 días de embarazo no se describieron efectos durante el embarazo ni postnatales³.

En humanos no hay estudios adecuados y bien controlados, no obstante la amplia experiencia clínica a partir de la 26 semana no han registrado evidencia de efectos nocivos fetales¹.

No se ha establecido su categoría de riesgo en las clasificaciones de la FDA y ADEC (Australia) ni tampoco en la clasificación alemana².

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 2004.
2. Ambroxol. Drug Evaluation Monographs. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Drug Information. Thomson MICROMEDEX. Vol.122. Micromedex Inc. Greenwood Village, Colorado (edition expires 12/2004).
3. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.



AMILORIDA

Diurético ahorrador del potasio que atraviesa la placenta en animales, aunque se desconoce su paso en humanos. Estudios de reproducción en animales utilizando dosis 20-25 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos no han demostrado riesgo en los fetos¹⁻³. Otros estudios en animales utilizando dosis de 8 mg/Kg/día han dado como resultado una disminución del crecimiento fetal en ratas, pérdida de peso también en conejos, y dificultades en el crecimiento y supervivencia de las crías².

No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas, y dado que los estudios de reproducción en animales no predicen la respuesta en humanos, sólo se debería utilizar cuando está claramente indicado^{2,3}. Se han localizado tres casos comunicados de exposición a amilorida. En un caso, tras el aborto voluntario, se observaron malformaciones en el feto, con hipoplasia de un pierna y ausencia de formación del cráneo sobre el tejido cerebral. La gestante había sido tratada durante el primer trimestre con amilorida, propranolol y captopril, atribuyendo los autores el defecto a éste último¹. En los otros dos casos tratados durante toda la gestación con amilorida y cloruro potásico y con amilorida, hidroclorotiazida y amiodarona, respectivamente, dieron a luz niños normales¹.

El seguimiento realizado por el Michigan Medicaid detectó 28 recién nacidos expuestos a amilorida durante el primer trimestre. Se observaron 2 defectos mayores (7,1%; uno esperado), uno de ellos relativo a hipospadias¹.

En general, no existen pruebas satisfactorias que demuestren la utilidad de los diuréticos en la prevención de la toxemia gravídica. De hecho, los diuréticos no están recomendados durante el embarazo, reservándose sólo al tratamiento del edema debido a causas patológicas o como tratamiento a corto plazo en pacientes con hipervolemia severa^{4,5-8}. No obstante, a amilorida se le asigna el **factor de riesgo B** de la clasificación de la FDA^{1,3,5,9,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 5th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
2. American Health-System Pharmacists Society. *American Hospital Formulary Service: Drug Information*. Bethesda, 2002.
3. *Physicians' Desk Reference*. 57th Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. Madrid 2003.
5. Amiloride. *Drug Evaluation Monographs*. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 116. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/03).
6. Therapy of chronic hypertension in pregnancy. *Drug Consults*. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 116. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/03).
7. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
8. Thiazide diuretics – therapy in pregnancy. *Drug Consults*. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 116. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/03).
9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos*. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
10. Amiloride. *Drugs in pregnancy and breastfeeding (A to D)*. URL: <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>.



AMINOPIRIDINA

4-Aminopiridina es un fármaco utilizado en múltiples alteraciones neurológicas incluyendo síndromes miasténicos o esclerosis múltiple^{1,2}.

No se han descrito efectos dañinos en ratas (150 mg/Kg), conejos (90 mg/Kg) y ratones (180 mg/Kg) preñadas tratadas diariamente durante la mayor parte de su gestación. Tras administración subcutánea de 4-aminopiridina los días 9-11 de gestación se observó algún defecto con dosis de 0,2 mg/g de peso corporal, consistente en onfalocelo. Otros autores no han encontrado evidencia de teratogenia *in vitro* sobre embriones de rata a concentraciones medias de 80 mcg/ml. En ratas y ratones se utilizaron dosis orales de 150-200 mg/kg junto con nitrato sódico los días 21 ó 16, 17 y 18, respectivamente, detectándose tumores pulmonares, leucemia o de glándulas mamarias en el feto, pero no malformaciones congénitas³.

No existe información sobre los posibles efectos teratógenos durante el embarazo en humanos. Se indican como principales efectos adversos la hepatitis o las convulsiones, las cuáles podrían afectar negativamente al feto⁴. Por otra parte, se aconseja a pacientes con esclerosis múltiple que abandonen cualquier tratamiento 2 ó 3 meses antes de la concepción⁵.

No se encuentra asignada aminopiridina a ninguna categoría de riesgo fetal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
2. Aminopyridine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System[®]. Micromedex Inc. Vol. 115. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/03).
3. Shepard TH. Catalog of Teratogenic agents. 7th ed. Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
4. 4-Aminopyridine and 3,4-diaminopyridine toxicity. Drug Consults. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System[®]. Micromedex Inc. Vol. 115. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/03).
5. Bitton A, Lublin FD. Palliative care in patients with multiple sclerosis. *Neurol Clinics* 2001; 19(4). URL: <http://home.mdconsult.com>.

AMITRIPTILINA

Amitriptilina es un antidepresivo tricíclico con efectos sedantes y anticolinérgicos¹⁻⁴. Este medicamento ha mostrado teratogenicidad dosis dependiente en hamsters preñadas tratadas con dosis 24-40 veces la humana⁵⁻⁷. Las anomalías que aparecieron en las crías fueron encefaloceles y cola torcida en hamsters y malformaciones esqueléticas en ratas. Existen estudios en los que dosis unas 13 veces superiores a la dosis máxima recomendada en humanos no pusieron de manifiesto malformaciones en monos, ratas y conejos⁸. Otros trabajos no hallan aumento de malformaciones en ratas a las que se les administra de 2-10 veces la dosis habitual en humanos⁹.

El análisis de 86 gestantes expuestas durante el primer trimestre a este medicamento no evidenció alteraciones imputables a amitriptilina^{9,10}. Aunque aparecieron 4 casos de recién nacidos con malformaciones:

- Hipospadias (un caso).
- Anoftalmia bilateral (un caso).
- Protuberancia en manos y pies (un caso).
- Pequeñez congénita anormal del maxilar inferior (micrognatia), Mandíbula derecha anómala y pie izquierdo equinovaro.

Un estudio caso-control de 1.370 niños con anomalías halló asociación estadística entre éstas y la exposición a amitriptilina, pero esta asociación se basó únicamente en tres casos⁹.

Existen también comunicaciones de casos aislados de reducción de miembros (tibia y pies hipoplásicos) tras el uso de dosis terapéuticas de amitriptilina al principio de la gestación, pero sin relación de causalidad establecida^{2,3,5}.

Un estudio de vigilancia evaluó 467 recién nacidos expuestos durante el primer trimestre, revelando 25 casos (5.4%) de malformaciones mayores (20 esperados) incluyendo: anomalías cardiovasculares (6/5), polidactilia (2/1), reducción de miembros (2/1) e hipospadias (1/1). Sin embargo, tampoco se pudo establecer una asociación clara¹⁰.

Otro estudio realizado por la ENTIS (European Network of Teratology Information Services), evaluó prospectivamente los resultados de 689 gestantes expuestas a antidepresivos durante el embarazo. De los 118 casos expuestos a amitriptilina hubieron: 18 abortos voluntarios, 10 espontáneos, 2 nacimientos con niño muerto, 79 recién nacidos sanos (7 de los cuales prematuros), 6 con desórdenes neonatales y 4 (3,4%) con defectos congénitos. Las anomalías fueron todas consecuencia de la exposición al fármaco durante el primer trimestre y en algún caso en asociación a otros tratamientos. Incluyeron: pequeño defecto en el septo ventricular; fisura palpebral y pliegue palmar; microangioma facial e hidrocele derecho (exposición simultánea a clonazepam y vacunas de la difteria, tétanos y tífus); y asimetría facial muscular así como déficit de G6PD (exposición simultánea a clonazepam y oxazepam)⁸.

Un artículo publicado recientemente presentó los datos comunicados de malformaciones congénitas asociadas al tratamiento con antidepresivos recogidos por los centros de vigilancia de E.E.U.U. El riesgo de malformaciones congénitas en las 146 pacientes en tratamiento con amitriptilina fue menor [0,68% O.R: 0,27 (0,04-1,96)] que en aquellas tratadas con otros antidepresivos¹¹.

Los estudios a gran escala y casos-control no han podido determinar una relación causal⁴; no obstante, dada la amplia experiencia de amitriptilina durante la gestación se considera relativamente seguro y preferible a otros antidepresivos¹²⁻¹³. Se encuentra catalogado en la **categoría C** de riesgo fetal por la FDA y la ADEC (Australian Drug Evaluation Committee)¹⁻⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Ed. Einsa. Madrid, 2005.
2. Amitriptyline. Drug Evaluation Monographs. Drugdex, Micromedex Inc. Vol. 128. (ed. exp. 06/06).
3. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2005.
4. Martindale, The Complete Drug Reference. 34th Ed. The Pharmaceutical Press. London, 2005.
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
6. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2ª ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.
7. Beyer BE, Guram MS, Geber WF, Di Carlo R, Pagineini G, Pelagalli GV. Effect of amitriptyline and butriptyline on fetal Incidence and potentiation of external and internal fetal anomalies resulting from chordiazepoxide an amitriptyline alone and in combination. *Teratology*, 1984;1:39-45.
8. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*, 6ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
9. Di carlo R, Pagineini G, Pelagalli GV. Effect of amotryptiline and butriptyline development in rats. *J Med* 1971; 2: 271-75.
10. Shepard TH. *Catalog of teratogenic agents*. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Maryland, 1992.
11. Williams M. Paroxetine (Paxil) and congenital malformations. *CMAJ*. 2005; 11.1320-1321
12. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. 4th Ed. New Zealand: Adis International; 1997, p. 75-126.
13. Lee A, Donaldson S. Psychiatric and neurological disorders: Part I. Drug Use in Pregnancy. *Continuing Education. Pharmaceutical J* 1995; 254:87-90.

AMLODIPINO

Amlodipino es un antagonista del calcio del grupo de las dihidropiridinas con acción antihipertensiva y antiangi-nosa¹⁻⁶. Estudios en ratas y conejos utilizando dosis 8-10 veces mayores que las terapéuticas humanas durante el periodo de organogénesis no mostraron efectos teratogénos, embriotóxicos y/o fetotóxicos. En ratas, estudios con dosis 8 veces superiores a las usuales en humanos durante 14 días antes del parto y a lo largo de la gestación, evidenciaron un descenso en el tamaño de las crías, aumento en el número de muertes intrauterinas y prolongación del parto y la gestación^{1,5,7}.

En humanos no hay estudios adecuados y bien controlados. En general, los antagonistas del calcio (como nifedipino) que han demostrado ser eficaces y seguros en preeclampsia, constituyen una posible alternativa y no parecen representar un riesgo teratogénico importante en la práctica clínica, aunque se recomienda reservar su uso para el segundo y tercer trimestres^{8,9}. El uso es preferible en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras^{5,7}. Amlodipino se encuentra clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal según la FDA y también según la ADEC (Australian Drug Evaluation Committee's)^{1,5-7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 2005.
2. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.
4. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2006.
5. Physicians' Desk Reference. 59th. Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
6. Amlodipine. Drug Evaluation Monographs. Micromedex Inc Vol. 127, Englewood, Colorado (ed. exp. 03/06).
7. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Versión española USP DI 1994. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
8. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
9. Therapy of chronic hypertension in pregnancy. Drug Consults. Drugdex. Micromedex Inc. Vol. 127. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/06).



AMOXICILINA / ÁCIDO CLAVULÁNICO

• AMOXICILINA

Las penicilinas cruzan la placenta. El análisis de los efectos de la amoxicilina en ratas y ratones con dosis hasta diez veces la humana no han revelado evidencias de daño a los fetos^{1,3}. En humanos no se han hecho estudios adecuados y bien controlados para determinar si son teratógenas^{1,3}, no obstante no se ha encontrado asociación entre defectos congénitos y amoxicilina en un elevado número de mujeres que fueron expuestas en el primer trimestre del embarazo¹. La amoxicilina, como la mayoría de penicilinas, es utilizada ampliamente en mujeres embarazadas, no habiéndose descrito problemas con su uso².

Se encuentra clasificada con factor de **riesgo B** según la FDA¹⁻⁴.

• AMOXICILINA / ÁCIDO CLAVULÁNICO

El ácido clavulánico es un inhibidor de β -lactamasas que se utiliza en combinación con penicilinas. Los resultados de un amplio estudio de casos (n=6935) y controles (n=10239) poblacional indican que es improbable que la combinación amoxicilina-clavulánico incremente el riesgo de alteraciones congénitas, aunque sería necesario realizar más estudios⁵. Por otra parte se ha utilizado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario o enfermedad pélvica aguda sin aparente toxicidad para el feto^{3,5}.

Se encuentra clasificado en una **categoría B** de riesgo fetal según la FDA⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs GG; Freeman RK; Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
2. Drug information for the Health Care Professional. USP DI. Vol. I. Thomson Micromedex, 2004.
3. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
4. Amoxicilline. Drug Evaluation Monographs. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Drug Information. Thomson MICROMEDEX. Vol. 122. Micromedex Inc. Greenwood Village, Colorado (edition expires 12/2004).
5. Amoxicilline-clavulanic. Drug Evaluation Monographs. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Drug Information. Thomson MICRO-MEDEX. Vol. 122. Micromedex Inc. Greenwood Village, Colorado (edition expires 12/2004).

ANTIÉPILÉPTICOS CONVENCIONALES

Todos los fármacos antiepilépticos convencionales (fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital, primidona) están asociados con un aumento en el riesgo de anomalías mayores y menores y retraso en el crecimiento en niños expuestos a estos fármacos en útero¹⁻⁶. Un estudio ha aportado información relativa a la relación del riesgo de anomalías con la enfermedad de la madre o con los antiepilépticos convencionales. Se incluyeron los recién nacidos de 128.049 mujeres tratadas o no durante el embarazo, clasificándose los niños en tres grupos: expuestos a uno o a dos o más antiepilépticos (223 y 93), no expuestos con historial materno de convulsiones (98) y no expuestos sin antecedentes de la madre (grupo control: 508). La frecuencia combinada de embriopatías fue mayor en los dos primeros grupos, que presentaron una o más de estas anomalías. Dicha frecuencia aumentó en los niños expuestos sólo fenitoína o sólo a fenobarbital comparados con el grupo control. La frecuencia de malformaciones mayores, microcefalia y retraso en el crecimiento, sin hipoplasia facial y digital, fue más alta en los niños expuestos a carbamazepina. En las siguientes tablas se reflejan los resultados principales y el tipo de malformaciones detectadas para los fármacos evaluados:

Resultado: malformaciones mayores (no incluye alteraciones genéticas, deformaciones y anomalías menores detectadas por ultrasonografía prenatal pero no en el examen físico), microcefalia, retraso en el crecimiento, hipoplasia facial e hipoplasia digital (uno o más dedos)

	%	Odds ratio (IC 95%)	p
Niños expuestos a un antiepiléptico:			
Fenitoína (n=87)	20,7	2,8 (1,1-8,8)	≤0,05
Carbamazepina (n=58)	13,8	1,7 (0,4-4,6)	
Fenobarbital (64)	26,6	3,9 (1,4-10,9)	≤0,05
Total	20,6	2,8 (1,1-9,7)	≤0,05
Niños expuestos a dos o más antiepilépticos	28,0	4,2 (1,1-5,1)	≤0,05
Todos los niños expuestos a cualquier antiepiléptico	22,8	3,2 (1,3-5,0)	≤0,05
Niños no expuestos nacidos de madres con historia de convulsiones	6,1	0,7 (0,2-2,4)	
Niños no expuestos de madres sin historia de convulsiones (control)	8,5	1,0	

Antiepiléptico	Malformación
Fenobarbital Carbamazepina	Tetralogía de Fallot, hendidura unilateral del labio, hipoplasia de la válvula mitral. Tetralogía de Fallot, atresia esofágica, anomalías vertebrales y defectos múltiples terminales de los miembros, defectos del tabique ventricular, hemangioma cavernoso en la pierna.
Carbamazepina y fenitoína Fenitoína y mysoline	Defecto del tabique ventricular. Hipoplasia severa digital de manos y pies, con reducción de la flexión de articulaciones interfalange.
Carbamazepina, FNT y VLP Carbamazepina, FNB y FNT Carbamazepina y VLP	Defecto del tabique ventricular. Estenosis de la válvula aórtica. Espina bífida lumbosacral.

FNT: fenitoína; FNB: fenobarbital; VLP: ácido valproico.

Los autores concluyen que existe un patrón de anomalías físicas en niños expuestos a antiepilépticos en útero, embriopatía que se correlaciona con dicha exposición ya que no se ha observado en madres no tratadas con antecedentes de convulsiones². Otro estudio valora el riesgo de tener un niño con defecto del tubo neural tras la exposición periconcepcional a antagonistas del ácido fólico como los antiepilépticos. Ciertos antagonistas como carbamazepina parecen incrementar el riesgo de defectos del tubo neural. Sin embargo, el riesgo absoluto entre las mujeres que utilizan carbamazepina es modesto. Los resultados respecto a los antiepilépticos convencionales fueron³:

Antiepiléptico	Casos		Controles		Odds ratio	IC 95%
	N.º	%	N.º	%		
Cualquier antagonista del ácido fólico	27	2,2	67	1,0	2,8	1,7-4,6
Carbamazepina	6	0,5	5	0,1	6,9	1,9-25,7
Ácido valproico	3	0,2	3	0,1	–	*
Primidona	3	0,2	5	0,1	–	*
Fenitoína	3	0,2	20	0,3	–	*
Fenobarbital	3	0,2	29	0,4	–	*

* <5 casos expuestos.

El análisis retrospectivo de 193 niños expuestos a antiepilépticos en útero muestra una frecuencia significativamente superior de malformaciones mayores tras el uso de politerapia respecto a niños no expuestos ($p=0,012$). La frecuencia para cada antiepiléptico respecto al grupo control fue:

	Malformaciones congénicas		
	Mayores	Menores	Significancia estadística
Carbamazepina	8 (11,4%)	25 (36%)	$p<0,05$
Fenobarbital	6 (9,8%)	23 (38%)	$p<0,05$
Valproato	5 (10,6%)	25 (54%)	$p<0,05$
Fenitoína	4 (16%)	9 (38%)	$p<0,05$
Primidona	0	0	
Politerapia	13 (25,5%)	23 (46%)	$p<0,05$
Total expuestos	36 (13,8%)	106 (42%)	$p=0,193$ (NS) mayores
Grupo control	2	5	$p<0,001$ menores

Las malformaciones mayores detectadas con mayor frecuencia, entre otras, fueron:

Malformación	N.º	Antiepilépticos
Hernia inguinal	10	CBZ 3, FNT+FNB 2, FNB 1, VLP+L 1, CBZ+FNT 1, CBZ+FNT+L 1
Estenosis pilórica	4	CBZ 2, VLP 1, FNT 1
Talipes equinovarus	4	VLP 2, VLP+FNT 1, VLP+CBZ 1
Defecto tubo neural	3	VLP+CBZ, CBZ, FNB
Dislocación congénita cadera	3	CBZ, FNT, CBZ+FNB
Anomalía cardíaca congénita	3	CBZ, FNB, VLP+L
Hernia umbilical	2	CBZ, FNB
Paladar hendido	2	CBZ, VLP+CBZ
Malformación renal	2	CBZ, VLP

CBZ: carbamazepina; FNT: fenitoína, FNB: fenobarbital; VLP: valproato; L: lamotrigina.

Los resultados concuerdan con otras publicaciones en la detección de una incidencia de defecto del tubo neural por valproato o carbamazepina entre el 1% y 2%. También coinciden en que la politerapia se encuentra asociada a un porcentaje mayor de malformaciones. En conclusión, estos regímenes de antiepilépticos se asocian a un riesgo incrementado de 2 a 3 veces de malformación mayor⁴.

Una reciente publicación ha proporcionado datos relativos al seguimiento prospectivo de 970 gestantes epilépticas: 740 con exposición a antiepilépticos durante el primer trimestre y 239 no expuestas. Las malformaciones detectadas se describen en la siguiente tabla:

Malformaciones mayores	
Fetos expuestos (n=740)	28 (3,8% IC 95% 2,5-5,4)
Monoterapia (n=594, 80%)	19
– Carbamazepina (363)	10
– Valproato (61)	4
– Fenitoína (124)	3
– Primidona (6)	1
– Oxcarbamazepina (9)	1
Terapia combinada (n=163)	9
Fetos no expuestos (n=239)	2 (0,8% IC 95% 0,1-3,0; p=0,02)
Tipos malformaciones	
– Anomalías sistema nervioso central	8
– Hendidura oral	7
– Anomalías cardiovasculares	6
– Anomalías viscerales	4
– Diversas malformaciones	3
<p>→ Se <i>interrumpieron</i> 6 (0,8%) de los 28 embarazos a causa de las malformaciones detectadas en la ultrasonografía.</p> <p>→ El riesgo de malformación mayor se incrementó en función del número de antiepilépticos utilizado:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 3,1% un fármaco – 5,8% dos fármacos – 8,3% tres o cuatro fármacos 	

La incidencia de defectos del tubo neural entre los fetos expuestos fue de 8/740, es decir, 1:93 (1,1% IC 95% 0,5-2,2), lo que supone un incremento de 14 veces la tasa nacional de 1:1.300. 6 de los casos recibieron monoterapia: 4 carbamazepina y 2 valproato; y 2 terapia combinada: 1 carbamazepina y fenitoína y 1 carbamazepina y valproato. Se concluye el importante papel que juegan los antiepilépticos maternos en el desarrollo de malformaciones fetales, y en este caso se asocia un incremento del riesgo con el uso de valproato o carbamazepina, además de aumentar con la asociación⁵.

En resumen, la aparición de malformaciones específicas depende del momento de exposición durante la embriogénesis: anomalías del tubo neural se producen con una exposición a los 21-28 días de la gestación (desde el primer día de la última menstruación), hendiduras orofaciales a los 35-70 días y defecto del septum ventricular antes de los 42 días⁶⁻¹⁰. Por tanto, la exposición en el primer trimestre conlleva un riesgo real del que debe informarse adecuadamente. Algunos estudios señalan un riesgo absoluto de anomalías cardíacas y faciales del 1,8% y 1,7%, respectivamente¹¹. Otros asocian la aparición de espina bifida en un 5% con la exposición a valproato y un 1% a carbamazepina¹².

Aunque el 90% de las mujeres epilépticas tratadas adecuadamente tienen embarazos normales y niños sanos, y a pesar de posibles sesgos en muchos de los estudios publicados en relación, entre otros, a los controles utilizados, no puede descartarse el posible riesgo^{11,13,14}. Las gestantes en tratamiento tienen un riesgo absoluto de dar a luz hijos con alguna malformación congénita de aproximadamente el 7-10%, siendo del 5% en la población no expuesta (2-3 veces mayor que la población general) y los fármacos parecen ser uno de los principales factores de riesgo^{4,8-11,15-20}. La evaluación de la teratogenia inducida por antiepilépticos es complicada debido a que muchas mujeres cuyos fetos habían estado expuestos tienen niños sin ninguna afección¹⁶. Distintos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que una terapia combinada está asociada a un mayor riesgo de efectos teratogénicos que la monoterapia, habiéndose descrito una incidencia de un 15% hasta un 25% con la administración de 4 o más antiepilépticos. Por ello, se recomienda el tratamiento con un solo fármaco siempre que sea posible^{6-9,15,17,18,20}. En el caso de monoterapia el riesgo corresponde a un 3-5% (frente al 2% de epilépticas no tratadas o de la población general)⁹. En la gestante el objetivo principal será controlar las convulsiones en régimen de monoterapia, a la menor dosis, y si esto no es posible reducir el número de antiepilépticos¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruno MK, Harden CL. Epilepsy in pregnant women. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4(1):31-40.
2. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344:1132-8.
3. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural Defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001; 153:961-8.
4. Dean JCS, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet* 2002; 39:251-59.
5. Kaaja E, Kaaja R, Hilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003; 60:575-579
6. Page B, Pennell MD. The importance of monotherapy in pregnancy. *Neurology* 2003; 60:S31-S38.
7. Shorvon S. Antiepileptic drug therapy during pregnancy: the neurologist's perspective. *J Med Genet* 2002; 39:248-50.
8. Briggs GG; Freeman RK; Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 5th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
9. Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs* 1999; 57:535-44.
10. Antiepileptic drugs. Use in pregnancy. Drug Consults. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 117. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/03).
11. Dolk H, McElhatton P. Assessing epidemiological evidence for the teratogenic effects of anticonvulsant medications. *J Med Genet* 2002; 243-45.
12. Holmes LB. The teratogenicity of anticonvulsant drugs: a progress report. *J Med Genet* 2002; 245-47.
13. Martindale, *The Complete Drug Reference*. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
14. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999; 33: 145-58.
15. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2003.
16. Lewis DP, Van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ. Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I: Antiepileptic drugs, contraceptives, smoking and folate. *Ann Pharmacother* 1998; 32:802-16.
17. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
18. Lindhout D, Omtzigt JG. Pregnancy and the risk of teratogenicity. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl.4): 41-8.
19. Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Guidolin L, Vignoli A et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999; 40:1231-6.
20. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344:1132-8.

ARIPIPAZOL

Aripiprazol es un antipsicótico utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia. Actúa como agonista parcial de los receptores D2 de la dopamina, de la serotonina 5-HT_{1A} y como antagonista de los receptores de la serotonina 5-HT_{2A}¹.

En ratas gestantes, dosis diez veces superiores a las utilizadas en humanos causaron prolongación del embarazo y pequeño retraso en el desarrollo fetal (pérdida de peso y retraso en la osificación esquelética)²⁻⁶.

En conejos, dosis once veces mayores a las máximas recomendadas en humanos durante la organogénesis dieron como resultado un aumento en el número de abortos y disminución en la ingesta de alimentos. Otros efectos observados fueron: incremento de la mortalidad fetal, disminución del peso fetal y un aumento de la incidencia de anomalías esqueléticas²⁻⁶.

Se desconoce si aripiprazol o su metabolito activo cruzan la placenta humana, pero su bajo peso molecular, combinado con su larga semivida de eliminación (75 horas) sugiere que podrían cruzar la placenta hacia el embrión y/o el feto. Sin embargo, su elevada unión a proteínas plasmáticas debe limitar dicha transferencia^{2,5,6}.

No existen datos que describan el uso del fármaco durante el embarazo en humanos². Se ha sugerido que la administración de aripiprazol puede dar lugar a diabetes mellitus y aumento de peso. La diabetes durante la gestación aumenta el riesgo de mortalidad perinatal, prematuridad, anomalías congénitas (defectos del tubo neural), macrosomía y posibilita el desarrollo de diabetes³.

Los datos en animales sugieren riesgo de toxicidad y posibilidad de efectos teratógenos. Mientras no existan datos en humanos, se recomienda interrumpir su administración durante la gestación; sin embargo, si las condiciones de la madre requieren el tratamiento con aripiprazol, se recomienda administrar la dosis mínima eficaz evitando su uso durante el primer trimestre del embarazo y la evaluación del niño a largo plazo².

Aripiprazol está clasificado por la FDA dentro de la **categoría C**¹⁻⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2006.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 6th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
3. Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. Annals Pharmacotherapy. 2004; 38: 1265-71
4. Abilify. Ficha Técnica. Laboratorio Bristol-Myers Squibb
5. Aripiprazol (Drug Evaluation Monographs). In: Klasco RK (Ed). DRUGDEX[®] System. Vol. 127. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 03/2006).
6. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
7. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda 2006.



ATENOLOL

El atenolol es un bloqueante beta-adrenérgico cardiosselectivo utilizado como antihipertensivo, que atraviesa la barrera placentaria y alcanza niveles en el cordón similares a los niveles plasmáticos de la madre¹⁻⁵.

En estudios realizados en animales, utilizando atenolol a dosis mucho más altas que las habituales en la terapia oral (dosis 25 veces mayor que la máxima recomendada en humanos), se ha observado un incremento en la resorción fetal pero no se ha descrito ninguna malformación^{2,3,4,6}. La seguridad del uso del atenolol para el tratamiento de la hipertensión en embarazadas ha sido documentada por varios investigadores⁶.

El seguimiento de 105 recién nacidos expuestos a atenolol durante el primer trimestre de embarazo mostró un total de 12 (11,4%) defectos mayores de 4 esperados. Las categorías a las que pertenecían incluyeron (observados/esperados): anomalías cardiovasculares 3/1, hendidura oral 1/0, espina bífida 0/0, polidactilia 0/0, malformación de miembros 1/0 e hipospadias 4/0. Aunque en el último caso podría existir asociación con el fármaco, otros factores, como la propia enfermedad de la madre, parecen estar involucrados⁴. Diversos ensayos no han atribuido malformaciones al uso de atenolol durante el embarazo, aunque la exposición realmente no se produjo en el primer trimestre⁴.

La administración de atenolol durante periodos prolongados en mujeres embarazadas para el tratamiento de la hipertensión leve o moderada ha sido asociada con retraso del crecimiento uterino^{2,3,5}. Además, algunos autores han observado la existencia de bloqueo beta (bradicardia) en el recién nacido después de exposición al atenolol^{4,5,6}. Los efectos adversos resultan más acusados cuando se inicia la terapia con atenolol al principio del embarazo.

Un análisis retrospectivo reveló un *peso significativamente menor* en los recién nacidos de madres tratadas con este fármaco respecto al uso de otro antihipertensivo ($p < 0,05$). Los autores concluyeron que no debería administrarse atenolol durante el embarazo⁷. También presentaron un peso menor, de forma estadísticamente significativa, los neonatos cuyas madres habían tomado atenolol durante la concepción o el primer trimestre, respecto a aquellas tratadas con bloqueantes de los canales de calcio o no tratadas, en un estudio de cohorte retrospectivo incluyendo 491 embarazos. Además, la mayor parte de los neonatos eran pequeños para la edad gestacional⁸.

Atenolol está clasificado según el fabricante en la **categoría D** de riesgo fetal³⁻⁵; aunque otros autores le incluyen la C⁹. Por tanto, el beneficio terapéutico de este fármaco puede ser eventualmente superior al riesgo potencial teratogénico, pudiendo estar justificado su uso en embarazadas bajo riguroso control médico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 32th. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
2. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2002.
3. Physicians' Desk Reference. 57^a Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5^a Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
5. Atenolol. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System[®]. Micromedex Inc. Vol. 117. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/03).
6. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7^a ed. The Johns Hopkins University Press. Bethesda, 1992.
7. Lydakis C, Lip GYH, Beevers M et al. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. Am J Hypertens 1999; 12:541-47.
8. Bayliss H, Churchill D, Beevers M, Beevers DG. Anti-hypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for "pharmacological programming" in the first trimester?. Hypertens Pregnancy 2002; 21:161-74. (abstract).
9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2003.



ATORVASTATINA

Atorvastatina es un hipocolesterolemiaante perteneciente al grupo de las estatinas. Es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa por lo que reduce la síntesis de colesterol y algunos de sus precursores lo que podría provocar toxicidad fetal. Se ha observado toxicidad fetal en animales expuestos a estos inhibidores¹. Las estatinas son fármacos que están contraindicados durante el embarazo. La exposición de las madres a dosis superiores a 20 mg/Kg/día (exposición clínica sistémica) produjo el retraso en el desarrollo de las camadas y se redujo la supervivencia post-natal en ratas². En otro estudio de administración oral durante la organogénesis se observó una ligera disminución del peso corporal fetal (sólo estadísticamente significativa en machos) a dosis de 300 mg/Kg (30 veces la dosis equivalente en humanos). Sin embargo, *no hubo diferencias significativas entre el grupo tratado y el control en la incidencia de malformaciones congénitas*. En conejos se observó disminución del peso corporal fetal con dosis de 100 mg/Kg (20 veces la dosis equivalente en humanos)³. En un estudio más reciente, los resultados indican que la administración pre o post-natal de atorvastatina a ratas hembra origina toxicidad en el desarrollo de la descendencia por exposición en útero o a través de la lactancia⁴.

Puesto que el colesterol y otros productos derivados de la vía metabólica del mismo contribuyen en los procesos tanto de la gestación como en el crecimiento y desarrollo del feto (síntesis de esteroides y membranas celulares), *la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa y de dicho proceso puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas*⁴⁻⁷.

Existen referencias a otros fármacos del mismo grupo. En un caso comunicado, se observó deformación ósea severa, fístula traqueo-esofágica y atresia anal tras el tratamiento de la madre con lovastatina y dextroanfetamina durante el primer trimestre del embarazo⁸. *Aunque no pueden asociar las anomalías al fármaco, establecen que no puede excluirse la posibilidad cuando la exposición en útero se produce en un período crítico (como puede ser entre la semana 6 y 9 de embriogénesis)*⁹.

Cabe reseñar la existencia de un caso de una mujer que estuvo expuesta a varios fármacos, entre ellos la atorvastatina a una dosis de 40 mg/día, durante las primeras siete semanas de gestación. Ella dio a luz un niño totalmente sano en la semana 36 de gestación¹⁰.

Atorvastatina, como el resto de las estatinas, se encuentra clasificado en la **categoría X** de riesgo fetal, aunque una relación causal clara no haya podido ser establecida^{8,11,12}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 2004.
2. Zarator® Ficha técnica. Laboratorios Parke-Davis S.L.
3. Dostal LA; Schardein JL, Anderson JA. Developmental toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in rats and rabbits. *Teratology* 1994; 50(6): 387-94.
4. Henck JW, Craft WR, Black A, Colgin J, Anderson JA. Pre- and postnatal toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin in rats. *Toxicol Sci* 1998; 41(1): 88-99.
5. Physicians' Desk Reference. 57ª Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
6. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information 2004.
7. Martindale, The Complete Drug Reference. 32ª Ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2002.
8. Atorvastatin. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (09/04).
9. Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, Ulku C, Kesim M and Kalyoncu NI. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, glicazide and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. *Reprod Toxicol*. 2004 Jun, 18(4): 619-21.
10. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Valproic acid. En: *Drugs in pregnancy and lactation*, 5ª Ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2002.
11. Atorvastatin. *Drugs in pregnancy and breastfeeding (A to D)*. URL: <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>.



ATOVACUONA / PROGUANIL

Antimalarico, combinación de biguanidas y proguanil. Atovacuona y proguanil interfieren en dos rutas diferentes implicadas en la síntesis de pirimidinas necesarias para la replicación de ácidos nucleicos. Atovacuona inhibe el transporte electrónico mitocondrial del parásito inhibiendo la síntesis de pirimidinas. Proguanil inhibe la dihidrofolato reductasa^{1,2}.

No se han encontrado efectos teratógenos de la combinación en ratas y conejos. En un estudio en conejos empleando la combinación apareció un efecto tóxico inexplicable en la madre tras una exposición similar a la observada en humanos tras el uso clínico¹. Un estudio en el que se administró proguanil y su metabolito activo el cicloguanil a ratas embarazadas a la dosis de 30mg/kg los días 1,9 y 13 de gestación dio como resultados que el proguanil no produjo ningún efecto en los fetos, mientras que el cicloguanil produjo una muerte fetal del 90% al ser administrado en el día 1 postgestación y ningún efecto los días 9 y 133. Estudios en ratas y en conejos a los que se le administró atovacuona en un rango de dosis de 600-1200 mg/Kg, es decir de 4-8 veces superior a la dosis recomendada en humanos aparecieron efectos tóxicos en la madre y el feto¹.

Existe un estudio sobre el uso de Atovacuona (20 mg/kg/d)-Proguanil (8mg/Kg/d)-Artesunato (4 mg/kg/d) para el tratamiento de la malaria producida por *Plasmodium falciparum* resistente a muchos antimaláricos en mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. Un total de 27 mujeres entraron en el estudio, no se pusieron de manifiesto efectos tóxicos para la madre ni para el feto. Todos los niños nacieron normales^{4,5}.

En un estudio previo sobre el uso de proguanil combinado con cloroquina en 200 mujeres embarazadas, de las cuales 160 estuvieron expuestas a la combinación en estudio y las otras 40 no recibieron tratamiento (grupo control) se detectaron 3 casos de malformaciones congénitas en el grupo del proguanil (dos hernias umbilicales y un pie zambo). Sin embargo no se puede establecer una relación entre el empleo de los fármacos y los efectos teratógenos ya que los grupos en estudio no fueron homogéneos³.

El uso de agentes antimaláricos durante el embarazo es muy usual debido a que la infección durante el embarazo aumenta de riesgo en la aparición de complicaciones (muerte de la madre, anemia, aborto, nacimiento prematuro, bajo peso del recién nacido, distrés fetal, crecimiento uterino retardado y malaria congénita) sobre todo en primíparas y en mujeres que no viven habitualmente en zonas endémicas³.

La combinación de atovacuona y proguanil está clasificada en la **categoría C** de riesgo fetal según la FDA⁶. Existen autores que catalogan el proguanil en la **categoría B** de riesgo fetal^{3,6}. Atovacuona se encuentra en el **grupo C** según la FDA y en la categoría **B2** según la ADEC⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 2004.
2. Malarone®. Ficha técnica. Laboratorio GlaxoSmithKline. 2003.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
4. McGready R, Keo NK, Villegas L, White NJ, Looareesuwan S and Francois N. Artesunate-atovaquone-proguanil rescue treatment of multidrug resistant Plasmodium falciparum malaria in pregnancy: a preliminary report. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2003 ; 97 : 592-4.
5. McGready R, Stepniewska K, Edstein MD, Cho T, Gilveray G, Looareesuwan S, White NJ and Nosten F. The pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in pregnant women with acute falciparum malaria. Eur J Clin Pharmacol. 2003 ; 59: 545-52.
6. Atovaquone/Proguanil. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/04).
7. Proguanil. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/04).
8. Atovaquone. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/04).



AZATIOPRINA

La mayoría de investigadores consideran relativamente seguro el uso de azatioprina durante el embarazo, ya que no se asocia con defectos congénitos en humanos a pesar de haber demostrado su potencial teratogéno en animales¹⁻⁴. Tras casi 40 años de experiencia como inmunosupresor no se ha descrito ningún patrón específico de malformaciones asociado al fármaco⁵. No obstante, en la literatura se describen algunos casos esporádicos de anomalías entre las que se citan: estenosis valvular pulmonar, polidactalia preaxial, hipotiroidismo y anomalía septoatrial, hipospadias, plagiocefalia (asimetría y oblicuidad de la cabeza) con daño neurológico, enfermedad cardíaca congénita, pie equinovaro bilateral, infección congénita por citomegalovirus. Las dosis descritas se encontraban entre 150 y 200 mg/día y en el caso evaluado la dosis es de 100 mg/día²⁻⁵.

También se han observado casos de aberración cromosómica en tres niños tras la exposición a azatioprina en el útero, pero la relación causal con el fármaco y la significación clínica son cuestionables^{1,2,4,5}. Igualmente se ha relacionado el uso de este fármaco con retraso en el crecimiento intrauterino y se ha descrito un caso de inmunosupresión en el recién nacido (anomalías inmunológicas como linfopenia, reducción de niveles de IgG e IgM, pancitopenia, inmunodeficiencia grave)^{1,2,3,5}.

En un estudio no se han observado anomalías congénitas en ninguno de los niños nacidos de mujeres sometidas a trasplante renal y en tratamiento con azatioprina/ prednisolona durante el embarazo (23 niños de 27 embarazos)⁶. En otra publicación se refieren 7 casos de malformaciones entre 103 neonatos expuestos a azatioprina en útero, habiendo recibido las madres dosis altas del fármaco. Sin embargo, no se pudieron asociar dichos casos a la azatioprina⁷.

Azatioprina se encuentra clasificada en la **categoría D** según la FDA, es decir, existe evidencia de riesgo fetal y siempre que sea posible debería evitarse su uso, pero el beneficio que representa la terapia para la mujer embarazada puede superar el posible riesgo^{2,3,5,8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2000.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 4th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1994.
3. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario, 22^a ed. Traducción de USP DI 4^a ed; 1994. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.
4. Martindale, The Complete Drug Reference. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
5. Azathioprine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 104. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (06/2000).
6. Brown JH, Maxwell AP, McGeown MG. Outcome of pregnancy following renal transplantation. *Ir J Med Sci* 1991; 160(8): 255-6 (Abstract).
7. Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM. Drug safety issues in pregnancy following transplantation and immunosuppression: effects and outcomes. *Drug Saf* 1998; 19:219-32.
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.



BECLOMETASONA

Beclometasona es un glucocorticoide sintético que se utiliza por inhalación en la prevención y terapia del asma¹⁻³. Beclometasona fue administrada durante la gestación en ratones a dosis 7 veces superior a la humana, aumentando la incidencia de paladar hendido en la descendencia⁴. No se observaron malformaciones en la descendencia de 7 monos rhesus tratados con dosis 4 a 17 veces la humana durante la gestación, si bien, se observó en un animal retraso severo de crecimiento y muerte fetal en otro⁵.

Otros estudios más recientes demuestran que la beclometasona puede ser teratogénica y embriocida en ratones y conejos a dosis de 0,1 mg/kg y 0,025 mg/kg al día (dosis 1,2 veces la máxima recomendada en humanos vía intranasal en mg/m²) se observó resorciones fetales, paladar hendido, agnatia, microstomía, aglosia, retraso en la osificación y agenesia parcial del timo³. En otro estudio con ratas a dosis de 10 y 0,1 mg/kg vía oral e intranasal, respectivamente, no se detectó efectos teratogenos o embriocidas (aproximadamente 250 veces la dosis máxima recomendada en humanos vía intranasal en mg/m²)³.

La frecuencia de malformaciones no aumentó en un estudio de 42 niños nacidos de madres tratadas durante toda la gestación o al principio del primer trimestre con beclometasona para el asma¹. En otro estudio, 395 recién nacidos estuvieron expuestos a beclometasona durante el primer trimestre y no se observó un aumento en la incidencia de defectos congénitos superior a la media¹.

Beclometasona está clasificada en una **categoría C** de riesgo fetal^{1,2,6,7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5ª Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
2. Beclomethasone. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 111. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/02).
3. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2001.
4. Nomura A, Furuhashi T, Nakazawa M. (Teratological studies on beclomethasone dipropionate. IV. Teratogenicity in mice by inhalation). Oyo Yakuri (pharmacometrics) 13.195-204, 1977. (Abstract).
5. Taniola Y: (teratogenicity test on beclomethasone dipropionate by inhalation in rhesus monkeys). Jitchuken, Zenrinsho Kenkyuho 2:155-164, 1976. (Abstract).
6. Physicians' Desk Reference. 55ª Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.
7. Información de Medicamentos para el profesional sanitario. USP DI 1994. 2ª ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.



BENZILPENICILINA BENZATINA

Benzilpenicilina pertenece al grupo de antibióticos de amplio espectro de las penicilinas. Los estudios de reproducción en ratones, ratas y conejos no han revelado evidencia de alteraciones en la fertilidad o daño fetal^{1,2}.

Aunque no existen estudios adecuados y bien controlados en humanos, la experiencia durante el embarazo no ha puesto de manifiesto efectos adversos sobre el feto².

En general, se considera seguro el uso de este grupo de antibióticos durante el embarazo^{1,2,4,6}.

La penicilina benzatina se encuentra clasificada en la categoría de **riesgo B** según la FDA y en la **A** según la ADEC (australiana)¹⁻⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5th Ed. Baltimore, Williams-Wilkins, 2002.
2. Physicians' Desk Reference. 57th Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
3. Penicillin G. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex computerized Clinical Information System[®]. Micromedex Inc. Vol 118. Greenwood Village, Colorado (12/2003).
4. Antibiotic therapy during pregnancy. Drug Consults. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex computerized Clinical Information System[®]. Micromedex Inc. Vol 118. Greenwood Village, Colorado (12/2003).
5. Drugs in pregnancy and breastfeeding. Penicillin. URL: <http://www.perinatology.com/exposures/druglist3.htm>
6. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.

BENZODIAZEPINAS

Las BZD pueden causar daño fetal cuando se administran a la mujer embarazada. En varios estudios se ha relacionado el uso de BZD (Clordiazepóxido y diazepam) durante el primer trimestre del embarazo con aumento de la incidencia de anomalías congénitas, principalmente hendidura labial y/o palatal¹⁻¹⁰. De 1.427 recién nacidos con malformaciones comparados con 3.001 controles, el uso en el primer trimestre de BZD (siendo diazepam el más usual), se asoció con hernia inguinal, defectos cardíacos y estenosis pilórica⁷. Con todo, el significado exacto de esta relación es difícil de cuantificar, debido al amplio uso de las BZD, junto con lo relativamente raro de la aparición de estos efectos y por el hecho de que muchos de estos tratamientos eran de larga duración, por lo que la probabilidad de que el feto expuesto esporádicamente desarrolle algún defecto es desconocida¹. Así, otros estudios epidemiológicos no han podido confirmar relación entre diazepam y labio y/o paladar hendido^{3,8}. Tampoco se ha observado un riesgo incrementado de malformaciones en un estudio de cohorte prospectivo incluyendo 137 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre frente a un número equivalente de controles¹¹.

Los resultados del seguimiento de 272 gestaciones mostraron 15 malformaciones entre los 186 nacidos vivos: 4 defectos cardíacos y 6 casos de hernia inguinal, sugiriéndose una posible relación con las propiedades relajantes musculares de las BZD². Otro estudio prospectivo reciente incluyó 460 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre no encontrándose un incremento significativo en las anomalías congénitas respecto al grupo control (3.1% vs 2.6%), aunque se observaron algunos casos más de defectos cardíacos en el grupo expuesto al fármaco¹².

Un meta-análisis de 7 estudios de cohorte relacionados con la exposición a BZD durante el primer trimestre en pacientes no epilépticas no ha puesto de manifiesto asociación con malformaciones mayores (OR 0,90, IC 95% 0,61-1,35; $\chi^2 = 1,74$; $p=0,62$), pero en cambio otros 4 estudios caso-control sí han relacionado la aparición de las mismas con las BZD (OR 3,01 IC 95% 1,32-6,84; $\chi^2 = 9,87$; $p=0,008$). Por otra parte, el meta-análisis de 3 estudios de cohorte en pacientes no epilépticas no ha mostrado relación entre la exposición fetal y hendidura oral (OR 1,19 IC 95% 0,34-4,15; $\chi^2 = 0,01$; $p= 0,997$) y en cambio el de 6 estudios caso-control ha evidenciado un riesgo incrementado de hendidura oral tras la utilización de BZD con un odds ratio significativo 1,79 (IC 95% 1,13-2,82; $\chi^2 = 11,39$; $p= 0,01$). En cuanto a malformaciones cardíacas, un estudio caso-control mostró asociación significativa pero el otro no¹³. Los autores concluyen que los estudios caso control encuentran un pequeño pero significativo riesgo de hendidura oral y, aunque no son consideradas como teratógenos mayores, debería informarse a las gestantes que han ingerido BZD y realizar un seguimiento por ultrasonografía de nivel 2 para detectar esta posible malformación¹³. El análisis crítico posterior de este ensayo señala que los resultados son acordes con la evidencia evaluada, pero que sin embargo permanece sin esclarecer la diferencia encontrada entre los dos tipos de estudio, de cohorte y cas-control¹⁴.

En definitiva, mientras no se realicen estudios de suficiente envergadura como para proporcionar resultados más concluyentes, no puede considerarse que la exposición in útero se encuentre asociada con un aumento clínicamente significativo de defectos mayores y en muchos casos se recomiendan para trastornos severos (ansiedad, insomnio)⁸. No parece que el uso ocasional y a dosis moderadas comporte riesgos especiales, sobre todo de las BZD de acción corta (alprazolam, lorazepam), aunque la mayor parte se encuentran clasificadas en la **categoría D** de riesgo fetal según la FDA: evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, aconsejándose evitar su uso excepto en situaciones en las que el beneficio esperado supere el riesgo^{1,7,13,16,17}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
2. Ormond K, Pergament E. Update: Benzodiazepines in pregnancy. ITIS RISK / Newsletter (Illinois Teratogen Information Service) 1999; 7(4). URL: www.fetal-exposure.org/news.html.
3. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2002.
4. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore-London, 1992.
5. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th ed. The Royal Pharmaceutical Society. Londres 1999
6. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
7. Saltó A, Franquesa N. Embarazo: tiempo de prudente espera. *El Farmacéutico* 1998; 212:57-84.
8. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
9. Eskes T, Finster M. Drug Therapy During Pregnancy. Butterworths. Londres, 1985.
10. Diazepam. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 117. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/03).
11. Pastuszak A, Koren G, Milich V et al. Prospective assessment of pregnancy outcome following first-trimester exposure to benzodiazepines. In: Koren G, ed. *Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1994:77-88
12. Ormoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, Lukashova I. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic?. *Reprod Toxicol* 1998; 12:511-5.
13. Dolovich LR, Addis A, Vaillantcourt JM et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998; 317:839-43.
14. Anon. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies (Structured abstract). DARE, Volume (1), 2003. URL: <http://gateway1.ovid.com>.
15. Barry WS, Clair SM: Exposure to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987; 1: 1.436-1.437.
16. D'Arcy PF, Griffin JP. *Iatrogenic Disease*, 30 Ed. Oxford Medical Publication. Oxford 1986.
17. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos*. Ed. Einsa. Madrid, 1991.

BIPERIDENO

Biperideno es un fármaco anticolinérgico utilizado en el tratamiento de los síntomas colinérgicos causados por los fármacos neurolépticos (discinesias, etc.). Se dispone de muy escasa información sobre su uso en embarazo y sobre ensayos de teratogenicidad en animales¹⁻³. El anticolinérgico atropina es el fármaco de este grupo estudiado en mayor medida y de él se calcula que han sido expuestos durante el primer trimestre del embarazo 11 de cada 1.000 mujeres, no hallándose asociación con malformaciones congénitas³. El seguimiento de 401 gestantes expuestas a atropina durante el primer trimestre y 1.198 durante todo el embarazo, no mostró evidencia de anomalías congénitas. Sin embargo, considerando el grupo de parasimpaticolíticos en global (2.323 exposiciones) se observó una posible asociación con malformaciones menores³.

Atropina y biperideno se clasifican dentro de la **categoría C** de riesgo fetal y ante la ausencia de experiencia se aconseja su uso sólo cuando el beneficio supere el riesgo potencial³⁻⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Health-System Pharmacists Society. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2002.
2. Martindale The Drug Complete Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5th Ed. Lippincott Williams-Wilkins. Baltimore, 1998.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
5. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2^a ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.
6. Physicians' Desk Reference. 56th Ed. Medical Economics Company. USA, 2002.
7. Biperiden. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX(R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol.113. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (edition expires 09/02).



BROMHEXINA

Bromhexidina es un mucolítico y expectorante que actúa incrementando el volumen de las secreciones bronquiales y reduce su viscosidad facilitando la expulsión del esputo^{1,2}.

No existen estudios adecuados y controlados en humanos.

Bromhexidina está clasificado en **categoría A** de riesgo fetal según la ADEC³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
2. Martindale, The Drug Complete Reference. 33th ed. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
3. Bromhexine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 122. Micromedex Inc. Englewood, Colorado. Exp (12/04).



BROMOCRIPTINA

Bromocriptina es un agonista dopaminérgico derivado del ergot utilizado para diversas alteraciones como amenorrea o infertilidad derivada de hiperprolactinemia¹⁻⁶. Estudios recientes indican que no parece haber aumento en la incidencia de abortos espontáneos y efectos adversos en los recién nacidos⁶. Se ha recopilado la experiencia de diversos embarazos expuestos a bromocriptina durante una media de 21 días tras la concepción. Los resultados de un total de 1.555 gestaciones fueron: 166 abortos espontáneos (10,7%), 26 abortos inducidos (1,7%), 1.369 nacidos vivos (88%) y 5 nacidos muertos (0,3%). En el total de vivos y muertos se detectó un total de 48 (3,5%) de anomalías congénitas, incidencia similar a la esperada en la población general. La duración media de exposición fetal a bromocriptina fue similar entre los neonatos con defectos y los normales. Las principales malformaciones detectadas fueron entre las mayores 1 caso de hidrocefalia y atresia de esófago e intestino, 2 casos de síndrome de Down, 1 caso de microcefalia, 4 anomalías de reducción, y entre las menores 9 de dislocación de cadera, 5 de pie zambo, 3 de hidrocele^{1,7}.

En un estudio de seguimiento sobre 50 recién nacidos expuestos a bromocriptina durante el primer trimestre se observaron 3 (6%) defectos mayores (2 esperados), no mostrando una asociación entre las anomalías y el fármaco⁷. Por otra parte, los estudios a largo plazo hasta los 6 años en 213 niños han puesto de manifiesto un desarrollo físico y mental completamente normal⁷.

En definitiva, el patrón y la incidencia de malformaciones no difieren de las esperadas en la población no expuesta, de modo que bromocriptina no parece presentar un riesgo significativo para el feto^{1-5,7}. No obstante, si que es aconsejable suspender el tratamiento cuando el embarazo ya está presente^{1,2}. Bromocriptina se encuentra clasificada en la **categoría B** de la FDA⁴⁻⁶, aunque alguna fuente la incluye en la **C**^{7,8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 33ª Ed. The Royal Pharmaceutical Society. London 2002.
2. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
3. Physicians' Desk Reference. 57ª Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2003.
4. Drug information for the Health Care Professional. USP DI. Vol. I. Thomson Micromedex, 2004.
5. Bromocriptine. Drugdex Drug Evaluations. DRUGDEX® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 120. Micromedex Inc. Greenwood Village, Colorado (edition expires 06/04).
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
7. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
8. Bromocriptine. Drugs in pregnancy and breastfeeding. URL: <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>



BUPIVACAÍNA

Bupivacaína es un anestésico local tipo amida¹⁻⁴.

Estudios retrospectivos en mujeres embarazadas que recibieron anestésicos locales al principio del embarazo en casos de cirugía de urgencia, no demuestran que los anestésicos locales produzcan defectos congénitos. Sin embargo se debe tener en cuenta la relación riesgo-beneficio porque de estos estudios no se puede excluir la posibilidad de otros efectos adversos en el feto. En humanos no se han realizado estudios controlados con bupivacaína ni con otros anestésicos de este tipo^{3,5,6}. Estudios realizados con bupivacaína en ratas y conejos que recibieron respectivamente dosis 9 y 5 veces superiores a las dosis máximas recomendadas en humanos demuestran que la supervivencia de las ratas recién nacidas está disminuida y que se producen efectos letales para el embrión en los conejos.

Bupivacaína está clasificada con la **categoría C** de riesgo fetal de la FDA^{2,3,5,6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th Ed. The Royal Pharmaceutical Society. Londres 1999
2. Bupivacaine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 113. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/02).
3. Physicians' Desk Reference. 56th Ed. Medical Economics Company, USA, 2002.
4. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2002.
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2002. Madrid, 2002.
6. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2th Ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.



BUPRENORFINA

No hay estudios adecuados y controlados en humanos^{1,2}. Estudios sobre animales no revelaron evidencia de teratogenicidad, aunque registraron una tendencia dosis-dependientes a la formación de costillas extras en conejos y distocia. Se observó un aumento medio de las pérdidas postimplantación y muertes fetales tempranas, así como una elevada incidencia de mortalidad neonatal y retraso de la velocidad de crecimiento de la descendencia en ratas. Estos estudios se realizaron utilizando dosis subcutáneas, intramusculares e intravenosas muy superiores a las terapéuticas humanas^{1,2}.

Hacia el final del embarazo dosis altas de buprenorfina pueden inducir depresión respiratoria en el neonato incluso después de un periodo corto de administración. Durante los últimos tres meses del embarazo, su empleo crónico puede provocar un síndrome de abstinencia en el neonato, por lo que no se recomienda su empleo durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo¹⁻⁵.

Los analgésicos opiáceos atraviesan la placenta. No hay estudios adecuados y controlados en humanos, aunque algunos agonistas opiáceos, como la morfina, han mostrado ser teratógenos en animales. Deben ser utilizados durante el embarazo sólo cuando los beneficios superen los posibles riesgos para el feto^{2,4}.

Buprenorfina se encuentra clasificada en la **categoría C** de la FDA^{1,6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2003
2. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2002.
3. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. Londres, 1999.
4. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 4th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
5. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th Ed. The Johns Hopkins University Press. Maryland, 1992.
6. Buprenorphine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 116. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/03).



BUPROPION

Bupropion es un antidepresivo deshabitante del tabaco. En estudios realizados con animales, se ha demostrado que bupropion y sus metabolitos activos atraviesan la placenta¹⁻⁴.

Los estudios realizados en animales de experimentación no indican que haya efectos directos o indirectos perjudiciales con respecto al desarrollo perinatal o postnatal. La exposición resultó similar a la sistémica alcanzada en humanos a los que se administró la dosis máxima recomendada¹. Estudios en ratas y conejos a dosis hasta 15 a 45 veces la usual en humanos no revelaron daño fetal, aunque en 2 estudios en conejos se observó un ligero aumento de anomalías fetales no específicas^{3,5}.

El seguimiento de 229.101 embarazos completos mostró que 3 recién nacidos habían estado expuestos a bupropion durante el primer trimestre, no observándose ninguna anomalía congénita mayor (de ninguna esperada)⁵. Un registro llevado a cabo por el laboratorio fabricante recopiló 14 exposiciones, aunque en 3 de los casos cesó el tratamiento con bupropion antes de la concepción y en 1 caso se perdió el seguimiento. Los detalles sobre el momento de la exposición del resto fueron incompletos. Los resultados fueron 2 abortos espontáneos y 8 recién nacidos sin ningún tipo de malformación. En otros 88 embarazos (90 recién nacidos) la exposición se produjo durante el primer trimestre en 65 casos, de los que hubo 7 abortos espontáneos, 1 aborto electivo, 1 neonato con pie zambo y 57 recién nacidos sin defectos. También se recogió de forma retrospectiva la información relativa a 8 casos con diversos tipos de malformaciones (cardíacas, óseas, genitourinarias, de paladar, de miembros, etc.), aunque la recopilación puede estar sesgada al ser retrospectiva y el número es escaso para obtener conclusiones acerca del riesgo asociado a bupropions.

No se ha establecido de forma clara la seguridad del uso de bupropion en mujeres embarazadas, aunque se encuentra clasificado en la **categoría B** de la FDA, según el fabricante^{1,3,5,6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 33th. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
3. Physician's Desk Reference. 57th Ed. Medical Economist Data. EEUU, 2003.
4. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
5. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
6. Bupropion. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 122. Greenwood Village, Colorado (ed. exp.12/04).



BUTILESCOPOLAMINA

Se trata de un anticolinérgico utilizado como espasmolítico gastrointestinal con estructura de amonio cuaternario¹⁻³. No se ha encontrado apenas información en la bibliografía acerca de su potencial teratógeno. No existen estudios adecuados ni bien controlados en humanos.

Los estudios en animales con butilescopolamina, derivado de escopolamina, no han mostrado efectos teratógenos o embriotóxicos⁴. En el caso de *escopolamina*, se evaluó en un estudio prospectivo sobre 309 pacientes expuestas a este fármaco durante el primer trimestre de embarazo y 881 en cualquier periodo de la gestación, no encontrándose evidencia de malformaciones congénitas. Cuando se valoró el grupo global (2.323 exposiciones) se encontró una posible relación con malformaciones menores⁵. En otro estudio se observó un 3,7% de anomalías mayores (1 observada de 1 esperada) de 27 recién nacidos expuestos durante el primer trimestre⁵.

No obstante, cabe reseñar que escopolamina atraviesa la barrera placentaria con facilidad, mientras que los anticolinérgicos cuaternarios (sales de amonio cuaternario como butilescopolamina) son incapaces de atravesarla en cantidades significativas, por lo que en general se consideran de uso relativamente seguro durante el embarazo. Un estudio con otro derivado de amonio cuaternario, neostigmina bromuro, utilizado en 22 embarazadas durante el primer trimestre no se relacionó con defectos congénitos⁵.

Butilescopolamina no tiene asignada categoría de riesgo fetal, aunque escopolamina se encuentra incluido en la **categoría C**^{4,6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 34th. The Pharmaceutical Press. London, 2005.
2. Physician's Desk Reference. 59th Ed. Medical Economist Data. EEUU, 2005.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.
4. Butylscopolamin. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Vol. 127. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 03/06).
5. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.



CAFEÍNA

Cafeína es una metilxantina que actúa inhibiendo la fosfodiesterasa y antagonizando la acción de la adenosina. Es usada como estimulante y es frecuente que se asocie a preparados con analgésicos (paracetamol, ácido acetilsalicílico,...)¹.

La cafeína atraviesa la placenta alcanzando concentraciones similares a la materna en tejidos y sangre fetal². Estudios en animales han demostrado que puede llegar a ser teratogena cuando se utiliza a dosis suficientemente altas como para causar toxicidad en la madre (≥ 600 mg/día)³.

No existen estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Basándose en estudios caso-control en humanos no se ha encontrado ninguna relación entre el consumo moderado de cafeína y malformaciones congénitas, si bien se ha asociado su alto consumo con el riesgo de abortos espontáneos²⁻⁵.

Clasificado con factor de **riesgo B** por la FDA5, si bien en algunos autores lo clasifican como **riesgo C**⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Drug Complete Reference. 33th ed. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
2. American Society of Hospital Pharmacist. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2003.
3. Brigg CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6^o Ed. Williams and Wilkings. Baltimore, 2002.
4. Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 7th Ed. The Jonhs Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
5. Caffeine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 122. Micromedex Inc. Englewood, Colorado. Exp (12/04).



CALCIO CARBONATO

El calcio es un suplemento orgánico, factor mineral e hipercalcemiante. El calcio es, junto con el fósforo, el principal componente de los huesos ; además juega un importante papel biológico en la contracción muscular, en la transmisión nerviosa, en la coagulación sanguínea y como segundo mensajero en distintos procesos enzimáticos¹⁻⁴.

En un estudio que incluyó 1.007 mujeres con suplementos de calcio durante el primer trimestre de la gestación, se encontraron 10 defectos del sistema nervioso central de los cuales 4 eran esperados².

La administración de suplementos de calcio y vitaminas como profilaxis durante el embarazo puede ser necesaria en ciertos pacientes y generalmente su uso se considera seguro^{1,4}. El calcio se encuentra clasificado dentro de la **categoría A**^{1,4} de la FDA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.
2. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 2003
3. Physician's Desk Reference. 57th Ed. Medical Economics Data. EEUU 2005
4. Calcium. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 127. Englewood, Colorado (exp. 03/06).
5. Shepard T. Catalog of teratogenic agents. 7th Ed.1992. EEUU.



CALCITRIOL

Calcitriol es la forma hormonalmente activa de la vitamina D: 1,25-dihidroxicolecalciferol¹⁻⁷. Altas dosis de vitamina D son teratogénicas en animales, aunque no existen apenas estudios en humanos^{2,3}. Los estudios realizados en animales han demostrado que calcitriol es teratogéno cuando se administra a dosis de 2 a 15 veces superiores a la recomendada en humanos, observándose en algunos casos malformaciones esqueléticas^{3,5,6}. En cambio, otros estudios no han evidenciado potencial teratogéno⁵. La vitamina D puede producir el síndrome de estenosis aórtica supravulvar en el niño y neonato asociado a la hipercalcemia idiopática en la infancia^{2,3}. Sin embargo, aunque existe evidencia de que la vitamina D atraviesa la placenta, no parece alcanzar concentraciones importantes en el feto^{4,5}. Y en niños con este síndrome no se ha podido asociar a una ingesta elevada de vitamina D por la madre².

No se han observado efectos adversos en embarazadas con dosis altas de vitamina D (alrededor de 100.000 UI)². No se detectaron anomalías ni efectos adversos en los 27 niños nacidos de 15 gestantes tratadas con una media de 107.000 UI/día durante todo el embarazo, ni al nacimiento ni a los 16 años de seguimiento². El uso, por ejemplo, de 3 mcg/día de calcitriol para tratar el hipoparatiroidismo materno no motivó efectos adversos sobre el feto². La terapia con 17-36 mcg/día (aproximadamente de 17 a 36 veces la máxima recomendada) durante el embarazo motivó una moderada hipercalcemia en el niño durante los 2 primeros días de vida, que se normalizó al tercer día^{5,6}. Una mujer tratada con calcitriol para el hipoparatiroidismo dio a luz gemelos normales⁶. En un ensayo se evalúa el efecto de una dosis/día de 80.000 UI de vitamina D administradas en 56 embarazadas entre la semana 27 y 32 de gestación. No se observó hipercalcemia neonatal ni sobredosificación de vitamina D⁷.

Por otra parte, una deficiencia severa de vitamina D puede dar lugar a osteomalacia materna, crecimiento fetal reducido, hipocalcemia fetal con o sin convulsiones y raquitismo neonatal, de manera que el hipoparatiroidismo materno no tratado constituye un riesgo mayor para el feto que la posible hipercalcemia derivada de la terapia con vitamina D^{2,8}. Calcitriol se encuentra clasificado en la **categoría A** de riesgo feta^{2,6,9}, aunque alguna fuente bibliográfica lo cataloga en la **C**^{1,5,6}, y dosis muy altas de vitamina D se incluyen en la **categoría D**^{2,6,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. C1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6th Ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2002.
3. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Versión española USP DI 1994. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
4. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information 2004.
5. Physicians' Desk Reference. 57^a Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
6. Calcitriol. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (09/03).
7. Madelenat P, Bastian H, Menn S. Winter supplementation in the 3rd trimester of pregnancy dose of 80.000 IU of vitamin D. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2001; 30:761-7.
8. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th Ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2002.
9. Vitamin D. Drugs in pregnancy and breastfeeding (A to D). URL: <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>.



CANDESARTAN

Candesartan es un antihipertensivo que bloquea de forma competitiva y selectiva los receptores AT1 de la angiotensina II¹⁻³. Estudios en animales han demostrado que candesartan atraviesa la barrera placentaria y se distribuye en el feto².

No hay experiencia clínica en mujeres embarazadas tratadas con candesartan². En animales, dosis superiores a 10 mg/Kg/día se asociaron a una reducción de la supervivencia y a un incremento en la incidencia de la hidronefrosis de los recién nacidos, mientras que dosis de 3 mg/Kg/día no causaron toxicidad neonatal pero sí maternal (disminución de peso e incluso muerte)².

Los datos obtenidos tras exposición durante el primer trimestre son limitados, no asociándose con daño fetal o neonatal^{2,4}.

En general, los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar efectos adversos importantes sobre todo en el segundo y tercer trimestres, por lo que puede aplicarse la misma información reflejada en la anterior valoración de los IECAs.

Candesartan se encuentra clasificado por la FDA en la categoría de **riesgo C** para el primer trimestre y **D** para el segundo y tercer trimestres⁴ y sólo debe usarse cuando no existan otras alternativas terapéuticas más seguras¹⁻².

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 2003.
2. Physician's Desk Reference. 57th ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
3. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 32^a Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 1999.
4. Candesartan. Drug Evaluation Monograph. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System[®]. Micromedex Inc. Vol. 116. Englewood, Colorado (06/03).

CAPTOPRIL

Captopril es un inhibidor competitivo del enzima convertidor de angiotensina I (IECA), que se utiliza para el tratamiento de la hipertensión y el manejo del fallo cardíaco. El fármaco es embriocida en animales, y se ha visto que causa un aumento del nº de partos con feto muerto en algunas especies. En ovejas y conejos, el uso de captopril se ha asociado con descenso en el flujo sanguíneo placentario y del suministro de oxígeno al feto¹⁻⁸.

Existen algunos trabajos publicados sobre neonatos expuestos durante el embarazo a captopril o enalapril, en que se informa de casos de fallo renal fetal con oligohidramnios o anuria neonatal, e incluso muerte fetal y neonatal^{1,2}.

En un estudio de vigilancia epidemiológica realizado entre 1985 y 1992, sobre un total de 229.101 embarazos, en el que 86 neonatos fueron expuestos a captopril durante el primer trimestre de embarazo, el porcentaje de malformaciones mayores observadas no fue significativamente superior al esperado. Estos datos no apoyan la evidencia de una asociación entre la utilización de captopril en el primer trimestre y la aparición de defectos congénitos¹⁻³. Sin embargo, en un estudio realizado en 1991, los autores revisan los efectos teratógenos de los IECAs, y citan que hay evidencias que ligan la presencia de hipoplasia craneal fetal con la utilización de estos fármacos en el primer trimestre del embarazo; y apuntan, además, que el mecanismo está relacionado con el oligohidramnios producido como consecuencia de la presión directa que ejerce la musculatura uterina sobre el cráneo fetal, que, junto con la hipotensión fetal inducida por el fármaco, puede inhibir la perfusión periférica y la osificación craneal^{2,3}. Sin embargo son necesarios estudios amplios de vigilancia epidemiológica sobre el uso de captopril y otros IECAs en el primer trimestre para establecer claramente los riesgos en el feto^{2,3}.

En un estudio de vigilancia epidemiológica, publicado en 1988, que se realizó sobre 37 mujeres embarazadas con hipertensión crónica esencial o de origen renal, tratadas con captopril, se concluye que las causas probables de los acontecimientos adversos observados (3 fetos muertos, 11 nacimientos prematuros, 4 niños de pequeño tamaño, 4 casos de ductus arteriosus y 2 muertes neonatales por anuria) son: el captopril en el caso de la anuria; y en el resto, la enfermedad materna de base, el parto prematuro, y la hipoxia fetal y neonatal². En un estudio realizado en 1992 sobre un total de 106.813 mujeres embarazadas en el que 19 tomaron captopril, lisinopril o enalapril, hubo un neonato prematuro, expuesto a captopril in utero, que tuvo microcefalia, un gran encefalocele occipital, y quedó probablemente ciego^{1,2}. En un informe de 1989 realizado por investigadores de la FDA se resumen algunos de los casos comunicados de anuria neonatal inducida por captopril, y advierten que en caso de utilizarlo durante el embarazo, deben tomarse las medidas necesarias ante la posible aparición de hipotensión neonatal y fallo renal. Un informe realizado en 1991 presenta dos casos de fetopatía e hipocalvaria en neonatos expuestos in utero a IECAs, uno de ellos tras exposición a captopril, prednisona, atenolol y furosemida; y otro expuesto a lisinopril; se revisaron, además, otros doce casos de hipocalvaria o acalvaria, 3 de los cuales probablemente causados por captopril (N=2) o enalapril (N=1), y los otros nueve sin relación conocida con uso de fármacos. Los autores especulan con que el probable mecanismo patogénico desencadenante podría ser la hipotensión fetal subyacente². Los investigadores de otro estudio publicado en 1992 en el que se examinaron microscópicamente los riñones de 9 fetos procedentes de madres con hipertensión crónica, una de las cuales tomó enalapril, concluyen que los defectos renales asociados con IECAs fueron causados por la disminución de la perfusión renal y son similares a los defectos observados en otras condiciones relacionadas con la reducción del flujo sanguíneo renal en el feto².

En resumen, captopril y otros IECAs parecen ejercer efectos teratógenos en humanos cuando se utilizan en el 2º y 3º trimestre de la gestación, produciendo hipocalvaria fetal y defectos renales; sin embargo su uso limitado al primer trimestre no parece representar un riesgo significativo para el feto. La causa de los defectos y otra toxicidad asociada con IECAs está probablemente relacionada con hipotensión fetal y disminución del flujo sanguíneo fetal. El uso de captopril durante el embarazo puede comprometer el sistema renal fetal, terminando en anuria grave, en ocasiones fatal, tanto en el feto como en el neonato. El oligohidramnios asociado a la anuria puede producir contracciones de los miembros fetales, deformación craneofacial e hipoplasia pulmonar^{2,3}. En 2 revisiones sobre la función renal fetal y neonatal se indica que tanto el flujo plasmático glomerular como la per-

fusión renal están disminuidos durante la gestación y, por tanto, para mantener fisiológicamente el nivel de filtración glomerular pueden requerirse altos niveles de angiotensina II, de forma que el captopril, al inhibir el paso de angiotensina I a angiotensina II, puede producir fallo renal fetal in utero². En los casos en que la enfermedad de la madre requiera el uso de captopril, debe utilizarse la mínima dosis posible. Debe realizarse una monitorización exhaustiva de los niveles de líquido amniótico, y tras el parto, un control estricto de la presión sanguínea y función renal del neonato^{2,4}. Siempre que sea posible, sería aconsejable dejar de administrar captopril antes de la 20ª semana, a menos que los beneficios superen los riesgos potenciales.

Captopril está clasificado por unas fuentes con la **categoría C** de riesgo fetal en el primer trimestre del embarazo y con la **D** en el 2º y 3er trimestre^{3,5,6,8}. Otra fuente² lo clasifica con la **categoría D** durante todo el embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale The Drug Complete Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5th Ed. Lippincott Williams-Wilkins. Baltimore, 1998.
3. Captopril. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 113. Englewood, Colorado (edition expires 09/02).
4. American Society of Health-System Pharmacists. American Health-System Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2002.
5. Base de datos del medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2002. <http://www.portalfarma.com>
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2002.
7. Physicians' Desk Reference. 56th Ed. Medical Economics Company. USA, 2002
8. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2ª ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.
8. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2ª ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.

CARBAMAZEPINA

El efecto de carbamazepina sobre el feto es aún controvertido, sin embargo se sabe que carbamazepina atraviesa la barrera placentaria en 30-60 minutos y se acumula en tejidos fetales como riñón, hígado y cerebro¹.

Se encuentra ampliamente descrito en la bibliografía que la exposición en útero a este fármaco durante el primer trimestre de embarazo, conlleva un riesgo del 1% de anomalías del tubo neural (espina bífida)¹⁻⁸. El riesgo relativo de espina bífida se ha estimado en 13.7 (95% IC, 5.6 y 33.7) veces la proporción esperada^{2,7}. El análisis de 20 estudios mostró 9 casos de espina bífida entre 984 fetos expuestos a carbamazepina⁸. El seguimiento de 172 neonatos cuyas madres tomaron dicho fármaco en el primer trimestre mostró un total de 13 (7.6%) defectos mayores incluyendo anomalías cardíacas y una espina bífida, lo cual sugirió a los autores una asociación entre estos efectos y el uso de carbamazepina durante la gestación².

Aunque se desconoce el riesgo relativo de otras malformaciones se han comunicado casos de anomalías craneofaciales/orofaciales (paladar hendido), digitales/uñas, casos aislados de mielomeningocele y cardiopatía congénita¹⁻¹¹. También se ha descrito una posible presentación clínica similar al síndrome fetal hidantóico, pero su prevalencia es casi despreciable y podría deberse a la propia situación de la madre^{2,5,11,12}. Diversos estudios parecen indicar que carbamazepina se asocia más con un patrón de malformaciones menores que con mayores⁷. En uno de ellos se evaluaron 47 neonatos de madres epilépticas tratadas con carbamazepina en monoterapia, en 6 de los cuáles se describió un "síndrome carbamazepínico" consistente en dismorfia facial (acortamiento de nariz, fisura palpebral, epicanto, hipoplasia de uñas)⁷. Se observaron 4 anomalías mayores: hidrocefalia, paladar hendido, defecto del septum ventricular e hidronefrosis. Sin embargo, no pudo establecerse una asociación causal con este antiepiléptico⁷. En realidad se solapa con los efectos producidos por otros anticonvulsivantes y tal vez sería más apropiado referirse a un síndrome fetal de antiepilépticos^{1,2,8}. Otro estudio valoró 35 neonatos cuyas madres estuvieron en tratamiento con 200-1.200 mg/día de carbamazepina en monoterapia y también observó dicho síndrome caracterizado por: defectos craneofaciales (11%), hipoplasia de uñas (26%) y retraso en el desarrollo (20%)^{2,8}. El análisis de la incidencia de paladar/labio hendido en gestantes epilépticas noruegas puso de manifiesto una reducción del odds ratio de 3.0 a 1.1 ($p=0.047$) al pasar de un periodo en el que prevalecía el uso de fenitoína y fenobarbital, a otro en el que se usó carbamazepina y valproico. En cambio, la incidencia de espina bífida se incrementó de 0.82 por 1000 a 2.31 por 1.000 (OR 1.5 y 4.4, respectivamente; $p=0.17$)⁸. Se ha descrito también algún caso de malformaciones oculares (anoftalmia bilateral, microftalmia)¹³.

En un estudio de cohorte retrospectivo ($n=1.411$) se describió un riesgo incrementado de malformaciones mayores en los neonatos de mujeres tratadas durante el primer trimestre con carbamazepina en monoterapia (RR 2,6). El riesgo para fenobarbital fue mayor al asociarse con otros antiepilépticos (RR 2,5). Se observó una asociación significativa entre defectos del tubo neural y el uso de valproato sólo (RR 4,0 $p=0,03$), que fue mayor combinado con otros antiepilépticos, especialmente carbamazepina (RR 8,1 $p=0,01$)¹⁴.

Por contra en otro estudio en el que participaron 292 embarazadas (123 de las cuales fueron tratadas con carbamazepina) la incidencia de anomalías (defectos en el sistema nervioso, malformaciones del tracto urinario o a nivel cardíaco y anomalías esqueléticas o craneales) relacionadas con el uso carbamazepina en el primer trimestre de embarazo fue del 3,3% sin encontrar diferencias significativas con el grupo no tratado que fue del 4,3 % ($p=0,19$)⁶. En otro estudio se realizó un seguimiento sobre dos grupos: 1) mujeres que habían tomado carbamazepina, al menos durante el primer trimestre de embarazo ($n=210$) y 2) mujeres no expuestas a ningún agente teratógeno durante su embarazo ($n=210$). Al comparar el número de malformaciones y el peso de los recién nacidos entre los dos grupos no se encontró diferencia estadística significativa en el primer caso ($p=0,146$) aunque sí hubo una disminución de peso de los recién nacidos del grupo de la carbamazepina ($p<0,001$). Al ampliar el número de casos del grupo control ($n=629$) sí se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa entre el número de malformaciones de los dos grupos (riesgo relativo (RR) de 2,24 (95% IC, 1,1 y 4,56) y una $p=0,043$) así como también hubo una disminución de peso de los recién nacidos del grupo de la carbamazepina ($p<0,001$)¹⁵.

En definitiva, parece que la exposición en útero a carbamazepina en monoterapia está asociada a un riesgo relativo de malformación mayor en el feto (defecto del tubo neural, cardiovasculares y paladar hendido) de 4,9 (IC 95% 1,3-18,0) y a un riesgo estimado de un 1% de sufrir defectos del tubo neural (espina bifida)¹⁶. No obstante, dentro del grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de la epilepsia durante el embarazo, el de elección para el gran mal es carbamazepina y un 90% de mujeres con epilepsia tratadas convenientemente han dado a luz niños sanos (el déficit de folato puede tener un papel importante en el potencial teratógeno)^{1,2,5,6,8,11,12,17,18}. Finalmente, carbamazepina tiene asignado un factor de **riesgo C^{2,9}**, mientras que otras fuentes la clasifican en la **categoría D** de la FDA^{6,19}. Su uso durante la gestación sólo se recomienda si los beneficios para la madre superan los riesgos para el feto² y, en cualquier caso, es necesario la monitorización de los niveles plasmáticos con objeto de minimizar los posibles riesgos sobre el feto^{2,6,9,19}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 33th Ed. The Royal Pharmaceutical Society. Londres 2002.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
3. Lindhout D, Omtzigt JG. Pregnancy and the risk of teratogenicity. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl. 4): 41-8.
4. So EL. Update on epilepsy. *Med Clin North Am* 1993; 77:203-14.
5. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
6. Carbamazepine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 127. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/06).
7. Carbamazepine teratogenicity. Drug Consults. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 127. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/06).
8. Lewis DP, Van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ. Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I: Antiepileptic drugs, contraceptives, smoking and folate. *Ann Pharmacother* 1998; 32:802-16.
9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed Einsa. Madrid 1991.
10. Gladstone DJ, Bologa M, Maguire C, Pastus A, Koren G. Course of pregnancy and fetal outcome following maternal exposure to carbamazepine and phenytoin: a prospective study. *Reprod. Toxicol* 1992; 6(3): 257-61.
11. Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs* 1999; 57:535-44.
12. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information 2005.
13. Sutcliff AG, Jones RB, Woodruff G. Eye malformations associated with treatment with carbamazepine during pregnancy. *Ophthalmic Genet* 1998; 19:59-62.
14. Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GCML et al. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999; 46:739-46.
15. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology* 2001; 57:321-324.
16. Page B, Pennell MD. The importance of monotherapy in pregnancy. *Neurology* 2003; 60:S31-S38.
17. Fröscher W. Teratogenic effects of anti-epileptic drugs. *Drugs of Today*. 25; 563-567.1989.
18. Antiepileptic drugs. Use in pregnancy. Drug Consults. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/05).
19. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Company. USA 2005.

CARISOPRODOL

Carisoprodol es un relajante muscular de acción central que actúa por bloqueo de la actividad interneuronal en la médula espinal y en la formación reticular descendiente¹. Carisoprodol está indicado para el tratamiento de afecciones de la musculatura voluntaria que cursan con dolor y molestias.

No se han estudiado los efectos del fármaco en animales.

El "Collaborative Perinatal Project" monitorizó 50.282 gestantes de las cuales 14 habían sido expuestas a carisoprodol durante el primer trimestre del embarazo. No hubieron defectos ni malformaciones graves en ninguno de los neonatos.

En un estudio del centro de vigilancia de Michigan se recogieron los datos de 229.101 gestantes. De éstas, 326 fueron expuestas a carisoprodol durante el primer trimestre. Se encontraron 20 (6.1%) defectos graves al nacer de los cuales 14 eran esperados, que incluyeron (observados/esperados): 3/3 defectos cardiovasculares, 2/0.5 hendiduras orales y 1/1 hipospadia.

Sólo debe utilizarse en el embarazo cuando los beneficios superen los posibles riesgos¹. Carisoprodol está clasificado con la **categoría C** de la FDA de riesgo fetal².

BIBLIOGRAFÍA

1. Physicians' Desk Reference. 57ª Ed. Medical Economics Company, USA, 2006.
2. Carisoprodol. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Vol. 129. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 09/06).
3. Martindale, the Complete Drug Reference. 34ª Ed. The Pharmaceutical Press. Londres, 2005.
4. Briggs, GG; Freeman RK; Yaffe, SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 7ª Ed. Williams-Wilkins. Baltimore, 2005.
5. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2006.



CARNITINA

Estudios de distribución de la L-carnitina en ratas preñadas, muestran altas concentraciones de carnitina en hígado, placenta, riñón, miocardio y plexos coroideos, mientras que en los fetos, aunque la distribución tisular es similar, los niveles son inferiores¹.

La administración a altas dosis de L-carnitina en conejos, no registró ningún efecto teratogéno².

No se han realizado ensayos clínicos en humanos. **Categoría B** de la FDA³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kim CS, Roe CR. Maternal and fetal tissue distribution of L-carnitine in pregnant mice: low accumulation in the brain. *Fundam Appl Toxicol* 1992; 19(2):222-7. (Abstrat Medline).
2. Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. 7th Ed. The Jonhs Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
3. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. Madrid, 2000.



CARVEDILOL

Carvedilol es un antihipertensivo con acción β -bloqueante no cardioselectiva, α_1 -bloqueante a nivel postsináptico y vasodilatadora¹⁻⁴.

Estudios en ratas y conejos a dosis de 50 y 25 veces superiores a la dosis recomendada en humanos respectivamente, revela aumento en la pérdida de fetos post-implantación en ambas especies. Dosis 10 veces superiores a la humana en rata y 5 veces en conejo no produjeron efectos tóxicos sobre el feto. El uso de dosis tóxicas en ratas embarazadas puso de manifiesto un aumento en la frecuencia de fetos con crecimiento óseo retardado (desaparición o desarrollo anormal de la 13ª costilla) y una disminución en el peso de los fetos⁵.

No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos^{2,3}. Aunque el uso de β -bloqueantes parece seguro durante el embarazo se aconseja no utilizarlos durante el primer trimestre de embarazo. Estos fármacos se consideran fármacos de segunda línea en el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo².

Carvedilol se encuentra clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal según la FDA y la ADEC^{2,3}. Algunos autores la clasifican en la **categoría D** durante el segundo y tercer trimestre⁵. Debido a los estudios en animales y la experiencia teratogena en humanos con fármacos similares, carvedilol se considera como un fármaco de bajo riesgo a nivel teratogeno⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
2. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
3. Carvedilol. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/04).
4. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information 2004.
5. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002



CEFUROXIMA

La cefuroxima es una cefalosporina de segunda generación¹ que atraviesa la barrera placentaria detectándose concentraciones terapéuticas en feto y líquido amniótico². Estudios realizados en animales no han demostrado que la cefalosporina produzca efectos adversos en el feto³⁻⁵. Utilizando dosis 60 veces la dosis usual en humanos no se ha revelado evidencia de teratogenia al realizar estudios de reproducción en ratones y conejos³⁻⁵.

No existen estudios controlados hasta la fecha en mujeres gestantes. Un análisis retrospectivo realizado sobre 78 mujeres embarazadas a las que se les había administrado cefuroxima en algún momento del embarazo no detectó ninguna anomalía concerniente al desarrollo físico o mental de los niños nacidos de dichas madres⁶. Asimismo en un estudio de cohortes realizado sobre 106 mujeres, la administración de cefuroxima en el primer trimestre del embarazo no fue asociada con un incremento del riesgo de malformaciones o abortos espontáneos⁷. En un estudio de vigilancia⁸, en el que 143 neonatos estuvieron expuestos a cefuroxima durante el primer trimestre del embarazo no se asoció la utilización del fármaco con la aparición de defectos congénitos.

La cefuroxima está clasificada en la categoría de **riesgo B**^{3,5,8,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Drug Complete Reference. 37ª Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 2005.
2. Phillipson A, Stiernstedt G. Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1982; 142 (7): 823-8. (abstract Medline)
3. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
4. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary service. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2005.
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.
6. Manka W, Solowiow R, Okrzeja D. Assessment of infant development during an 18-month follow-up after treatment of infections in pregnant women with cefuroxime axetil. Drug Saf, 2000; 22 (1): 83-8. (abstract Medline)
7. Berkovitch M, et al. First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. J Clin Pharmacol 2000; 50 (2):161-5. (abstract Medline)
8. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
9. Cefuroxime. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Vol. 129. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 09/06).



CEFUROXIMA AXETILO

La cefuroxima axetilo es el 1-acetoxi-etil éster de cefuroxima, un profármaco oral de cefuroxima, antibiótico beta-lactámico del grupo de las cefalosporinas de segunda generación^{1,2} que atraviesa la barrera placentaria detectándose concentraciones terapéuticas en feto y líquido amniótico³.

Estudios realizados en animales no han demostrado que la cefalosporina produzca efectos adversos en el feto. Tampoco se ha revelado evidencia de teratogenia al realizar estudios de reproducción en ratones y conejos utilizando dosis 60 veces la dosis usual en humanos^{1,4,5,8}.

Se considera que las cefalosporinas son seguras durante el embarazo. Cefuroxima ha sido utilizado para el tratamiento de pielonefritis durante la gestación, sin observarse efectos adversos en el neonato tras la exposición in útero⁸.

Un análisis retrospectivo realizado sobre 78 mujeres embarazadas a las que se les había administrado cefuroxima en algún momento del embarazo no detectó ninguna anomalía concerniente al desarrollo físico o mental de los niños nacidos de dichas madres⁶. Asimismo en un estudio de cohortes realizado sobre 106 mujeres, la administración de cefuroxima en el primer trimestre del embarazo no fue asociada con un incremento del riesgo de malformaciones o abortos espontáneos⁷. En un estudio de vigilancia⁸, en el que 143 neonatos estuvieron expuestos a cefuroxima durante el primer trimestre del embarazo no se asoció la utilización del fármaco con la aparición de defectos congénitos.

La cefuroxima axetilo está clasificada en la categoría de **riesgo B**^{1,4,8,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Ed. Einsa. Madrid, 2005.
2. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 34ª Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 2005.
3. Philipson A, Stiemstedt G. Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1982;7: 823-8.
4. Physicians' Desk Reference. 57ª Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
5. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary service. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2006.
6. Manka W, Solowiow R, Okrzeja D. Assessment of infant development during an 18-month follow-up after treatment of infections in pregnant women with cefuroxime axetil. *Drug Saf*, 2000;1:83-8.
7. Berkovitch M, et al. First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. *J Clin Pharmacol* 2000; 2:161-5.
8. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*, 7ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
9. Cefuroxime. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 128. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/06).



CETIRIZINA

Cetirizina es un antihistamínico de 2^o generación y con acción prolongada que se usa en el tratamiento de la alergia^{1,2}.

Estudios realizados en ratones, ratas y conejos a dosis 40, 180 y 220 veces superiores a la dosis recomendada en humanos no han registrado efectos teratógenos^{1,3,4}.

Un estudio controlado prospectivo que evaluó el riesgo teratógico de la cetirizina y la hidroxizina durante el embarazo en 39 y 81 mujeres (37 y 53 de exposición en el primer trimestre) respectivamente comparándolo con un grupo control de 110 mujeres. Los resultados obtenidos fueron 14 abortos espontáneos (6 grupo cetirizina, 3 hidroxizina y 5 controles) y 11 abortos inducidos (6 hidroxizina y 5 control). En el grupo de cetirizina hubo dos malformaciones menores (un riñón ectópico y un no descenso testicular) y ninguna malformación mayor. En el grupo de hidroxizina hubo 4 malformaciones menores y dos mayores, mientras que en el grupo control hubo 5 malformaciones menores y ninguna mayor. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de malformaciones en los tres grupos^{3,4}.

Una revisión sobre el uso de antihistamínicos de 1^o y 2^o generación durante el embarazo concluyó que en el caso de la cetirizina el riesgo relativo de aparición de malformaciones era de 1,2 (95% intervalo de confianza 0,1-11,7)³.

En un estudio de cohorte observacional 20 mujeres embarazadas estuvieron expuestas a la cetirizina durante el primer trimestre, los resultados obtenidos fueron: 4 abortos espontáneos, 1 interrupción voluntaria de embarazo y 16 niños normales (1 parto de gemelos)³.

Cetirizina está clasificado en la **categoría B** de riesgo fetal según la FDA^{1,3,4} y en la **categoría B2** según la ADEC⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
2. Martindale, The Drug Complete Reference. 33th ed. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
3. Brigg CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6^o Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
4. Cetirizine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 122. Micromedex Inc. Englewood, Colorado. Exp (12/04).



CICLOBENZAPRINA

Ciclobenzaprina es un relajante muscular que actúa a nivel central y que está relacionado estructuralmente con los antidepresivos tricíclicos^{3,5,8}. Estudios de reproducción en diversos animales de experimentación, con dosis de hasta 20 veces las utilizadas en humanos, no han revelado ningún tipo de efecto teratógeno en el feto^{2,9}. Sin embargo, no se han realizado estudios adecuados sobre posibles anomalías congénitas en niños nacidos de mujeres tratadas con este fármaco durante el embarazo^{5,8}.

Se ha publicado el caso de un niño con orofaringe no perforada, facies anormal y defectos vertebrales cuya madre fue tratada con ciclobenzaprina en las primeras semanas de gestación. No obstante, no puede establecerse una relación causal en base a este único caso¹⁰.

El fármaco está clasificado en la categoría de **riesgo B** de la FDA^{1,3,5,11}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 32ª Ed. Londres: Pharmaceutical Press; 1999.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5ª Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
4. Dictionnaire Vidal. París: Editions du Vidal; 1997.
5. Physicians Desk Reference 55th ed. USA: Medical Economics Company; 2001.
6. Información de Medicamentos (USP 2ª Ed española). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1995.
7. Diclofenac. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 108. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/01).
8. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda; 2001.
9. Ormond K, Pergament E. Update: Benzodiazepines in pregnancy. ITIS RISK / Newsletter (Illinois Teratogen Information Service) 1999; 7(4). URL: www.fetal-exposure.nwu.edu/news.html.
10. Flannery DB. Syndrome of imperforate oropharynx with costovertebral and auricular anomalies. Am J Med Genet 1989; 32: 189-91.
11. Cyclobenzaprine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 108. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/01).

CICLOSPORINA

Ciclosporina es también un inmunosupresor que ha mostrado in vivo su efecto inhibitor de la respuesta inmune celular, lo que le confiere propiedades idóneas para prevención de rechazo tras el trasplante de órganos¹.

Aunque no existen estudios bien controlados en humanos sobre el empleo de ciclosporina durante el embarazo, los trabajos en ratas y conejos, empleando dosis de 2 a 5 veces las usuales en humanos, han mostrado efectos embriotóxicos y fetotóxicos; mientras que, dosis entre 30 a 100 mg/Kg/día causaban un aumento de mortalidad prenatal y postnatal, reducción de peso fetal y retraso esquelético^{1,3,5}.

Basándonos en los casos clínicos que aparecen en la literatura, se observa que el uso de ciclosporina durante el embarazo generalmente no implica riesgo para el feto, el problema potencial más detectado es un retraso severo en el crecimiento intrauterino con la consiguiente disminución del peso en el recién nacido^{1,2,4,8,9-12}.

La mayoría de embarazos en mujeres que recibieron ciclosporina llegaron a buen término^{1,13,14}. Es el caso de un neonato a término cuya madre recibió 450 mg de ciclosporina a lo largo del embarazo¹. La literatura cita sólo algunos casos en donde se han detectado anomalías congénitas^{1,3} tales como, cataratas bilaterales y ausencia del cuerpo calloso¹⁵, clinodactilismo¹⁴, hipoplasia de la pierna derecha¹⁶ y pie deforme congénito¹³, así como malformaciones del tracto urinario¹¹. Ocasionalmente se han recogido casos de niños con trombocitopenia y neutropenia¹⁷.

La ciclosporina está catalogada dentro de la categoría de **riesgo C**, aunque el beneficio terapéutico de este fármaco puede ser superior al riesgo potencial teratogéno, pudiendo estar justificado su uso en embarazadas bajo riguroso control clínico^{2,7,18}.

Trasplante renal: Tras realizar una revisión de los casos publicados en la literatura científica en estos últimos años concernientes a mujeres embarazadas sometidas a trasplante previo (renal o hepático fundamentalmente) y en tratamiento con la terapia inmunosupresora habitual: ciclosporina, azatioprina y prednisona, se describen algunos casos más en los que no se produjeron malformaciones congénitas en los neonatos:

- En un estudio que evaluaba 27 trasplantadas renales (30 embarazos) en tratamiento con azatioprina/prednisona (28 casos) y ciclosporina (2 casos) no se describen anomalías congénitas¹⁹.
- Los mismos autores estudian 17 casos de trasplantadas hepáticas no observándose ningún tipo de anomalía en los recién nacidos²⁰.
- En el caso de una paciente trasplantada cardíaca con el mismo tratamiento no se hace referencia a ninguna anomalía²¹.

No obstante, se ha encontrado un estudio que recopila información sobre un total de 238 embarazos en pacientes trasplantadas renales y hace referencia a un 6% de malformaciones congénitas, aunque el resumen del que se ha obtenido la información no menciona el tipo de anomalía²². Estudios anteriores (1980) también indican esta proporción de anomalías cuando se administra azatioprina/prednisona²³. Una reciente publicación que evalúa 48 niños nacidos de 34 mujeres trasplantadas en tratamiento con azatioprina/prednisolona (47%) y ciclosporina/prednisolona (47%), hace referencia a un buen estado de salud general en el 94 y 95% de niñas y niños evaluados, respectivamente, aunque el 56% fue prematuro y el 44% con un peso bajo al nacer. El desarrollo fue normal en el 98% de casos, detectándose un 10% de anomalías del tracto urinario¹². No obstante, no está establecido que resulte superior a la esperada dado que las madres tomaban otros fármacos concomitantemente y muchas presentaban azotemia²³.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2000.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
3. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario, 22^a ed. Traducción de USP DI 4^a ed; 1994. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.
4. Martindale, The Complete Drug Reference. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
5. Brown JH, Maxwell AP, McGeown MG. Outcome of pregnancy following renal transplantation. *Ir J Med Sci* 1991; 160: 255-6 (Abstract).
6. Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM. Drug safety issues in pregnancy following transplantation and immunosuppression: effects and outcomes. *Drug Saf* 1998; 19:219-32.
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
8. Pillarski LM, Yacyshyn BR, Lazarovits AI. Analysis of peripheral blood lymphocyte populations and immune function from children exposed to cyclosporine or to azathioprine in utero. *Transplantation*. 1994; 57:133-44. (Abstract).
9. Baruch Y, Weiner Z, Enat R, Ronen N, Blumenfeld Z. *Int J Gynaecol Obstet*. 1993; 41:273-6. (Abstract).
10. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
11. Willis FR, Findlay CA, Gorrie MJ et al. Children of renal transplant recipient mothers. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 230-5.
12. Toledano Cuevas RM, Izquierdo Puente JC, Alonso Lopez AG et al. Maternal and perinatal morbidity-mortality in pregnant women with renal transplant. *Ginecol Obstet Mex* 1999; 67:516-21. (abstract Medline).
13. Zeidan BS, Waltzer WC, Monheit AG, Rapaport FT. Anemia associate with pregnancy in a cyclosporine-treated renal allograft recipient. *Tranplant Proc*. 1991; 23: 2301-2302.
14. Neisert S, Gunter H, Grei U. Pregnancy after renal transplantation. *Br Med J*. 1988; 296: 1736-1739.
15. Kossoy LR, Herbert III CM, Wentz AC. Management of heart transplant recipients: Guidelines for the obstetrician-gynecologist. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 159:490-499.
16. Pujals JM, Figueras G, Puig JM et al. Osseous malformation in baby born to woman on cyclosporine. *Lancet*. 1989; 1:667-670.
17. Grow DR, Simon SV, Liss J, Delp WT. Twin pregnancy after orthotopic liver transplantation, with exacerbation of chronic graft rejection. *Am J Perinatol*. 1991; 8: 135-138.
18. PHYSICIANS' DESK REFERENCE. 59^a Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
19. Ville Y, Fernandez H, Edouard D, Frydman R. Pregnancy after renal transplantation. 27 patients and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1992; 21: 683-9. (Abstract).
20. Ville Y, Fernandez H, Samuel D, Bismuth H, Frydman R. Pregnancy after hepatic transplantation. 17 pregnancies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1992; 21: 691-6. (Abstract).
21. Baxi LV, RHO RB. Pregnancy after cardiac transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 33-4. (Abstract).
22. Pabelick C, Kemmer F, Koletzko. Clinical findings in newborn infants of mothers with kidney transplants. *Monatschr Kinderheilkd* 1991; 139: 136-40. (Abstract).
23. Penn I, Makowski EL, Harris S P. Parenthood following renal transplantation. *Kidney Int* 1980; 221-33.

CIPROFLOXACINO

Ciprofloxacino es una fluoroquinolona que, como todas las de su grupo, atraviesa fácilmente la placenta, pudiendo alcanzar en el feto concentraciones hasta 10 veces superiores¹. Este fármaco ha evidenciado escasos efectos teratogénos en animales. En estudios en ratas y ratones con dosis de hasta 6 veces superiores a las habituales en humanos, no se detectaron malformaciones. En conejos, dosis de ciprofloxacino de 30-100 mg/kg causaron alteraciones gastrointestinales y pérdida de peso materno, así como aumento de abortos, pero sin evidencia de efectos teratogénos. En conejos, ciprofloxacino administrado por vía IV a dosis de 20 mg/kg no causó toxicidad materna, embriotoxicidad ni teratogenia^{1,2}.

En un estudio, llevado a cabo para determinar el potencial efecto teratogénico de las quinolonas, participaron 549 embarazadas, 509 en tratamiento durante el primer trimestre. De las 549, 70 habían estado en tratamiento con ciprofloxacino durante la gestación. Nacieron 415 niños vivos: 20 con anomalías congénitas (19 madres tratadas durante el primer trimestre, 4,9%) y 20 con desórdenes postnatales. Hubo 56 abortos espontáneos y 79 terapéuticos. En 3 de los niños expuestos a ciprofloxacino se observaron las siguientes malformaciones: angioma en pierna derecha, displasia en cadera izquierda y trisomía (aborto terapéutico)^{3,4}. En el mismo estudio se revisaron bases de datos con material relacionado con exposición a fluoroquinolonas en embarazo. Se analizaron 116 casos prospectivos todos ellos relativos a ciprofloxacino, donde se registraron malformaciones en 6 niños, las cuales se relatan a continuación: hipospadia, mella en aurícula, displasia de cadera, hipoplasia en cerebelo, parálisis oculomotora, retraso mental, prepucio encapuchado, amputación del antebrazo derecho, hernia inguinal bilateral. También se revisaron 25 casos retrospectivos, todos ellos incluyendo alguna malformación, de entre los cuales 8 estaban relacionados con ciprofloxacino. Las malformaciones asociadas al mismo fueron: descoloración de los dientes, aurícula hipoplásica, ausencia canal auditorio externo, síndrome Rubinstein-Taybi, aplasia del fémur, ectrodactilia, complejo fémur-peroné-cúbito y defectos en corazón, tráquea, esófago, uretra, ano, esqueleto y mucosa gástrica. Como conclusión se estableció que no existe un riesgo significativo de defectos congénitos graves por tratamiento con quinolonas y que dicho tratamiento no supone una causa para la interrupción del embarazo. A pesar de ello se recomienda no utilizar estos medicamentos durante el embarazo pudiendo utilizar alternativas más seguras como penicilinas y cefalosporinas^{3,4}.

Otro estudio con idéntico propósito siguió el desarrollo de 38 gestantes que habían recibido quinolonas durante el embarazo. A este grupo le fue asignado un grupo control de gestantes tratado con otros antibióticos. No hubo malformaciones en el grupo de las quinolonas, mientras que en el grupo control hubo un caso de defecto ventricular. Se concluye que las quinolonas no parecen estar relacionadas con un mayor número de malformaciones aunque se debería realizar un seguimiento más largo y pruebas adicionales para confirmarlo^{3,5}.

En un estudio se describen los casos registrados de 103 mujeres tratadas con ciprofloxacino durante el embarazo, de ellas 63 dieron a luz niños completamente normales, a 18 se les provocó el aborto, 10 abortaron espontáneamente, en 4 casos se produjo muerte fetal y 5 recibieron otros fármacos durante el embarazo. Se detectaron anomalías congénitas en 8 casos cuyas madres habían tomado este fármaco durante el primer trimestre. Dichas malformaciones fueron: síndrome de Rubinstein-Taybi, deformación del oído derecho que generó una moderada pérdida de audición, hipoplasia del ventrículo cerebral izquierdo, retraso mental severo, espasticidad, hipospadias menores, aplasia del fémur derecho, amelia de antebrazo y posible ceguera^{3,6,7}. No obstante, se ha utilizado ciprofloxacino con relativa frecuencia en mujeres embarazadas, y en ocasiones en terapias de larga duración, con resultados satisfactorios. Además, teniendo en cuenta que en algunos casos se administraron de forma concomitante otros fármacos de posible riesgo, no se puede establecer una relación causal entre el uso de este antibiótico y los efectos teratogénos⁶.

De 132 neonatos expuestos a ciprofloxacino sólo se observaron 2 defectos mayores, lo que resulta inferior al riesgo inicial esperado del 2-3%⁸. Otra publicación refiere que tras el tratamiento durante el primer trimestre con norfloxacino o ciprofloxacino para infección del tracto urinario en 35 gestantes todos los recién nacidos fueron normales, sin detectarse malformaciones óseas o de otro tipo¹.

Un estudio controlado y randomizado con grupos paralelos en mujeres embarazadas, incluyó 200 mujeres tratadas con fluoroquinolonas en el primer grupo, y 200 mujeres tratadas con antibióticos no teratogénos ni embriotóxicos en el segundo. Este estudio concluyó que el tratamiento con quinolonas durante la embriogénesis no se asocia con una mayor incidencia de malformaciones fetales, ni se observan alteraciones musculoesqueléticas clínicamente significativas en los neonatos expuestos a quinolonas. Únicamente se produjo una mayor tendencia a abortos terapéuticos en las embarazadas tratadas con quinolonas, aunque esto puede ser consecuencia de la sospecha de la capacidad teratogena de las quinolonas⁹.

Por último, el seguimiento de 1.000 gestantes que utilizaron quinolonas durante el embarazo no ha mostrado incremento del riesgo de malformaciones, prematuridad, retraso en el crecimiento intrauterino o alteraciones postnatales, aunque en ningún caso se proporcionan datos concluyentes y siempre se recomienda utilizar alternativas en caso necesario¹⁰.

En resumen el uso de ciprofloxacino durante el embarazo no parece estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas, aunque ha habido casos de defectos en niños expuestos a dicho medicamento durante la gestación. Debido a esto y a los datos obtenidos referentes a animales, donde inducían daño cartilaginoso, el uso de ciprofloxacino durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre debería estar contraindicado y diversas fuentes bibliográficas recomiendan evitar su uso durante el embarazo^{1-3,7,11,13}. Ciprofloxacino está clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal según la FDA^{1,2,4,6,8,13}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antibiotic therapy during pregnancy. Drug Consults. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 122. Greenwood Village, Colorado (ed. exp. 12/04).
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
3. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. En: Speight TM, Holford NHG (eds). Avery's Drug Treatment. 4^ªed. Auckland, Adis International, 1997; 112-3.
4. Información de Medicamentos (USP 2ª Ed Española). Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
5. American Society of Hospital Pharmacist. American Hospital Formulary service. Drug Information. Bethesda, 2004.
6. Physicians' Desk Reference. 57ª Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
7. Bomford JAL, Ledger JC, O'Keefe BJ, Reiter C. Ciprofloxacin use during pregnancy. Drugs, 1993; 45 (Suppl. 3): 461-62.
8. Ciprofloxacin. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 122. Greenwood Village, Colorado (ed. exp. 12/04).
9. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, Schick B, Bonati M, Moretti M, Lalkin A, Pastuszak A, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42(6): 1336-9.
10. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services. Eur J Obst Gyn 1996; 69:83-89.
11. Berkobitch M, Pastuzak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. Obstet Gynecol 1994; 84(4): 535-8.
12. Anon. Quinolones and pregnancy: worrying animal findings, few clinical data. Prescrire Int 1999; 8:29-31.
13. British Medical Association/ Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Nº 41. London, 2001.

CITALOPRAM

Citalopram es un antidepresivo relacionado química y farmacológicamente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como fluoxetina, paroxetina o sertralina¹⁻⁴.

La administración oral de 32, 56 ó 112 mg/kg/día de citalopram en ratas preñadas durante la organogénesis disminuyó el crecimiento fetal y la supervivencia y aumentó la incidencia de defectos cardiovasculares y esqueléticos, pero únicamente con las dosis más altas.

La administración de 4.8, 12.8 o 32 mg/kg/día en el último período de la gestación en ratas, aumentó la mortalidad y el retraso mental, pero únicamente con la dosis más alta. En cuanto a *fluoxetina* y *paroxetina*, se han ensayado en ratas y a dosis elevadas no encontrándose efectos teratogénicos en las crías^{2,5,6,7-9}.

Se desconoce si citalopram y su metabolito cruzan la barrera placentaria¹⁰, sin embargo, estudios *in vitro* han demostrado una tasa de transferencia del 9.1% y 5.6% respectivamente¹¹.

Un análisis prospectivo de 969 gestantes en tratamiento con antidepresivos durante el principio del embarazo, de las cuáles 531 tomaban ISRS y en 375 casos la exposición fue a citalopram, no muestra ningún incremento en la incidencia de anomalías congénitas, por lo que su uso no parece implicar un riesgo significativo para el feto¹². Un estudio de cohorte prospectivo ha evaluado la exposición fetal durante el embarazo a varios ISRS (sertralina, paroxetina, fluvoxamina) en 267 gestantes. De los resultados se deduce que su uso no implica mayor riesgo teratogénico dado que la proporción de anomalías observada fue similar al grupo control (4% vs 3.8% de los nacidos vivos)¹¹. Estudios más recientes también han puesto de manifiesto que no aumenta la incidencia de anomalías con la utilización de estos antidepresivos (incluido citalopram) en el embarazo¹³⁻¹⁵.

Por último, mencionar que la exposición a este tipo de antidepresivos durante el embarazo, especialmente al final del mismo, puede generar síntomas serotoninérgicos en el recién nacido, habiéndose demostrado un aumento significativo hasta 4 veces mayor de estos síntomas durante los primeros cuatro días de vida respecto a los controles¹⁰.

Citalopram se encuentra clasificado en el **categoría C** de riesgo fetal, mientras que *paroxetina* y *fluoxetina* se incluyen en la **B** según la FDA^{3,11}. En general, sería aconsejable sopesar la relación beneficio /riesgo y reservar el uso de citalopram o escitalopram en embarazadas que lo precisen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 2002.
2. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2006.
3. Physicians' Desk Reference. 57th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2003.
4. Panorama Actual del Medicamento 1996; 20 (190): 55-58.
5. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 2005.
6. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Maryland, 1992.
7. Byrd RA, Brophy GT, Markham JK. Developmental toxicology studies of fluoxetine hydrochloride (I) administered orally to rats and rabbits. *Teratology* 1989; 39:444.
8. Hoyt JA, Byrd RA, Brophy GT et al. A reproduction study of fluoxetine hydrichloride (I) administered in the diet to rats. *Teratology* 1989; 39:459.
9. Baldwin, J A , Davidson, E.J y cols. The reproductive toxicology of paroxetine. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:37-39.
10. Citalopram. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 127. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/06).
11. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*, 7^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
12. Ericson A. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:503-8.
13. Nathalie A, Kulin M, Pastuszak A, Koren G. The new selective serotonin reuptake inhibitors. Are they safe in pregnancy?. *The Motherisk Newsletter* 1998; 8:1. <http://www.motherisk.org/drugs>.
14. Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001; 90:288-91.
15. Ericson A, Kallen B, Wiholm B. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:503-8.
16. Doehaerd S. Neuropsychiatric drugs during pregnancy. *Rev Med Brux* 2001; 22:A264-6.

CITICOLINA

Citicolina es un derivado de colina y citidina implicado en la síntesis de lecitina^{1,2,3}. La inocuidad de la citicolina durante el embarazo no ha sido establecida aunque experimentalmente no se han descrito efectos teratógenos⁴.

No se ha encontrado más información sobre los posibles efectos teratógenos de la citicolina en las principales fuentes bibliográficas consultadas, ni categoría de riesgo fetal asignada por la FDA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Drug Complete Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
3. Vademecum Internacional. 42^a ed. MediMedia Medicom. Madrid 2001.
4. Dictionnaire Vidal. Éditions du Vidal. Paris 1997.

CITOSTÁTICOS

• BLEOMICINA

Bleomicina es un agente antineoplásico de tipo glupeptídico, del grupo de los desnaturalizantes de ADN. Actúa produciendo radicales libres, fuertemente reactivos, que dan lugar a la fragmentación de las cadenas de ADN¹.

Bleomicina se ha mostrado teratogena en animales. La administración intraperitoneal en ratas de 1,6 veces la dosis recomendada en humanos durante los días 6-15 de gestación ha causado anomalías como defectos esqueléticos e hidrouréter^{2,4}. En otro caso se administró una dosis IV de 1,2 mg/Kg/día (2,4 veces la dosis máxima recomendada en humanos) a conejas gestantes entre los días 6 y 18, dando lugar a abortos, pero no hubo efectos teratogénos^{2,4}. Bleomicina se encuentra clasificada en la **categoría D** de riesgo fetal^{2,3}.

• DOXORRUBICINA

Antineoplásico de tipo antraciclínico del grupo de los intercalantes de ADN. Actúa preferentemente sobre la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular, aunque también actúa sobre la fase G2 (pos-síntesis)¹.

Diversas comunicaciones han descrito el uso de doxorubicina durante el embarazo. En dos casos de los que no se aportan más detalles, se produjo la muerte fetal 36 horas después de iniciar el tratamiento con doxorubicina y otros antineoplásicos². Los investigadores no pudieron determinar la causa exacta, no relacionándolo con la quimioterapia. En niños expuestos se ha observado como complicación policitemia e hiperbilirrubinemia transitorias y los niños evaluados han mostrado un crecimiento y desarrollo normales². Doxorubicina se encuentra clasificada en la **categoría D** de riesgo fetal^{2,5}.

• VINBLASTINA

Antineoplásico del grupo de los alcaloides y derivados de la Vinca que actúa selectivamente durante la fase M (mitosis) del ciclo celular, inhibiendo la síntesis de microtúbulos celulares, que participan en la formación del huso mitótico¹.

Vinblastina se ha utilizado en el embarazo incluyendo el primer trimestre, sin producir malformaciones. Se han descrito dos casos de malformaciones en niños de gestantes expuestas al fármaco durante el primer trimestre². En un caso, la gestante con enfermedad de Hodking fue tratada con vinblastina, mecloretamina y procarbazona. En la semana 24 de gestación sufrió aborto espontáneo de un feto varón que presentaba oligodactilia de ambos pies. En el otro caso la gestante que padecía igualmente enfermedad de Hodking fue tratada con vinblastina, vincristina y procarbazona también durante el primer trimestre, y dio a luz en la semana 37 de gestación a un niño varón de 1,9 Kg. El recién nacido desarrolló un síndrome de distrés respiratorio fatal, y en su autopsia se detectó un pequeño defecto atrial septal².

Vinblastina, en combinación con otros antineoplásicos puede producir disfunción gonadal en hombres y mujeres. Los agentes alquilantes son los que principalmente causan más problemas. En el caso de las mujeres, la función ovárica puede volver a su normalidad con posible embarazo exitoso, dependiendo de la edad del paciente en el momento de la terapia citotóxica y el total de dosis de quimioterapia recibida. Vinblastina se encuentra clasificada en la **categoría D** de riesgo fetal^{2,6}.

• GENERALIDADES

En general, los estudios en animales muestran un riesgo teórico de anomalías genéticas para la descendencia de pacientes de ambos sexos tratados con estas terapias. Aunque la radiación y los agentes alquilantes son los de mayor carácter mutágeno, bleomicina puede inducir este tipo de alteraciones. No obstante, el riesgo estimado establece un posible incremento de anomalías congénitas inferior al 2%, esperándose así un riesgo reducido⁷⁻¹⁰.

Según los datos reflejados en la solicitud, la última exposición a tratamiento quimioterápico con bleomicina tuvo lugar aproximadamente 6 meses antes de la concepción en función de las fechas indicadas y las semanas de gestación. En este caso conviene valorar el potencial teratogénico, mutágeno y carcinogénico a largo plazo relacionado de los tres agentes antineoplásicos que pueda derivar en alteraciones cromosómicas y malformaciones.

Muchos antineoplásicos presentan propiedades mutagénicas y carcinogénicas, de manera que producen daño celular (sobre el ADN) tanto en células animales como humanas. Pueden inducir mutaciones que causan enfermedades genéticas en las células germinales animales, siendo importante cómo se traduce esto en los pacientes tratados con esta terapia. Tanto las mutaciones genéticas simples (o ligadas a un gen) como las aberraciones cromosómicas (aneuploidías, trisomías, anomalías de novo) contribuyen significativamente a enfermedades genéticas humanas y son la causa de pérdida fetal y malformación congénita mejor definida⁷⁻¹⁰. Estas anomalías dan lugar a múltiples cuadros clínicos distintos, entre los que el más conocido y frecuente es el síndrome de Down (trisomía 21)¹¹. Estas alteraciones se han estudiado en ratones, aunque existen pocos estudios sobre mutagenicidad de agentes citotóxicos en hembras. Ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina y cisplatino inducen mutaciones dominantes letales en ovocitos, fundamentalmente en aquellos en fase de crecimiento. Puesto que existe escasa información para determinar si los ovocitos en esta fase son más sensibles a las mutaciones que los ovocitos primarios, sería prudente para una mujer esperar al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento citostático antes de la concepción⁷⁻¹⁰.

Diversos estudios orientados a evaluar posibles malformaciones congénitas o aneuploidías en la descendencia de pacientes "supervivientes" al cáncer, no han mostrado un incremento en la incidencia de defectos congénitos, anomalías cromosómicas o mutaciones genéticas simples, no encontrándose en ningún caso diferencias entre hombres y mujeres tratados¹⁰. En 2.198 casos esto fue verdad incluso cuando se valoraron los tratamientos mutagénicos y no mutagénicos por separado¹⁰.

Se ha descrito que aproximadamente un 10-17% de fetos expuestos directamente a antineoplásicos durante el primer trimestre muestran malformaciones congénitas¹². No obstante, los resultados de comunicaciones de casos individuales, series de reducido tamaño y estudios retrospectivos de mayor envergadura en gestantes con algún tipo de neoplasia, no han evidenciado un incremento significativo en la incidencia de abortos, malformaciones congénitas o alteraciones cromosómicas en la descendencia concebida tras el tratamiento citostático (sólo un caso con enfermedad de Hodgkin mostró un mayor riesgo al asociarlo con radioterapia)^{10,11}. Incluso se hace referencia a un reducido riesgo aunque se continúe el tratamiento durante el primer trimestre¹³.

En diversos estudios no se han observado anomalías fetales o alteraciones cromosómicas en neonatos cuyas madres fueron tratadas con regímenes incluyendo bleomicina, dacarbazina, vinblastina (se ha descrito algún caso de aborto espontáneo e hidrocefalia) o doxorubicina, en este último caso la administración se realizó durante el embarazo (incluido primer trimestre) o justo antes de la concepción^{14,15}. En el caso concreto de la enfermedad de Hodgkin se han publicado algunos estudios que reflejan un desarrollo completamente normal de los niños cuyas madres o padres fueron tratados con quimioterapia durante el embarazo, incluido el primer trimestre¹⁶⁻¹⁸. Sólo un estudio menciona 55 gestantes previamente tratadas para la enfermedad de Hodgkin que muestran un incremento aparentemente 4 veces superior en anomalías congénitas pero que presenta una significación estadística ajustada ($p=0.05$)⁷.

No obstante, en alguna fuente bibliográfica se refiere que aproximadamente el 10% de los fetos expuestos a citostáticos durante el primer trimestre pueden mostrar anomalías¹⁹. Además, las posibles alteraciones cromosómicas se han observado en los linfocitos de pacientes que han recibido quimioterapia combinada y los cambios pueden persistir durante años después de finalizado el tratamiento⁷.

En definitiva, a consecuencia de su acción sobre células de rápida división y a pesar de que la evidencia sugiere que el riesgo no es extremadamente elevado, es importante tener constancia de que existe un riesgo potencial de malformaciones congénitas, aberraciones cromosómicas (aneuploidía), retraso en el crecimiento intrauterino o aborto espontáneo en mujeres tratadas con quimioterapia antes o durante el embarazo¹⁰. Teniendo en cuenta que el riesgo para la población general es de aproximadamente un 4-5%, los resultados permiten estimar un incremento no superior a dos veces el riesgo genético tras radioterapia o quimioterapia⁷. Sin embargo, serían necesarios más estudios para confirmar esta cuestión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Ed. Einsa. Madrid, 2003.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
3. Bleomycin. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 119. Micromedex Inc. Greenwood, Colorado (03/04).
4. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
5. Doxorubicin. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 119. Micromedex Inc. Greenwood, Colorado (03/04).
6. Vinblastine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 119. Micromedex Inc. Greenwood, Colorado (03/04).
7. Meistrich ML, Vassilopoulou-Sellin Lipshultz LI. Genetic concerns. Section 7: Gonadal dysfunction. Chap. 53: Adverse effects of treatment. In: DeVita VT, Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 5th ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997. pp. 2768-73.
8. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th ed. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
9. Estivill i Pallejà X. Patología molecular hereditaria y anomalías cromosómicas. Sección 9: Genética médica. En: Ferreras P, Rozman C, eds. Medicina Interna. Volumen I. 12th ed. Ediciones Doyma, Barcelona, 1992. pp. 1153-97.
10. Marsh K, Ormond K, Pergament E. Cancer, chemotherapy and pregnancy. RISK Newsletter 1998; 7(1). Illinois Teratogen Information Service. URL: <http://www.fetal-exposure.nwu.edu/CANCER.html>.
11. Anomalías cromosómicas. Indicaciones del diagnóstico prenatal. Cap. 247. Estudio prenatal y consejo genético. Sec. 18. Ginecología y obstetricia. Manual Merck, 10ª ed. Harcourt. USA, 1999.
12. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.

CLARITROMICINA

Claritromicina es un antibiótico macrólido derivado de eritromicina^{1,2}. Estudios de teratogenia en animales han mostrado algún tipo de malformaciones congénitas a dosis que producen concentraciones plasmáticas 2-17 veces superiores a la máxima en humanos²⁻⁴. En alguno de ellos se ha observado una baja incidencia de anomalías cardiovasculares a dosis de 150 mg/Kg/día durante los días 6 a 15 de gestación, aunque los niveles plasmáticos alcanzados eran 2 veces superiores a los correspondientes en humanos⁴⁻⁶. También se ha observado labio/paladar hendido usando dosis de 500-1000 mg/Kg/día en ratones¹⁻⁵. En otros estudios en ratas y conejos (160 mg/Kg/día durante el periodo de organogénesis y 125 mg/Kg/día vía oral o 30 mg/kg/día vía IV del 6 al 18 día, respectivamente) no se ha observado que claritromicina sea teratogena⁵. En estudios en monos se han descrito pérdidas embrionarias tras la administración de claritromicina a dosis de 150 mg/kg/día (2,4 veces la máxima recomendada en humanos basada en mg/m², alcanzandose niveles séricos 3 veces mayores que los observados en humanos)⁷.

En un informe del Servicio de Teratogenia de Filadelfia en 1996 se describieron 29 exposiciones conocidas a claritromicina durante la gestación, en las que se registró 20 (69%) recién nacidos normales, 8 abortos (de ellos 4 voluntarios) y un caso (3,4%) que presentó una mancha marrón de 0,5 cm en la sien, no especificándose si podía estar asociado al fármaco⁷.

En un estudio multicéntrico con mujeres gestantes expuestas a claritromicina y un grupo control expuestas a antibióticos no teratógenos se recogió información de 157 gestantes del grupo de estudio. De ellas, 122 estuvieron expuestas a claritromicina en el primer trimestre. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a malformaciones mayores y menores; 2,3% frente a 1,4% en malformaciones mayores y 5,4% frente a 4,9% en malformaciones menores. La proporción de abortos espontáneos en el grupo expuesto fue significativamente diferente (14% frente 7%, P=0,04). Estos datos sugieren, a falta de más estudios, que la claritromicina no parece incrementar el riesgo basal de malformaciones en la población, sin embargo, el alto número de abortos espontáneos, aún dentro de la proporción general, hace necesario un estudio más profundo para relacionarlo a la claritromicina⁸.

En otro estudio con 143 embarazadas expuestas a claritromicina durante, al menos, 270 días de gestación, se recogió información de sus respectivos 149 recién nacidos. De ellos, 5 presentaron malformaciones mayores (3,4%), 3 las presentaron menores (2%) y 4 descensus testis (2,7%) que se resolvieron a tiempo. La proporción observada de 3,4% de malformaciones mayores no es estadísticamente significativa respecto a la proporción basal de 2,8% de la que se partió en este estudio⁹.

Posteriormente se han descrito algunos casos de malformaciones en fetos expuestos a claritromicina durante el embarazo aunque la diversidad de las mismas disminuye la posibilidad de que hayan sido producidas por claritromicina⁷.

No existen estudios controlados en humanos por lo que es difícil evaluar su potencial teratogéno²⁻⁴. Se recomienda evitar su uso a menos que el beneficio esperado supere el riesgo teratogéno.

Se encuentra clasificado en la categoría de **riesgo C** según la FDA⁴⁻⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Drug Complete Reference. 32ª Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
2. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary service. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2001.
3. Dictionaire Vidal. Editions du Vidal. Paris, 1997.
4. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.
5. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2th Ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.
6. Clarithromycin. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol.111. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (ed. exp 03/02).
7. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5ª Ed. Williams-Wilkins. Baltimore, 1998.
8. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. Einarson A, Philips E, Mawji F, D'Alimonte D, Schick B, Addis A, Mastroiacova P, Mazzone T, Matsui D, Koren G. *Am J Perinatol* 1998;15(9):523-5.
9. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000 Dec; 9(7):549-56.

CLINDAMICINA

Clindamicina es un antibiótico utilizado en el tratamiento de las infecciones por anaerobios. Este antibiótico atraviesa la placenta y alcanza concentraciones en la circulación fetal del orden del 50% las del plasma materno¹. Los estudios con ratones o ratas gestantes a las que se les administró dosis de 1 a 12 veces superiores a la humana no mostraron diferencias estadísticas con el grupo control, no revelando evidencia de teratogenia¹⁻⁴.

No existen estudios epidemiológicos publicados en humanos durante el primer trimestre del embarazo, no obstante desde su introducción en clínica hace más de 20 años no se han comunicado casos de asociación con efectos teratogénicos¹. Un estudio llevado a cabo con 104 mujeres gestantes que recibieron clindamicina durante el segundo o tercer trimestre no mostró diferencias en anomalías congénitas de la descendencia comparados con un grupo control⁵. En 647 neonatos expuestos a clindamicina durante el primer trimestre, incluyendo administración sistémica y no sistémica, se observó un total de 31 (4.8%) anomalías mayores de 28 esperados. Se recopilaron datos específicos referentes a 6 categorías de defectos (observados/esperados): 5/6 cardiovasculares, 0/1 orales, 1/0.5 espina bífida, 1/2 polidactilia, 0/1 reducción de miembros y 3/2 hipospadias. Los resultados no muestran asociación entre el uso del fármaco y el desarrollo de malformaciones congénitas¹.

Algún estudio indica incluso que clindamicina puede ser una opción terapéutica de elección en determinadas infecciones durante el embarazo, no señalándose alteraciones en los recién nacidos y considerándolo como terapia segura durante la gestación^{3,6-9}. Finalmente, clindamicina tiene asignado un factor de **riesgo B** según la FDA y **categoría A** según la ADEC (Australian Drug Evaluation Committee's)^{1,2,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5ª Ed. Williams-Wilkins. Baltimore, 1998.
2. Physicians' Desk Reference. 56ª Ed. Medical Economics Company. USA, 2002.
3. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug information 2002.
4. Gray JE, Weaver RN, Bollert JA, Feesntra ES. The oral toxicity of clindamycin in laboratory animals. Toxicol Appl Pharm 1972; 21:516-531.
5. McCormack WM, Rosner B, Lee YH, Muñoz A, et al. Effect on birth wigth of erythromycin treatment of pregnant women. Obstet Gynecol 1987; 69:202-207.
6. Graves JC, Sellers AD. Preconceptual and prenatal care. Clinics Family Practice 2000; 2(2). URL: <http://www.mdconsult.com>.
7. Larimore WL, Petrie KA. Drug use during pregnancy and lactation. Update in maternity care. Primary Care, Clinics in Office Practice 2000; 27: 35-53. URL: <http://www.mdconsult.com>.
8. Ou MC, Pang CC, Chen FM, Su CH, Ou D. Antibiotic treatment for threatened abortion during the early first trimester in women with previous spontaneous abortion. Acta Obs Gynecol Scand 2001; 80:753-6.
9. Kurkinen-Raty M, Vuopala S, Koskela M et al. A randomised controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial vaginosis. Br J Obst Gynaecol 2000; 107:1427-32.
10. Clindamycin. Drug Evaluation monograph. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 114. Englewood, Colorado (12/02).



CLONAZEPAM

Clonazepam es una benzodiazepina (BZD) anticonvulsivante similar química y estructuralmente a diazepam^{1,2}. La seguridad de su uso en el embarazo no ha sido establecida. En estudios de reproducción en ratas y conejos se han detectado efectos adversos fetales y en alguna fuente se señala una posible teratogenia en algunas especies animales (a dosis de 100 mg/Kg)³⁻⁶. Dosis orales de 0,2 y 0,5 mg/Kg/día de clonazepam en conejos producen una incidencia, no relacionada con la dosis, de paladar hendido, párpados abiertos, soldadura de esternebras y defectos de las extremidades⁷. Sin embargo, otras fuentes refieren que el uso de clonazepam en animales no ha mostrado efectos sobre el feto⁸.

En la especie humana, el aumento de la incidencia de malformaciones congénitas por el propio clonazepam no ha podido ser evaluada dado el pequeño número de gestantes expuestas en el primer trimestre^{4,9}. En un estudio se realizó un seguimiento de 229.101 embarazos entre 1985 y 1992, de los cuales 19 recién nacidos habían estado expuestos a clonazepam durante el primer trimestre del embarazo. Se observaron 3 (15,8%) anomalías congénitas mayores (1 esperada) correspondiendo 2 a malformaciones cardiovasculares. No se produjeron anomalías en el resto de categorías². En cuanto a toxicidad, un caso aislado de un niño de 36 semanas de edad gestacional, expuesto durante el embarazo a una dosis de clonazepam no especificada, desarrolló apnea, cianosis, hipotonía y letargia a las seis horas del nacimiento. No se evidenciaron defectos congénitos y su desarrollo neurológico fue normal a los cinco meses².

En un estudio con 38 mujeres expuestas a clonazepam durante el embarazo, de las que se recogió información de 27 de ellas, no hubo evidencia de malformaciones orofaciales, toxicidad neonatal o síndrome de abstinencia en estos recién nacidos. En 2 recién nacidos de la misma madre, el uso de clonazepam e imipramina en el momento del parto fue asociado con distress neonatal¹⁰. Un registro australiano acerca del uso de antiepilépticos durante el embarazo asoció una incidencia de defectos congénitos del 0% al uso de clonazepam durante el primer trimestre, no siendo significativa la comparación con gestantes epilépticas que tomaron antiepilépticos¹¹. Otro análisis de datos procedentes de un estudio de vigilancia de casos y controles sobre anomalías congénitas en Hungría mostró un 0,25%

Clonazepam sólo debería usarse cuando la suspensión del tratamiento conlleve un riesgo elevado de convulsiones que suponga mayor peligro para el feto^{3,4,6,7,9}. Se encuentra clasificado con factor de **riesgo fetal C** según la FDA y el Australian Drug Evaluation Committee's lo incluye en la **D** cuando se administra en terapia combinada con antiepilépticos^{2,6,11}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 33th Ed. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
3. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
4. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
6. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, Ryals T. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates and nursing infants. South Med J 2001; 94:305-322.
7. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2^a ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.
8. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Maryland, 1992.
9. Physicians' Desk Reference. 57th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2003.
10. Weinstock L, Cohen LS, Bailey JW, Blatman R, Rosenbaum JF. Obstetrical and neonatal outcome following clonazepam use during pregnancy: a case series. Psychother Psychosom 2001 May-June; 70(3):158-62.
11. Vajda F, O'Brien T, Hitchcock A et al. The Australian registro of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. J Clin Neuroscience 2003; 543-49.
12. Clonazepam. Drug Evaluation Monographs. Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Drug Information. Micromedex Inc. Vol. 122. Greenwood Village, Colorado (edition expires 12/2004).



CLOPIDOGREL

Clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria, análogo de ticlopidina¹⁻⁴. Estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratógeno tras el uso de clopidogrel, siendo bajos los niveles de exposición fetal^{3,4}. En ratas y conejos se han realizado estudios de reproducción a dosis de hasta 500 y 300 mg/Kg/día (65 y 78 veces la dosis humana diaria recomendada calculada en mg/m²) no observándose ningún signo de fetotoxicidad⁵.

No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos⁶. Hay un caso publicado de una mujer embarazada que había sufrido un infarto de miocardio y una trombocitopenia esencial que fue tratada con clopidogrel y una heparina de bajo peso molecular. Dio a luz un niño sano a las 41 semanas de gestación. La placenta fue morfológicamente normal y la madre no sufrió problemas cardíacos durante el embarazo y el parto⁷.

Clopidogrel se encuentra clasificado en la **categoría B** de riesgo fetal, en la cual se incluyen los fármacos que no han demostrado teratogenia en diversas especies animales, siendo aceptado en general su uso durante la gestación aunque de forma precautoria^{1,3,6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clopidogrel. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 121. Englewood, Colorado (edition expires 09/04)
 2. Martindale The Drug Complete Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 2002.
 3. Physicians' Desk Reference. 54th Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
 4. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information 2004.
 5. Plavix® / Iscover®. Ficha Técnica. Laboratorios Sanofi / Bristol-Myers Squibb, 1999.
 6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 2004.
- Klinzing P, Markert UR, Liesaus K and Peiker G. Case report: successful pregnancy and delivery after myocardial infarction and essential thrombocythemia treated with clopidogrel. Clin Exp Obstet Gynecol. 2001; 28: 215-6.

CLORAZEPATO DIPOTÁSICO

Clorazepato dipotásico es una benzodiazepina (BZD) de acción larga con propiedades similares a diazepam efectiva en el tratamiento de diversos cuadros de ansiedad, epilepsia y en el síndrome de la abstinencia alcohólica¹⁻³. Clorazepato atraviesa con dificultad la barrera placentaria pero su metabolito activo nordiazepam la atraviesa rápidamente, lo que hace pensar que este metabolito se pueda acumular tras la administración crónica de clorazepato en gestantes debido al sistema hepático inmaduro fetal³.

No se han observado efectos teratógenos tras la administración de dosis elevadas de clorazepato en dos especies de animales⁴. No existen estudios epidemiológicos de anomalías congénitas de niños nacidos de madres tratadas con clorazepato durante la gestación⁵. La relación causal entre la ingesta de clorazepato dipotásico por la madre y las malformaciones detectadas en un único caso clínico publicado es poco probable^{3,4}. Debido a la escasa información disponible sobre sus posibles efectos teratógenicos, consideraremos los de las BZD en general.

Las BZD pueden causar daño fetal cuando se administran a la mujer embarazada. En varios estudios se ha relacionado el uso de BZD (clordiazepóxido y diazepam) durante el primer trimestre del embarazo con aumento de la incidencia de anomalías congénitas, principalmente hendidura labial y/o paladar^{1-3,7-11}. De 1.427 recién nacidos con malformaciones comparados con 3.001 controles, el uso en el primer trimestre de BZD (siendo diazepam el más usual), se asoció con hernia inguinal, defectos cardíacos y estenosis pilórica⁸. Con todo, el significado exacto de esta relación es difícil de cuantificar, debido al amplio uso de las benzodiazepinas, junto con lo relativamente raro de la aparición de estos efectos y por el hecho de que muchos de estos tratamientos eran de larga duración, por lo que la probabilidad de que el feto expuesto esporádicamente desarrolle algún defecto es desconocida⁴. Así, otros estudios epidemiológicos no han podido confirmar relación entre diazepam y labio y/o paladar hendido^{2,9}. Tampoco se ha observado un riesgo incrementado de malformaciones en un estudio de cohorte prospectivo incluyendo 137 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre frente a un número equivalente de controles¹².

Los resultados del seguimiento de 272 gestaciones mostraron 15 malformaciones entre los 186 nacidos vivos: 4 defectos cardíacos y 6 casos de hernia inguinal, sugiriéndose una posible relación con las propiedades relajantes musculares de las BZD¹³. Otro estudio prospectivo reciente incluyó 460 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre no encontrándose un incremento significativo en las anomalías congénitas respecto al grupo control (3.1% vs 2.6%), aunque se observaron algunos casos más de defectos cardíacos en el grupo expuesto al fármaco¹⁴.

Un meta-análisis referente al uso de BZD durante el primer trimestre evaluó un total de 1.349 estudios de cohortes y casos-control. El análisis de los estudios de cohortes no mostró una relación entre el uso de BZD y malformaciones mayores o hendidura oral. Sin embargo, en el caso de los estudios caso-control sí se observó una asociación entre la ingesta de BZD y malformaciones mayores (OR=3,01; IC 95% intervalo de 1,32 a 6,84) o hendidura oral (OR=1,79 ; IC 95% intervalo de 1,13 a 2,82)¹⁵.

En definitiva, mientras no se realicen estudios de suficiente envergadura como para proporcionar resultados más concluyentes, no puede considerarse que la exposición en útero se encuentre asociada con un aumento clínicamente significativo de defectos mayores y en muchos casos se las recomienda para trastornos severos (ansiedad, insomnio)⁹. Se ha de considerar también, en tratamientos prolongados, la posibilidad de aparición de síndromes de abstinencia y flacidez neonatal en el recién nacido^{2,4,10}.

A clorazepato dipotásico, así como a la mayoría de las benzodiazepinas, se le ha asignado una **categoría D** de riesgo fetal según la FDA^{3,4,16}, esto es, evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, aconsejándose evitar su uso excepto en situaciones en las que el beneficio esperado supere el riesgo^{2-4,11,16}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference, 33ª Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 2002.
2. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
3. Clorazepate. Drugdex Drug Evaluations. DRUGDEX® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 120. Micromedex Inc. Greenwood Village, Colorado (edition expires 06/04).
4. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 6th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
5. Physicians' Desk Reference. 57th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2003.
6. Patel DA, Patel AR. Clorazepate and congenital malformations. JAMA 1980, 244:135-6.
7. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
8. Saltó A, Franquesa N. Embarazo: tiempo de prudente espera. El Farmacéutico 1998; 212:57-84.
9. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. Chap.2.4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
10. Eskes T, Finster M. Drug Therapy During Pregnancy. Butterworths. London, 1985.
11. Diazepam. Drugdex Drug Evaluations. DRUGDEX® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol.120. Micromedex Inc. Greenwood Village, Colorado (edition expires 06/04).
12. Pastuszak A, Koren G, Milich V et al. Prospective assessment of pregnancy outcome following first-trimester exposure to benzodiazepines. In: Koren G, ed. Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1994:77-88.
13. Ormond K, Pergament E. Update: Benzodiazepines in pregnancy. Illinois Teratogen Information Service (ITIS) Risk//Newsletter 7(4):06/99. URL: www.fetal-exposure.nwu.edu/news.html. (Consultado en Julio 2000)
14. Ormoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, Lukashova I. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic?. Reprod Toxicol 1998; 12:511-5.
15. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. Dolovich LR, Addis A, Régis Vaillancourt JM, Barry Power JD, Koren G, Einarson TR. BMJ 1998;317:839-43.
16. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2003.

CLORDIAZEPOXIDO

Clordiazepoxido es una benzodiazepina (BZD) de acción prolongada con actividad hipnótica, anticonvulsivante, sedante, relajante muscular y amnésica¹⁻³. Estudios de reproducción en ratas a dosis de 10 a 80 mg/Kg no han producido anomalías congénitas en la prole, aunque a dosis de 100 mg/Kg se ha observado alguna deformidad del esqueleto y disminución del peso al nacer^{2,4}.

El estudio de 175 neonatos a cuyas madres se prescribió esta BZD durante los primeros 42 días de gestación, mostró una incidencia global de anomalías congénitas severas de 11.4/100 nacidos vivos. Después de este periodo la cifra se reduce a 3.6/100 y parece corresponder a 2.6 y 2.8, respectivamente, en madres que no tomaron ningún fármaco^{2,4}. Los defectos congénitos observados fueron: deficiencia mental, sordera, diplejía espástica, microcefalia, retraso y atresia duodenal^{2,5}. En 788 recién nacidos expuestos a clordiazepoxido durante el primer trimestre del embarazo se observó un total de 44 (5.6%) malformaciones mayores (34 esperados) como: defectos cardiovasculares, de la cavidad oral, polidactilia, reducción de miembros e hipospadias². Sin embargo, el Collaborative Perinatal Project, tras monitorizar a 257 niños expuestos al clordiazepoxido durante el primer trimestre de la gestación, no pudo establecer una asociación entre malformaciones o defectos individuales importantes². Tampoco en 847 casos comparados con 48.000 controles hubo diferencias significativas en el porcentaje de anomalías entre ambos grupos².

En general, las BZD pueden causar daño fetal cuando se administran a la mujer embarazada. En varios estudios se ha relacionado el uso de BZD (clordiazepóxido, diazepam) durante el primer trimestre del embarazo con aumento del riesgo de malformaciones congénitas, principalmente hendidura labial y/o palatina^{1,2,6}. Con todo, el significado exacto de esta relación es difícil de cuantificar, debido al amplio uso de las BZD, junto con lo relativamente raro de la aparición de estos efectos y por el hecho de que muchos de estos tratamientos eran de larga duración, por lo que la probabilidad de que el feto expuesto esporádicamente desarrolle algún defecto es desconocida^{1,2}. Una revisión publicada recientemente recomienda evitar la exposición a benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo⁷.

Se ha de considerar también, en tratamientos prolongados, la posibilidad de aparición de síndromes de abstinencia y flacidez neonatal en el recién nacido^{1,2,6}. Clordiazepóxido está clasificado por la FDA como **categoría D**^{2,4} de riesgo fetal, aunque algunas fuentes lo clasifican como **categoría C** (ADEC)⁴. Se aconseja evitar su uso durante el embarazo, excepto en situaciones en que el beneficio esperado supere el posible riesgo^{2,6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th Ed. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 4th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
3. Catálogo de especialidades del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2003.
4. Chlordiazepoxide. Drugs Evaluation Monographs. DRUGDEX(R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol 120. Micromedex Inc. Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/04).
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
6. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
7. Iqbal MM, Aneja A, Fremont WP. Effects of chlordiazepoxide (Librium) during pregnancy and lactation. Conn Med. 2003 May; 67(5):259-62.



CLORFENAMINA

Clorfenamina o clorfeniramina es un antihistamínico utilizado en el tratamiento de las alergias y en cuadros gripales¹.

En estudios en animales (ratas y conejos), a dosis de hasta 50 y 85 veces la usual en humanos no se ha evidenciado daño fetal pero sí una disminución de la supervivencia en ratas (dosis de 33 a 67 superiores a las humanas)^{1,2}.

No existen estudios controlados en humanos¹. El Collaborative Perinatal Project monitorizó 50282 gestantes de las cuáles 1.070 y 3.931 habían expuesto el feto a clorfeniramina durante el primer trimestre y en cualquier periodo del embarazo, respectivamente. En ningún caso se encontró asociación con malformaciones mayores o menores. Alguna anomalía individual podría estar relacionada pero la significancia estadística es desconocida^{2,3}. En otro estudio se evaluaron 61 recién nacidos cuyas madres tomaron clorfeniramina (asociado en la mayoría de casos a descongestivos adrenérgicos) en el primer trimestre y se produjeron 2 (3.3%) anomalías mayores lo que representa una proporción no superior a la esperada, confirmandose que no existe relación entre el uso del fármaco y la aparición defectos congénitos³. En otros estudios tampoco se ha observado incremento del riesgo teratógeno tras el uso de este fármaco^{4,5}.

Clorfeniramina se encuentra clasificada en la **categoría B** de riesgo fetal^{1,5} y en la **categoría A** según la ADEC⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
2. Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 7th Ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7^a Ed. Williams and Wilkins. Philadelphia, 2005.
4. American Society of Hospital Pharmacist. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2003.
5. Clorpheniramine. Drug Evaluation Monograph. In: Klasko RK (Ed). Drugdex[®] System. Vol. 126. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 09/2005).

CLOROQUINA

La cloroquina es un fármaco utilizado como antimalárico y también para el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide, etc¹⁻⁵. La cloroquina atraviesa la placenta, alcanzando concentraciones en el feto similares a las de la madre¹⁻⁴. Cloroquina se ha mostrado embriotóxica y teratógena en ratas a dosis de 1000 mg/Kg, causando un 27% de muerte embrionaria y anoftalmia y microftalmia en un 47% de los fetos supervivientes³. La cloroquina se acumula selectivamente en las estructuras de melanina de los ojos fetales de los ratones, pudiendo quedar retenida hasta 5 meses después de la eliminación del resto del organismo^{2,6,7}. En monos hembra preñadas se concentró cloroquina marcada isotópicamente con I¹²⁵ en la retina y corteza adrenal fetal³.

La cloroquina utilizada para la profilaxis de la malaria se ha asociado con ceguera congénita, sordera y malformación fetal (1.2-3.3% frente al 1% en el grupo control)⁴. A dosis terapéuticas se ha demostrado que causa lesiones en el sistema nervioso central, incluyendo ototoxicidad (auditiva y vestibular), sordera congénita, hemorragias retinianas y pigmentación anormal de la retina, ceguera congénita y alguna malformación fetal². La administración de 250 mg/12 h durante el embarazo ha causado pérdida funcional del 8º par craneal, defectos de la columna posterior y retraso mental en varios niños^{5,6}. También se han descrito 2 casos de degeneración retiniana tras el uso de cloroquina en la gestación⁶.

No se ha observado defectos en la agudeza visual ni anomalías oftalmológicas entre 21 niños expuestos a dosis terapéuticas completas de cloroquina (n=7) e hidroxicloroquina (n=14). La dosis media en la madre fue de 317 mg de hidroxicloroquina y 332 de cloroquina durante el tratamiento de cualquier tipo de lupus o artritis reumatoide. 14 de ellos estuvieron expuestos durante toda la gestación y sólo dos de los 21 no estuvieron expuestos en el primer trimestre⁴.

En el caso de una madre que tomó cloroquina durante cuatro de sus ocho embarazos (250 mg/día desde la sexta semana post-concepción), se produjo sordera congénita en dos de los neonatos expuestos, uno de los cuales también desarrolló corioretinitis, y hemihipertrofia y desarrollo de un tumor de Wilms en otro, mientras que el cuarto no presentó ninguna anomalía^{3,9}. El seguimiento de 169 niños expuestos en útero a 300 mg de cloroquina base una vez por semana durante el embarazo, frente a un grupo control de 454 no expuestos, mostró una incidencia del 1.2% de anomalías (tetralogía de Fallot e hipotiroidismo congénito) comparado con un 0.9% en el grupo control. En un estudio randomizado realizado sobre mujeres gestantes tratadas con cloroquina (745 tratadas frente a 719 controles) no se observó disminución significativa de peso al nacimiento entre los dos grupos⁹.

Por otro lado, parece ser que el estado activo de la enfermedad es uno de los factores que más contribuyen a la pérdida fetal en pacientes con LES y que la interrupción de la terapia farmacológica puede desencadenar un brote de la misma, por lo que en pacientes con LES se recomienda no suspender la medicación, ya que, a pesar de que aún se carece de estudios concluyentes, la experiencia no demuestra un gran riesgo para el feto^{10,11}. Otra fuente destaca que la enfermedad suele aumentar su actividad durante la gestación, especialmente en el segundo y tercer trimestre y puerperio aunque resaltan que el brote no es más severo que en mujeres no gestantes y que la mayoría se maneja sin excesivas dificultades^{11,12}. De hecho, de 11 gestantes con LES tratadas con cloroquina se produjeron 7 pérdidas fetales debido seguramente a la severidad de la enfermedad¹¹.

Por lo tanto, parece ser que cloroquina no es un teratógeno mayor pero no puede descartarse un cierto riesgo de anomalías³.

Cloroquina se encuentra clasificada en la **categoría C** de riesgo fetal de la FDA^{3,4}. En otra fuente se le ha incluido en la **categoría D** de riesgo fetal⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
2. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2^a ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5^a Ed. Williams & Wilkins. Baltimore, 1998.
4. Chloroquine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 112. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/02).
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
6. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, AHSP, 2001.
7. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.
8. Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 7th Ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
9. Cot M, Roisin A, Barro D et al. Effect of chloroquine chemoprophylaxis during pregnancy on birth weight: Results of randomized trial. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46:211-27.
10. Parke AI. Antimalarial drugs, pregnancy and lactation. *Lupus* 1993 Feb; 2 Suppl 1:S21-3.
11. Levy M, Buskila D, Gladman DD, Urowitz MB, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine. *Am J Perinatol* 1991 May; 8(3):174-8.
12. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR, Buchanan NM. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996 Feb; 35(2):133-8.

CLORPROMACINA

Clorpromazina es un derivado fenotiazínico utilizado como tranquilizante y sedante en los tratamientos de psicosis¹⁻⁴. En algunos estudios con roedores se ha puesto de manifiesto una potencial embriotoxicidad, aumento de la mortalidad neonatal y en los tests realizados sobre la descendencia se ha evidenciado disminución del rendimiento⁴.

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en Francia, donde se compararon 315 mujeres tratadas con fenotiazinas durante el primer trimestre frente a un grupo control de 11099 embarazadas, se detectó un aumento significativo de malformaciones: 11 (3.5%) vs 178 (1.6%), respectivamente ($p < 0.01$)¹. En 57 gestantes, el feto estuvo expuesto a clorpromazina observándose 4 casos con diversos tipos de malformación (sindactilia, microcefalia, fibroelastosis endocardial), aunque en 3 se encontraba asociado a otros fármacos y la microcefalia parecía ser de origen genético¹.

Sin embargo, la frecuencia de anomalías congénitas, neonatos de bajo peso, tasa de mortalidad perinatal y coeficiente de inteligencia a los 4 años de edad han sido los esperados en el estudio llevado a cabo por el Collaborative Perinatal Project, sobre 142 pares madre-hijo expuestos a clorpromazina durante el primer trimestre de un total de 50.282 pares monitorizados. Tampoco se han encontrado defectos congénitos en proporción superior a la esperada en un estudio de vigilancia del Michigan Medicaid, realizado sobre 229.101 embarazos entre 1985 y 1992, de los que 36 neonatos estuvieron expuestos a clorpromazina durante el primer trimestre de gestación¹.

A pesar de que se ha publicado un caso de ectromelia¹, la mayoría de las revisiones concluyen que clorpromazina es segura, tanto para la madre como para el feto, si se administra ocasionalmente en dosis bajas^{1,5,6}. Ahora bien, su empleo a término debe ser evitado debido al riesgo de producir hipotensión materna y efectos adversos en el neonato (disfunciones neurológicas con signos extrapiramidales)^{8,9}. Existen también otras revisiones que consideran las fenotiazinas como no teratogénicas.

Clorpromazina se encuentra clasificada en la **categoría C** de riesgo fetal según la F.D.A.^{1,10}, recomendándose en general que las fenotiazinas no sean utilizadas en el embarazo, sobre todo en el primer trimestre, salvo que los potenciales beneficios justifiquen los riesgos^{2-4,9,11}, los cuales según distintos autores parecen no ser excesivos^{1,5,6,12}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*, 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
2. Martindale, *The Complete Drug Reference*. 32ª Ed. The Royal Pharmaceutical Society. Londres 1999
3. American Society of Hospital Pharmacists. *American Hospital Formulary Service. Drug Information*. Bethesda, 2001.
4. *Physicians' Desk Reference*. 56ª Ed. Medical Economics Company. USA, 2002.
5. Hays DP: Teratogenesis: A review of the basic principles with a discussion of selected agent: Part II. *DICP* 1981; 15: 542-66.
6. Shepard TH. *Catalog of teratogenic agents*. 7ª ed. The Johns Hopkins University Press. Maryland, 1992.
7. Dukes MNG. *Meyler's Side Effects of Drugs*, 13ª Ed. Elsevier. Amsterdam, 1996.
8. Hill RM, Desmond MM, Kay JL: Extrapyrámidal dysfunction in an infant of schizophrenic mother. *J Pediatr* 1966; 69: 589-95.
9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos*. Ed Einsa. Madrid 1991.
10. Chlorpromazine. *Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R)*. Micromedex Inc. Vol. 112. Englewood, Colorado (ed. exp.06/02).
11. Tamer A McKey R, Arias D et al: Phenothiazine-induced extrapyramidal dysfunction in the neonate. *J Pediatr* 1969; 75: 479-80.
12. *Dictionaire Vidal*. Editions du Vidal. Paris, 1997.

COCAINA

A pesar de existir abundante literatura médica acerca de los efectos sobre el feto de esta droga, existen factores de confusión que han podido falsear la relación entre dichos efectos y el consumo de cocaína por la madre. Algunos de estos factores son: ¿cuál es la dosis de cocaína que toma la madre periódicamente? ¿durante cuánto tiempo la toma? ¿toma alcohol? ¿consume otras drogas de abuso?^{1,2}.

En cualquier caso, existen algunas evidencias de malformaciones congénitas y sobre todo graves complicaciones (como rotura placentaria y otras) probablemente relacionadas con el consumo de cocaína en mujeres embarazadas. Se citan a continuación los efectos observados en diversos trabajos publicados sobre consumo de cocaína en mujeres embarazadas y su repercusión en el recién nacido y/o el niño en crecimiento, también se citarán algunos trabajos en los que no se ha podido relacionar esta droga con efectos teratogénos:

- Aumento de la frecuencia de infarto cerebral, interrupción del embarazo o malformaciones han sido observadas en niños de madres que consumían cocaína (abuso) durante el embarazo³⁻⁶. Por otra parte, dicha asociación no se pudo evidenciar en otro estudio de 86 neonatos de muy bajo peso al nacimiento⁷.
- Otras malformaciones congénitas publicadas son atresia de segmentos del intestino (6 neonatos), hendidura de la pared del vientre (3), sirenomelia (2), malformaciones de tronco y extremidades (2), reducción de extremidades (12)⁸⁻¹⁵. Sin embargo, un estudio epidemiológico (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program) que abarcaba de 1968 a 1989 no evidenció aumento en la prevalencia de casos, en un período donde el consumo de cocaína aumentó de manera sustancial¹⁶.
- En dos estudios se encontró relación entre uso materno de cocaína y malformaciones genitourinarias (una extraña es el "vientre de ciruela")¹⁷⁻¹⁹. Por el contrario, en un estudio epidemiológico de 1.324 niños (cohorte) no se encontró asociación entre este tipo de malformaciones y el abuso de cocaína durante el embarazo²⁰.
- Un aumento de la frecuencia de malformaciones se observó en 214 niños que fueron sometidos a screening toxicológico donde se les detectó cocaína, pero un meta-análisis de otros seis estudios epidemiológicos no reveló diferencias estadísticamente significativas entre abuso de cocaína durante el embarazo y malformaciones fetales cardiovasculares^{21,22}.
- Síndrome fetal por cocaína que incluye microcefalia, ensanchamiento de las "fontanelas", prominencia de la "glabella", edema palpebral y periorbital, acortamiento de la nariz, reducción del puente nasal y uñas de los pies pequeñas. Su significación clínica no está dilucidada²⁴. Existen más casos descritos de microcefalia²⁵, malformaciones craneales²⁶ y también de disminución del perímetro del cráneo²⁷.
- En otro estudio destinado a evaluar variaciones morfológicas de arterias renales en fetos expuestos a cocaína en útero se llegó a la conclusión de que el abuso de cocaína en el embarazo provoca una disminución del espesor de las arterias en el feto así como de su circunferencia²⁸.
- Otros efectos han sido observados en estudios que no controlaban otros factores de riesgo como consumo concomitante alcohol, tabaco, marihuana, otros fármacos. Asimismo, rotura de placenta con resultado de muerte fetal, también ha sido asociada con uso de cocaína durante el embarazo^{7,29}.

En un reciente estudio se ha evaluado la posible asociación entre la exposición fetal a cocaína y el desarrollo de anomalías congénitas, no observándose un número incrementado ni un patrón definido de las mismas²³.

Teniendo en cuenta la bibliografía consultada podemos resumir que la magnitud del riesgo de teratogenia en el feto tras exposición durante el embarazo a cocaína (sin otros factores de riesgo) se considera de pequeña a moderada, encontrándose clasificada en la **categoría C** según la FDA³ (**Categoría X** cuando se utiliza como droga de abuso³).

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5ª Ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. Colorado.
2. Cocaine effects in Pregnancy. Drug Consult. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 109. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/01).
3. Dixon SD, Bejar R. Echoencephalographic findings in neonates associated with maternal cocaine and methamphetamine use: Incidence and clinical correlates. *J Pediatr* 1989; 115:770-78.
4. Heier LA, Carpanzano CR, Mast J et al. Maternal cocaine abuse: The spectrum of radiologic abnormalities in the neonatal CNS. *AJNR* 1991; 12:951-56.
5. Dogra VS, Menon PA, Poblete J, Smeltzer JS. Neurosonographic imaging of small-for-gestational-age neonates exposed and not exposed to cocaine and cytomegalovirus. *J Clin Ultrasound* 1994; 93:102.
6. Singer LT, Yamashita TS, Hawkins S et al: Increased incidence of intraventricular hemorrhage and developmental delay in cocaine-exposed very low birth weight infants. *J Pediatr* 1994; 124:765-71.
7. Dusick AM, Covert RF, Schreiber MD et al. Risk of intracranial hemorrhage and other adverse outcomes after cocaine exposure in a cohort of 323 very low birth weight infants. *J Pediatr* 1993; 122:438-45.
8. Hoyme HE, Jones KL, Dixon SD et al. Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption. *Pediatrics* 1990; 85:743-47.
9. Drongowski RA, Smith RK, Coran AG, Klein MD. Contribution of demographic and environmental factors to the etiology of gartroschisis: A hypothesis. *Fetal Diagn Ther* 1991; 6:14-27.
10. Hanning VL, Phillips JA: Maternal cocaine abuse and fetal anomalies: Evidence for teratogenic effects of cocaine. *South Med J* 1991; 84:498-99.
11. Van den Anker JN, Cohen-Overbeek TE, Wladimiroff JW, Sauer PJJ. Prenatal diagnosis of limb-reduction defects due to maternal cocaine use. *Lancet* 1991; 338:1332.
12. Sarpong S, Headings V. Sirenomelia accompanying exposure of the embryo to cocaine. *South Med J* 1992; 85:545-47.
13. Sheinbaum KA, Badell A. Psychiatric management of two neonates with limb deficiencies and prenatal cocaine exposure. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73:385-88.
14. Spinazzola R, Kenigsberg K, Usmani SS, Harper RG. Neonatal gastrointestinal complications of maternal cocaine abuse. *N Y State J Med* 1992; 92:22-23.
15. Viscarello RR, Ferguson DD, Nores J, Hobbins JC. Limb-body wall complex associated with cocaine abuse: Further evidence of cocaine's teratogenicity. *Obstet Gynecol* 1992; 80:523-26.
16. Martin ML, Khoury MJ, Cordero JF, Waters GD. Trends in rates of multiple vascular disruption defects, Atlanta, 1968-1989: Is there evidence of a cocaine teratogenic epidemic?. *Teratology* 1992; 45:647-53.
17. Chasnoff IJ, Burns WJ, Schnoll SH, Burns KA. Cocaine use in pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 313:666-69.
18. Chasnoff IJ, Griffith DR, MacGregor S et al. Temporal patterns of cocaine use in pregnancy. *JAMA* 1989; 261:1741-44.
19. Bingol N, Fuchs M, Holipas N et al. Prune belly syndrome associated with maternal cocaine abuse. *Am J Hum Genet* 1986; 39:A51.
20. Rajegowda B, Lala R, Nagaraj A et al. Does cocaine increase congenital urogenital abnormalities in newborns?. *Pediatr Res* 1991; 29:71A.
21. Lipshultz SE, Frassica JJ, Orav EJ. Cardiovascular abnormalities in infants prenatally exposed to cocaine. *J Pediatr* 1991; 118:44-51.
22. Lutiger B, Graham K, Einarson TR, Koren G. Relationship between gestational cocaine use and pregnancy outcome: A meta-analysis. *Teratology* 1991; 44:405-14.
23. Behnke M, Eyler FD, Garvan CW, wobie K. The search for congenital malformations in newborns with fetal cocaine exposure. *Pediatrics* 2001; 107 (5): E74
24. Fries MH, Kuller JA, Norton ME et al. Facial features of infants exposed prenatally to cocaine. *Teratology* 1993; 48:413-20.
25. Kesrouani A, Fallet C, Vuillard E et al. Pathologic and laboratory correlation in microcephaly associated with cocaine exposure. *Early Hum Dev* 2001; 63 (2): 79-81.
26. Esmer MC, Rodríguez-Soto G, Carrasco-Daza D et al. Cloverleaf skull and multiple congenital anomalies in a girl exposed to cocaine in utero: case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2000; 16 (3):176-80.
27. Bateman DA, Chiriboga CA. Dose-response effect of cocaine on newborn head circumference. *Pediatrics* 2000; 106 (33): E33.
28. Mitra SC, Seshan SV, Salcedo JR, Gil J. Maternal cocaine abuse and fetal renal arteries: a morphometric study. *Pediatr Nephrol* 2000; 14 (4): 315-18.
29. Slutsker L. Risks associated with cocaine use during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 79:778-89.

CODEINA

Codeína es un antitusígeno de acción central que actúa inhibiendo el centro de la tos a nivel medular^{1,2}. Estudios en animales han demostrado que una dosis única (de 100 mg/kg) produce retraso de la osificación en ratones y aumento de las resorciones (en dosis de 120 mg/kg) en ratas^{3,4}.

En mujeres en un estudio con 563 casos de 50.282 embarazos expuestos a codeína durante el primer trimestre se encontró asociación con seis anomalías congénitas en las que solo fue estadísticamente significativa las malformaciones respiratorias el significado estadístico de las otras asociaciones es desconocido^{3,5}. Algunos estudios han asociado el empleo de codeína con anomalías cardíacas, hernia inguinal, labio leporino y palatosquisis y otras malformaciones músculo esqueléticas, aunque las limitaciones metodológicas de los estudios cuestionan la validez de dicha asociación^{3,5,6}. Sin embargo debido a la ausencia de ensayos clínicos controlados no es posible asegurar que presente un potencial teratógeno importante, aunque debería considerarse que su uso indiscriminado presenta riesgo para el feto^{3,4,7}.

Se encuentra catalogado en la **categoría C** según la FDA, teniendo en cuenta que su uso prolongado o en dosis elevadas a término supone un factor de riesgo D^{3,5}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 2004.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 33th Ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2002.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
4. Drug information for the Health Care Professional. USP DI. Vol. I. Thomson Micromedex, 2004.
5. Briggs GG; Freeman RK; Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002
6. D'Arcy PF, Griffin JP. Iatrogenic Disease, 3ª Ed. Oxford Medical Publication. Oxford 1986
7. Codeine. Drug Evaluation Monographs. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Drug Information. Thomson MICROMEDEX. Vol. 122. Micromedex Inc. Greenwood Village, Colorado (edition expires 12/2004).



COLESTIRAMINA

En estudios en ratas y conejos a dosis de hasta 2 g/kg/día no hubo evidencia de efectos adversos fetales ni alteración de la fertilidad¹.

En un estudio en humanos, se utilizó hasta dosis de 9 g diarios durante un máximo de 12 semanas sin complicaciones fetales. Colestiramina ha sido usada para el tratamiento de colestasis en el embarazo y no se observaron efectos sobre el feto, excepto en un caso:

Una mujer de 31 años en su tercer embarazo fue tratada con colestiramina (8 g/día) empezando a las 19 semanas de gestación por una colestasis intrahepática por embarazo. A las 22 semanas, la dosis se aumentó a 16 g/día. Cuatro semanas más tarde, estaba clínicamente icterica y a las 29 semanas de gestación, ingresó en el hospital para reducir los movimientos del feto. La ecografía, reveló hematomas bilaterales subdurales con hidrocefalia, hepatomegalia, y efusiones pleurales bilaterales. El índice de protrombina fue elevado pero respondió a dos dosis de vitamina K Intravenosa. Una semana después dio a luz un niño de 1.660 g que murió a los 15 min. de edad. Se pensó que los hematomas subdurales del feto fueron el resultado de la deficiencia de vitamina K causada por la colestiramina¹⁻².

Aunque el uso seguro de colestiramina durante el embarazo no ha sido totalmente demostrado, los riesgos relacionados con su uso en gestantes parecen ser mínimos. En los pocos casos descritos, colestiramina fue usado de forma segura en gestantes que referían pruritus causado por colestasis². No obstante, cabe reseñar que debido a la naturaleza de su mecanismo de acción, colestiramina puede perjudicar la absorción de vitaminas liposolubles (A,D,E,K) y posiblemente otros nutrientes (hierro y ácido fólico)^{3,5,4}. La administración de suplementos de vitamina-mineral 2-3 horas después de la dosis de colestiramina puede evitar estos problemas potenciales. Tiempo de protrombina debería ser monitorizado en gestante con colestasis y tratamiento con colestiramina².

Colestiramina está catalogado como **categoría B** según la FDA^{1,5}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 50 Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
2. Drug Consult. Cholestyramine Therapy in Pregnancy. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 112. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (06/2002)
3. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2002.
4. Cholestyramine. USP DI*. Drug Information for the Health Care Professional, 22 Ed. 2002. URL: www.rima.es
5. Cholestyramine. Drug Information. Drugdex (R) System. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol.112. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (06/2002).



DESLORATADINA

Desloratadina es un antihistamínico indicado para el alivio sintomático de la alergia asociada a rinitis y urticaria^{1,2}. El fármaco no parece actuar de forma significativa a nivel del sistema nervioso central, dado que es incapaz de atravesar la barrera hematocefálica¹.

Estudios en animales han demostrado que en ratas hasta 48 mg/kg/día o en conejos hasta 60 mg/kg/día loratadina no es teratogena. En cachorros dosis orales de 3 mg/kg/día no tuvieron efecto sobre su desarrollo, sin embargo dosis de 9 mg/kg/día produjeron peso corporal reducido y lentitud de reflejos².

En humanos estudios adecuados y bien controlados no se han realizado^{1,2}. Loratadina y otros antihistamínicos solo deberían usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto^{1,3}. La agencia europea para la evaluación de medicamentos (EMA) estableció que loratadina no debería usarse durante el embarazo⁴. Algunos fabricantes recomiendan que los antihistamínicos no sean utilizados en durante el tercer trimestre debido al riesgo de reacciones adversas en prematuros y neonatos³.

Se encuentra clasificado en la **categoría C** de riesgo teratogénico de la FDA⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 2004.
2. Drug information for the Health Care Professional. USP DI. Vol. I. Thomson Micromedex, 2004.
3. Desloratadine. Drug Evaluation Monographs. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Drug Information. Thomson MICROMEDEX. Vol. 122. Micromedex Inc. Greenwood Village, Colorado (edition expires 12/2004).
4. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.



DEXBROMFENIRAMINA

ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA: DISOFROL®

Dexbromfeniramina es un antihistamínico H₁. Estudios en ratas y ratones expuestas a una dosis 16 veces superior a la máxima recomendada en humanos no han revelado evidencias de daño fetal¹.

No se dispone de información acerca de su posible teratogenia en humanos, así que nos referiremos a su isómero dextro, la bromfeniramina. El Collaborative Perinatal Project monitorizó 50.282 madres, 65 de las cuales estuvieron expuestas a bromfeniramina durante el primer trimestre. Se observó 10 malformaciones en los recién nacidos y se encontró una relación entre el fármaco y defectos congénitos (P<0.01). Esta relación no se encontró con otros antihistamínicos. En el uso de bromfeniramina en algún momento de la gestación, de 412 exposiciones no se observó una relación entre el fármaco y defectos congénitos en los neonatos².

El uso de antihistamínicos en general durante las dos últimas semanas de gestación ha sido asociado con un incremento del riesgo de presentar fibroplasia retroental en niños prematuros. El National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants realizó un seguimiento de neonatos con peso inferior a 1.750 g sin defectos congénitos y que hubieran sobrevivido más de 24 horas desde el nacimiento. La incidencia de fibroplasia retroental en niños nacidos de madres expuestas a antihistamínicos durante las dos últimas semanas de gestación fue del 22% (19 de 86) y del 11% (324 de 2.490) en niños no expuestos durante este intervalo².

Dexbromfeniramina se encuentra clasificada en una categoría de **riesgo fetal C^{2,3}**.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Society of Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda 2002.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
3. Dexbrompheniramine. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 112. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (exp. 06/02).

DEXKETOPROFENO

Dexketoprofeno trometamol es la sal de trometamina del enantiómero S(+)- activo del AINE racémico ketoprofeno. Tiene actividad analgésica, antitérmica y antiinflamatoria, utilizándose en el manejo del dolor de intensidad leve o moderada y, vía intravenosa, en el agudo cuando el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso vía oral no es apropiada (postoperatorios, dolor lumbar y cólico renal)¹⁻³.

Se estudió su efecto embriotóxico y teratogéno en conejos albinos utilizando dosis orales de 2.5, 5 y 10 mg/Kg/día desde el día 6 hasta el 18 de gestación. La dosis de 10 mg/Kg/día resultó embriotóxica (reducción del número de fetos vivos, descenso del peso corporal medio, aumento de reabsorciones) y se observaron alteraciones viscerales morfológicas y esqueléticas en un mayor porcentaje de animales respecto al grupo control. Estos efectos se produjeron con una incidencia menor a la dosis de 5 mg/Kg/día, mientras que con 2 mg/Kg/día no se registraron malformaciones de ningún tipo entre los fetos examinados⁵. El efecto teratogénico de dexketoprofeno resultó en este ensayo equivalente o inferior al de ketoprofeno racémico, administrado en paralelo a otro grupo de animales^{5,8}.

No existen estudios epidemiológicos de anomalías congénitas asociadas a la exposición de dexketoprofeno durante la gestación¹. Debido a la falta de información disponible sobre sus posibles efectos teratogénicos, consideraremos los de ketoprofeno y el grupo de los AINEs en general.

Por su bajo peso molecular (254), ketoprofeno cruza la placenta humana^{6,7}. Un estudio de perfusión en placenta aislada, evidenció la transferencia del fármaco; estudios previos ya habían demostrado que el fármaco alcanzaba al feto y podía detectarse en el recién nacido⁷.

En un estudio del centro de vigilancia de Michigan se recogieron los resultados de 229.101 gestantes. De éstas, 112 se expusieron a ketoprofeno durante el primer trimestre, observándose tres (2.7%) defectos graves (5 esperados), que incluían (esperados/observados): 1/1 cardiovasculares y 1/0.3 polidactilia. No se encontraron defectos del tipo: hendidura oral, espina bífida e hipospadias⁷.

A partir de los datos combinados entre un estudio observacional y uno caso-control se estimó el riesgo fetal con AINEs. Su uso durante el embarazo no se asoció con malformaciones congénitas, partos prematuros o bajo peso al nacer, pero sí con abortos espontáneos, siendo esto último corroborado en otro estudio posterior⁶.

Todos los AINEs, por su mecanismo inhibitor de la síntesis de prostaglandinas, pueden producir constricción y cierre prematuro del ductus (conducto) arterioso del feto, si se mantiene la administración crónica durante el último trimestre de gestación. Este efecto podría desembocar en la aparición de hipertensión pulmonar y en el desarrollo de la capa muscular lisa de los vasos precapilares fetales, que se traducirá en hipertensión persistente en el recién nacido⁶.

Dexketoprofeno no tiene asignada ninguna categoría de riesgo fetal, pero ketoprofeno se encuentra clasificado por la FDA en la **categoría B**, siendo **D** cuando se administra en el tercer trimestre^{3,4,7,8} y en la **categoría C**⁷ por la ADEC.



DEXTROMETORFANO

Dextrometorfano es un derivado opioide que tiene acción antitusígena. Suprime el reflejo de la tos al actuar sobre el centro bulbar de la tos. No tiene prácticamente efecto sobre el SNC^{1,2}.

Existe un estudio publicado sobre la exposición del dextrometorfano en pollos, no encontrándose un número de malformaciones superior al grupo control. Sólo hubo una mayor incidencia de malformaciones a dosis altas que son muy superiores a las recomendadas en humanos³. Estudios en ratas y conejos a dosis 20 y 100 veces a la dosis recomendada en humanos respectivamente no produjo un aumento significativo en el número de malformaciones respecto al control³.

Por otra parte, en un estudio realizado sobre 300 mujeres que habían ingerido dextrometorfan durante el primer trimestre de embarazo, se detectaron 24 casos de niños nacidos con malformaciones, si bien dicha incidencia no fue estadísticamente significativa de la esperada en la población general³. En estudios posteriores se obtuvieron los mismos resultados por lo que la exposición a este fármaco durante el embarazo no ha demostrado un mayor riesgo teratógico.

Dextrometorfano es considerado como un fármaco de elección durante el embarazo para el tratamiento de la tos siempre que no existan alternativas más seguras^{1,3}. Está clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal por la FDA^{1,3,4} y en la **categoría A** según la ADEC⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
2. Martindale, The Drug Complete Reference. 33th ed. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6^o Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
4. Dextromethorphan. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 122. Micromedex Inc. Englewood, Colorado. Exp (12/04).

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.
 2. Martindale. The Complete Drug Reference. 34th Ed. The Pharmaceutical Press. London 2002.
 3. Dexketoprofen. Drug Evaluation Monographs. Micromedex Inc Vol. 127, Englewood, Colorado (ed.exp 06/06).
 4. American Society of Hospital Pharmacist. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2006.
 5. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
 6. Ketoprofen. Drug Evaluation Monographs. Micromedex Inc Vol. 127, Englewood, Colorado (ed.exp 03/06).
 7. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7^ª Ed. Baltimore, Williams-Wilkins, 2005.
 8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
 9. Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 7th Ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
- Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. París, 2005.

3,4 - DIAMINOPIRIDINA

Las aminopiridinas son compuestos bloqueantes de los canales de potasio que parecen mejorar la conducción nerviosa a través de las áreas desmielinizadas. 3,4-diaminopiridina es un fármaco utilizado en múltiples alteraciones neurológicas incluyendo síndromes miasténicos o esclerosis múltiple^{1,2}. Un compuesto relacionado estructuralmente es 4-aminopiridina, también utilizado con las mismas indicaciones que el anterior.

En el caso de 4-aminopiridina no se han descrito efectos dañinos en ratas (150 mg/Kg), conejos (90 mg/Kg) y ratones (180 mg/Kg) preñadas tratadas diariamente durante la mayor parte de su gestación. Tras administración subcutánea de 4-aminopiridina los días 9-11 de gestación se observó algún defecto con dosis de 0,2 mg/g de peso corporal, consistente en onfalocelo. Otros autores no han encontrado evidencia de teratogenia *in vitro* sobre embriones de rata a concentraciones medias de 80 mcg/ml. En ratas y ratones se utilizaron dosis orales de 150-200 mg/kg junto con nitrato sódico los días 21 ó 16, 17 y 18, respectivamente, detectándose tumores pulmonares, leucemia o de glándulas mamarias en el feto, pero no malformaciones congénitas³.

No existe información sobre los posibles efectos teratógenos durante el embarazo en humanos. Se indican como principales efectos adversos la hepatitis o las convulsiones, las cuáles podrían afectar negativamente al feto⁴. Por otra parte, se aconseja a pacientes con esclerosis múltiple que abandonen cualquier tratamiento 2 ó 3 meses antes de la concepción⁵.

En lo que respecta a 3,4-diaminopiridina, no se ha encontrado información específica acerca de sus posibles efectos sobre el feto en ninguna de las fuentes consultadas^{1,3,6-8} a las que tenemos acceso. Se indican como principales efectos adversos dolor abdominal, entumecimiento o parálisis, hormigueo⁹.

4-aminopiridina y 3,4-diaminopiridina no se encuentran asignadas a ninguna categoría de riesgo fetal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th Ed. The Pharmaceutical Press. London 2002.
2. Aminopyridine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 119. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/04).
3. Shepard TH. Catalog of Teratogenic agents. 7th ed. Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
4. 4-Aminopyridine and 3,4-diaminopyridine toxicity. Drug Consults. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 119. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/04).
5. Bitton A, Lublin FD. Palliative care in patients with multiple sclerosis. *Neurol Clinics* 2001; 19(4). URL: <http://home.mdconsult.com>.
6. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6^a Ed. Williams & Wilkins. Baltimore, 2002.
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.
8. Davies DM. Textbook of adverse drug reactions, 4^a Ed. Oxford Medical Press. Oxford 1991.
9. Patients Handouts: Multiple Sclerosis (MS): Comprehensive Version. Md consult.com.2004.

DIAZEPAM

Diazepam pertenece a las benzodiazepinas (BZD) de acción larga. Atraviesan la placenta alcanzando en el cordón concentraciones similares a las séricas maternas¹⁻³.

Las BZD pueden causar daño fetal cuando se administran a la mujer embarazada. En varios estudios se ha relacionado el uso de BZD (Clordiazepóxido y diazepam) durante el primer trimestre del embarazo con aumento de la incidencia de anomalías congénitas, principalmente hendidura labial y/o paladar^{1,5-10}. De 1.427 recién nacidos con malformaciones comparados con 3.001 controles, el uso en el primer trimestre de BZD (siendo diazepam el más usual), se asoció con hernia inguinal, defectos cardíacos y estenosis pilórica⁷. Con todo, el significado exacto de esta relación es difícil de cuantificar, debido al amplio uso de las benzodiazepinas, junto con lo relativamente raro de la aparición de estos efectos y por el hecho de que muchos de estos tratamientos eran de larga duración, por lo que la probabilidad de que el feto expuesto esporádicamente desarrolle algún defecto es desconocida¹. Así, otros estudios epidemiológicos no han podido confirmar relación entre diazepam y labio y/o paladar hendido^{3,8}. Tampoco se ha observado un riesgo incrementado de malformaciones en un estudio de cohorte prospectivo incluyendo 137 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre frente a un número equivalente de controles¹¹.

Los resultados del seguimiento de 272 gestaciones mostraron 15 malformaciones entre los 186 nacidos vivos: 4 defectos cardíacos y 6 casos de hernia inguinal, sugiriéndose una posible relación con las propiedades relajantes musculares de las BZD².

Un estudio realizado sobre 460 embarazadas expuestas a benzodiazepinas durante el primer trimestre comparado con 424 embarazadas control no expuestas reveló que el número de interrupciones de embarazo espontáneas y voluntarios fue mayor en el grupo de benzodiazepinas. Sin embargo el número de casos con malformaciones fue de 11 de 355 recién nacidos en el grupo de estudio y de 10 de 382 en el grupo control sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Las malformaciones que aparecieron en el grupo expuesto fueron: cuatro casos de enfermedad coronaria congénita (un defecto en el septo ventricular, una estenosis de la válvula pulmonar y dos inespecíficos, con una muerte neonatal; en estos dos casos la madre también estuvo expuesta a carbamazepina), dos casos de polidactilia, dos de hidronefrosis, uno de atresia esofágica, una parálisis cerebral y un síndrome de Down¹².

Un metanálisis realizado sobre estudios de cohortes caso-control sobre la exposición a benzodiazepinas durante el primer trimestre de embarazo reveló que en 9 de estos estudios no había relación directa entre la exposición a benzodiazepinas y la aparición de malformaciones fetales y paladar hendido. Sin embargo, en otros 9 estudios sí que se muestra una relación entre la exposición y la aparición de malformaciones mayores y paladar hendido¹³.

Cinco mujeres embarazadas se intentaron suicidar durante la 3-4 semana de gestación con una dosis de diazepam que varió de 90-200 mg. Los 5 niños que nacieron fueron normales, sólo en un caso se detectó que los testículos no habían descendido pero parecer ser que esto no estuvo relacionado con la exposición¹⁴. Otro caso publicado es el de una mujer de 36 años con esquizofrenia que durante cinco años estuvo tratada con antipsicóticos atípicos, diazepam y otros medicamentos. A las 37 semanas de gestación dio a luz a una niña normal y sana¹⁵.

En definitiva, mientras no se realicen estudios de suficiente envergadura como para proporcionar resultados más concluyentes, no puede considerarse que la exposición en útero se encuentre asociada con un aumento clínicamente significativo de defectos mayores y en muchos casos se las recomienda para trastornos severos (ansiedad, insomnio)⁸.

Diazepam se encuentra clasificada por la FDA en la categoría D en cuanto a teratogenia: evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, aconsejándose evitar su uso excepto en situaciones en las que el beneficio esperado supere el riesgo^{16,17,18}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
2. Ormond K, Pergament E. Update: Benzodiazepines in pregnancy. ITIS RISK / Newsletter (Illinois Teratogen Information Service) 1999; 7(4). URL: www.fetal-exposure.org/news.html.
3. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2006.
4. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore-London, 1992.
5. Martindale, The Complete Drug Reference. 34th Ed. The Royal Pharmaceutical Society. London 2005
6. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 2005.
7. Saltó A, Franquesa N. Embarazo: tiempo de prudente espera. *El Farmacéutico* 1998; 212:57-84.
8. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
9. Eskes T, Finster M. Drug Therapy During Pregnancy. Butterworths. Londres, 1985.
10. Diazepam. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Vol. 127. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 03/06).
11. Pastuszak A, Koren G, Milich V et al. Prospective assessment of pregnancy outcome following first-trimester exposure to benzodiazepines. In: Koren G, ed. *Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1994:77-88
12. Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, Lukashova I. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic?. *Reprod Toxicol* 1998; 12:511-5.
13. Dolovich LR, Addis A, Vaillantcourt JM et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998; 317:839-43.
14. Czeizel AE, Mosonyi A. Monitoring of early human fetal development in women exposure to large doses of chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1997; 121:833-4.
15. Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, Ulku C, Kesim M, Kalyoncu NI. Use of polypharmacotherapy in pregnancy: a prospective outcome in a case. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 May; 28(3):603-5.
16. Barry WS, Clair SM: Exposure to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987; 1: 1.436-1.437.
17. D'Arcy PF, Griffin JP. *Iatrogenic Disease*, 30 Ed. Oxford Medical Publication. Oxford 1986.
18. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos*. Ed. Einsa. Madrid, 1991.

DICLOFENACO

Diclofenaco es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado arilacético^{1,2,3}. Existen algunos estudios de reproducción en animales (ratas, ratones y conejos) con diclofenaco a dosis de hasta 20 mg/kg o dosis tóxicas para la madre no han evidenciado riesgo teratogénico, si bien se ha demostrado que diclofenaco atraviesa la placenta tanto en ratas como en conejos^{3,4,5}.

Se han registrado efectos tóxicos en animales tanto en la madre como en el feto (reducción del peso fetal, del crecimiento y de la supervivencia)². Una investigación en ratones mostró que varios AINEs, incluido diclofenaco, podían inducir paladar hendido³.

Un estudio sobre el posible efecto teratogénico en fetos de rata a los que se les exponía a diferentes concentraciones de diclofenaco en un período que equivalía a 6-7 semanas del desarrollo fetal humano demostró que a dosis superiores a 7,5 mg/ml se producían efectos teratogénicos que afectaban al desarrollo del tubo neural y al desarrollo normal de los miembros⁶. Estas concentraciones son unas 10 veces superiores a las concentraciones que alcanza el diclofenaco en el feto humano después de que a la madre se le dieran dos dosis orales del fármaco de 50 mg⁷.

Existe un estudio sobre los efectos del diclofenaco sódico en la formación del hígado, testículos y riñones en ratas durante el embarazo. La dosis a la que estuvieron expuestas las ratas embarazadas fue de 1 mg/kg día desde el día 5 hasta el día 20 de embarazo. Los resultados obtenidos mostraron que el período de gestación fue superior en las ratas tratadas con diclofenaco, además se produjeron alteraciones en el desarrollo hepático (aumento del área periportal, dilatación sinusoidal, proliferación del conducto biliar, picnosis en el núcleo de los hepatocitos y degeneración vacuolar de las células parenquimales). El desarrollo de los testículos y los riñones no se vio afectado⁸.

No existen estudios controlados en humanos por lo que sólo debe utilizarse si los posibles riesgos justifican los beneficios^{4,5,9}. En 51 recién nacidos expuestos a diclofenaco durante el primer trimestre de embarazo sólo se observó un defecto mayor (de dos esperados) y ninguna anomalía correspondiente a las categorías definidas (defectos cardiovasculares, espina bífida, polidactilia, hendidura oral, anomalías de los miembros o hipospadias). Aunque el número de exposiciones es pequeño, los resultados no ponen de manifiesto una asociación entre el uso de este fármaco y malformaciones congénitas³.

Una mujer de 36 años fue tratada con nimesulida (100-200 mg/día) un período de tiempo que comprendía 3 meses antes y uno después de la concepción, a continuación se le prescribió paracetamol (8-9 g/día) y diclofenaco (75 mg/día) desde la semana 8 hasta el final del embarazo. A las 33 semanas de gestación se le practica una cesárea urgente debido a la falta de líquido amniótico. Nace una niña de 1,970 kg de peso que padeció síndrome de distrés respiratorio, cianosis y bradicardia. A partir del día 5 sufre una insuficiencia renal probablemente debida a nimesulida. La niña nació sin ninguna malformación¹⁰.

Como el resto de AINEs está contraindicado durante el tercer trimestre debido a su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas, que puede interferir en el proceso del parto y retrasarlo^{2,4,9,11}. Además, puede tener efectos adversos sobre el sistema cardiovascular fetal como un cierre prematuro del ductus arterioso en el útero.

Diclofenaco se encuentra clasificado en la **categoría B** de riesgo fetal^{2,3,11}, siendo **D** durante el tercer trimestre^{2,3} según la FDA. Según al ADEC se encuentra clasificado en la **categoría C**¹¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Drug Complete Reference. 33th ed. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
4. Physician's Desk Reference. 57th. Medical Economics Company. USA, 2003.
5. Dictionnaire Vidal. Paris: Editions du Vidal; 1997.
6. Chan LY, Chiu PY, Siu SSN and Lau TK. A study of diclofenac-induced teratogenicity during organogenesis using a whole rat embryo culture model. Human reproduction.2001; 16: 2390-93.
7. Siu SS Yeung LHK and Lau TK. A study on placental transfer of diclofenac in first trimestre of human pregnancy. Human Reproduction. 2000; 15: 2423-25.
8. Gokcimen A, Aydin G, Karaoz E, Malas MA, Oncu M. Effect of diclofenac sodium administration during pregnancy in the postnatal period. Fetal Diagn Ther. 2001; 16:417-22.
9. Información de Medicamentos (USP 2^a Ed española). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1995.
10. Benini D, Fanos V, Cuzzolin L, Tato L. In utero exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: neonatal renal failure. Pediatr Nephrol. 2004;19:232-4.
11. Diclofenac. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System[®]. Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/04).

DIFENHIDRAMINA

Difenhidramina es un derivado de la etanolamina que actúa compitiendo con la histamina por los receptores H1 utilizado como antialérgico e hipnótico. Estudios realizados en ratas y conejos con dosis 5 veces superiores a las terapéuticas en humanos no han registrado efectos teratogénos^{1,2}.

En un estudio epidemiológico en mujeres embarazadas no se registraron evidencias de incremento del riesgo de teratogenia asociado al uso de este fármaco durante el 1^{er} trimestre, aunque tampoco se pudo descartar una asociación débil. Otro estudio ha asociado el uso de este fármaco durante el 1er trimestre con hendidura palatal aislada o en combinación con otras anomalías fetales¹.

En un estudio de revisión del uso de antihistamínicos en humanos durante el embarazo se compara el riesgo relativo basado en la diferencia de proporción de malformaciones que ocurren en madres que han recibido el antihistamínico durante la gestación con controles (madres no expuestas al fármaco). En el caso concreto de la difenhidramina se incluyen 4 estudios con los siguientes resultados:

Número exposiciones	% de malformaciones	Riesgo relativo (90% intervalo de confianza)
595	8,2	1,3 (1,0-1,7)
361	0,3	0,3 (0,1-1,2)
270	1,5	0,9 (0,3-2,5)
1.461	5,5	1,3 (1,0-1,6)

Como conclusión de este estudio se indica que la clorfeniramina es el antihistamínico recomendado en gestación por vía oral y difenhidramina por vía intravenosa. Pero teniendo en cuenta lo limitado de la información disponible debe considerarse la relación riesgo/beneficio en cada caso³. Otras fuentes hacen referencia a los mismos estudios incluidos en la revisión anterior con similares conclusiones⁴⁻⁶.

El uso de este fármaco ha sido asociado con un aumento de la incidencia de hendiduras labiales. Así mismo, se han descrito casos aislados de síndrome de abstinencia fetal, con tratamientos maternos a dosis altas (150 mg/día)^{7,8}.

No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos^{1,3-6,8,9}. Difenhidramina se encuentra clasificada en la categoría B de riesgo fetal de la FDA y categoría A de la ADEC^{1,3-6}.

Debido a la ausencia de ensayos clínicos controlados no es posible asegurar que presente un potencial teratogéno importante, aunque debería considerarse que su uso indiscriminado presenta riesgo para el feto^{4,6}. Se encuentra catalogado en la **categoría C** según la FDA, teniendo en cuenta que su uso prolongado o en dosis elevadas a término supone un **factor de riesgo D**^{3,4,7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
2. Flórez J. Farmacología humana. Masson S.A. 3ª Ed. Barcelona; 1997.
3. Diphenhydramine. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 109. Englewood, Colorado (edition expires 09/01).
4. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5th Ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998.
5. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7ª Ed. The Johns Hopkins University Press. Bethesda, 1992.
6. American Hospital Formulary Service. Drug Information 2001. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists; 2001.
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Madrid, 1991.
8. Martindale The Drug Complete Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
9. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.



DIMETICONA

Dimeticona es un antiflatulento cuyo uso se admite de forma generalizada en embarazadas a causa de la falta de absorción del fármaco a nivel digestivo^{1,2}. No existen referencias acerca de que el uso de dimeticona cause anomalías congénitas³. Se dispone de más información sobre otro antiflatulento similar: simeticona, con el cual se realizó un estudio de 248 exposiciones al fármaco durante el primer trimestre, observándose 14 malformaciones de 11 esperadas y una ligera asociación con anomalías cardiovasculares^{3,4}. Sin embargo, en general no parecen haberse observado problemas en humanos⁵.

Al no disponerse de estudios controlados en embarazadas, este fármaco se encuentra clasificado en la categoría de **riesgo C** según la FDA^{3,5}.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2000.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 4ª Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1994.
4. Simethicone. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 106. Englewood, Colorado (ed. Exp.12/2000).
5. Información de Medicamentos (USP 14ª Ed). 2ª Edición Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.



DIPIRIDAMOL

Inhibidor de la agregación plaquetaria con acción antitrombótica¹⁻⁶. Los estudios en ratones y ratas tratados con dosis orales de hasta 15.6 veces o en conejos con dosis hasta 2.5 la usual en humanos no revelaron indicios de daños en el feto^{3,5}. Aunque no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos, se han descrito embarazos con éxito en pacientes tratados con este fármaco sin signos de anomalías congénitas^{1,3}. En el estudio de 8 embarazadas tratadas con dipiridamol (durante el primer trimestre) y aspirina se observó un caso de malformaciones que correspondía a una gestante en tratamiento conjunto con warfarina, siendo el patrón de anomalías consistente con este último fármaco¹. En el resto sólo se detectó un caso de encorvadura bilateral del quinto dedo^{1,6}. En otros 4 embarazos no se observaron malformaciones congénitas tras estar expuestos (en 3 casos durante el primer trimestre) a 300 mg de dipiridamol y 1,5 g de aspirina^{1,6}.

Dipiridamol se encuentra clasificado en la **categoría B** de riesgo fetal, aunque alguna fuente lo incluye en la **C**^{1,3,5,6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 5th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
 2. Martindale, *The Complete Drug Reference*. 32th. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
 3. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Versión española USP DI 1994. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
 4. American Health-System Pharmacists Society. *American Hospital Formulary Service: Drug Information*. Bethesda, 2001.
 5. *Physicians' Desk Reference*. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.
- Dipyridamol. *Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R)*. Micromedex Inc. Vol. 108. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/2001).



DOXICICLINA

La doxiciclina pertenece al grupo de las tetraciclinas y como tal debe ser utilizada con extrema precaución en mujeres embarazadas¹⁻⁶. Los problemas atribuidos al citado grupo de antibióticos administrados durante el periodo gestacional se pueden clasificar en tres grupos importantes: efectos adversos sobre los dientes y huesos del feto, toxicidad hepática sobre la madre y la aparición de defectos congénitos^{1,4}.

En un estudio de vigilancia englobando 229.101 embarazos un gran número de recién nacidos habían estado expuestos durante el primer trimestre a antibióticos del grupo de las tetraciclinas. En el caso de doxiciclina en un total de 1.795 expuestos se detectaron 78 (4,3%) de defectos mayores (76 esperados). Por categorías fueron: anomalías cardiovasculares 20/18, hendidura oral 0/3, espina bifida 2/1, polidactilia 7/5, reducción de miembros 0/3 e hipospadias 4/4. Los resultados no sugieren una asociación entre estos antibióticos y las malformaciones observadas⁴. De igual forma, 43 neonatos estuvieron expuestos durante el primer trimestre a doxiciclina administrada durante 10 días a dosis entre 100 y 300 mg/día, desarrollándose normalmente al año de edad⁴.

Otro estudio acerca de la posible teratogenia inducida por doxiciclina, basado en evaluaciones caso-control en la población húngara, mostró que entre las 32.804 gestantes que tuvieron niños normales (controles), 63 (0,19%) habían tomado doxiciclina y de las 18.515 que tuvieron niños con anomalías congénitas lo había tomado 56 (0,30%) ($p=0,01$). Su relación con algunas malformaciones menores fue descartada⁴.

En relación a las tetraciclinas en general: El paso transplacentario de la tetraciclina ya fue demostrado por primera vez en 1950. Posteriormente se observó que tras su uso los dientes del feto se teñían de un color marrón-amarillento y que se producía destrucción del esmalte y, además, en niños prematuros se detectó que las tetraciclinas inhibían el crecimiento del peroné. Todo ello era causado porque dichas moléculas presentan la capacidad de quelar al calcio presente en los dientes y huesos.

El primer caso que asoció el uso de tetraciclina en embarazadas con la aparición de hígado graso agudo fue descrito en 1963. Se trata de una patología poco frecuente pero fatal que provoca el nacimiento de fetos muertos y casos de parto prematuro. En un estudio experimental se demostró que dosis crecientes del fármaco causaban un aumento de la metamorfosis grasa del hígado.

El riesgo relativo de teratogenia relacionada con dientes y huesos en embarazos de 4 meses o más es del 50% de los fetos expuestos para la tetraciclina y del 12.5% para la oxitetraciclina. Si la exposición al fármaco es anterior a las 14-16 semanas de gestación, se desconoce el riesgo⁷.

En general, las tetraciclinas suelen estar contraindicadas durante el embarazo⁸. Doxiciclina se encuentra encuadrada en la **categoría D** de riesgo de la FDA y en la **D** de la ADEC (australiana)¹⁻⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th Ed. The Pharmaceutical Press. London 2002.
2. American Society of Hospital Pharmacist. American Hospital Formulary service. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2002.
3. Physicians' Desk Reference. 57th Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5th Ed. Baltimore, Williams-Wilkins, 2002.
5. Doxycycline. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex computerized Clinical Information System[®]. Micromedex Inc. Vol 118. Greenwood Village, Colorado (12/2003).
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
7. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
8. Antibiotic therapy during pregnancy. Drug Consults. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex computerized Clinical Information System[®]. Micromedex Inc. Vol 118. Greenwood Village, Colorado (12/2003).



DULOXETINA

Duloxetina es un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y de noradrenalina (NA). También inhibe débilmente la recaptación de dopamina sin una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. La duloxetina aumenta los niveles de serotonina y noradrenalina en varias zonas del cerebro¹⁻⁴.

En animales, duloxetina y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria de forma que existe exposición del feto durante el periodo de organogénesis⁵. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a niveles de exposición sistémica (AUC) de duloxetina menores que los niveles máximos de exposición clínica. En un estudio en conejos se observó una incidencia mayor de malformaciones cardiovasculares y esqueléticas con una exposición sistémica inferior a la clínica máxima⁵.

Se desconoce el riesgo potencial en los humanos. No existen datos del uso de duloxetina en mujeres embarazadas. No se ha localizado información específica acerca del posible riesgo derivado de su administración en las fuentes bibliográficas usuales consultadas.

Al igual que con otros medicamentos serotoninérgicos pueden darse síntomas de retirada en el neonato después del uso materno de duloxetina cerca del término del embarazo^{1,3-5}.

Duloxetina sólo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio supera el riesgo potencial para el feto^{1,3,5}. De hecho, se ha señalado que la depresión no tratada puede generar riesgos en el propio embarazo así como en el feto (retraso en el crecimiento). Por ello, se desaconseja la retirada del tratamiento, aunque se consideran con menor riesgo teratogéno los antidepresivos inicialmente comercializados de nueva generación, de los que se dispone de mayor experiencia (fluoxetina, sertralina, citalopram)^{6,7}.

Duloxetina se encuentra clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal de la FDA^{3,4}.

BIBLIOGRAFÍA

1. BOT Base de datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2006. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>
2. Martindale, The Complete Drug Reference. 34th Ed. The Pharmaceutical Press. Londres, 2005.
3. Duloxetine. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 129. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 09/06).
4. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2006.
5. Cymbalta[®]. Informe EPAr. EMEA. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/cymbalta/cymbalta.htm>. (visitado agosto 2006).
6. Bellantuono C, Migliarese G, Imperadore G. Pharmacologic therapy of depression during pregnancy. *Recenti Prog Med* 2006; 97:94-107. (abstract).
7. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 2005; 28:137-52.



EBASTINA

Ebastina es un antihistamínico (anti-H1) de acción rápida relacionado estructuralmente con terfenadina y desprovisto de actividad central¹⁻³. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos¹. En la bibliografía consultada no se describen efectos teratogénicos en animales (ratas y conejos)⁴.

En general, la evidencia no sugiere asociación de anomalías fetales con los antihistamínicos de segunda generación, de modo que su utilización no implica un incremento de las mismas⁴⁻⁶. No obstante, se ha señalado que, aunque algunos de ellos se encuentran clasificados en la categoría de riesgo B de la FDA, no existe suficiente experiencia sobre una total inocuidad de su uso durante el embarazo⁵. Un meta-análisis incluyendo más de 200.000 gestantes ha obtenido un odds ratio de 0,76 (IC 95% 0,60-0,94) en cuanto al riesgo de malformaciones congénitas asociado al uso de antihistamínicos H1 durante el primer trimestre de gestación. El análisis indica que su uso no parece incrementar el riesgo teratogénico, asumiendo que podrían resultar seguros durante el embarazo⁷.

Puesto que la información de la que se dispone es muy limitada, podemos remitirnos a la terfenadina como representante del grupo de antihistamínicos que no atraviesan la barrera hematoencefálica. En este caso tampoco existe evidencia de malformaciones congénitas en experimentación animal, sin embargo no recomiendan su utilización durante la gestación mientras no se disponga de datos concluyentes en humanos^{8,9}. La experiencia en 118 gestantes expuestas a terfenadina no mostró diferencias en la incidencia de malformaciones mayores entre el grupo que utilizó terfenadina durante la organogénesis y el grupo control¹⁰. En otro estudio, se observó un total de 51 (4,9%) anomalías entre 1.034 recién nacidos expuestos a terfenadina durante el primer trimestre (observadas/esperadas): cardiovasculares (13/10), hendidura oral (2/2), espina bifida (0/0,5), polidactilia 12/3, reducción de miembros (3/2) e hipospadias (2/2)¹¹.

Ebastina no tiene asignada categoría de riesgo, mientras que terfenadina se incluye en la **C** de la FDA y en la **B2** de la ADEC^{10,11}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2003.
2. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th Ed. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
3. Ebastine. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol 118. Greenwood Village, Colorado (12/2003).
4. Roberts, DJ; Spickett, RGW; Moragues, J; Celdran, E. Ebastine: a new non-sedative antihistamine. p1006, Xth International Congress of Pharmacology. Sydney, 1987.
5. Horak F, Stubner UP. Comparative tolerability of second generation antihistamines. Drug Safety 1999; 20:385-401.
6. Koren G. Antihistamines are safe during the first trimester. URL: <http://www.motherisk.org/updates/jan97.php3>.
7. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. Am J Perinatol 1997; 14:119-24.
8. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2002.
9. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris, 1997.
10. Terfenadine. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol 118. Greenwood Village, Colorado (12/2003).
11. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5th Ed. Baltimore, Williams-Wilkins, 2002.



EFEDRINA

Efedrina es un agonista de los receptores α y β usado en el asma bronquial y trastornos alérgicos^{1,2}. Atraviesa la placenta y ha demostrado producir efectos teratogénicos en algunas especies animales³. Sin embargo no existen datos concluyentes de efectos teratogénicos en humanos al no existir estudios adecuados y bien controlados^{1,3}.

En un estudio prospectivo habían 373 mujeres habían estado expuestas a efedrina durante el primer trimestre. No existiendo evidencia de relación entre la exposición y la aparición de efectos teratogénicos³.

Existe un caso de una mujer expuesta a efedrina, teofilina y fenobarbital en la que el niño nació con oligodactilosindactilia⁴.

Efedrina está clasificado en **categoría C** de riesgo fetal según la FDA^{1,3,5} y en la categoría A según la ADEC⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
2. Martindale, The Drug Complete Reference. 33th ed. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
4. Gilbert-Barness E, Drut RM. Association of sympathomimetic drugs with malformations. Vet Hum Toxicol. 2000;42:168-71.
5. Ephedrine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 122. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (12/2004).

ENALAPRILLO

Enalaprillo es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) utilizado en el tratamiento de la hipertensión¹⁻³. No se han observado efectos dismorfogénicos en algunas especies animales, utilizando dosis de hasta 300 veces superiores a las humanas³⁻⁶. En ratas se ha observado retraso del crecimiento e incompleta osificación craneal¹. Dosis de 30 mg/Kg en conejos durante los días 6-18 de gestación no han revelado teratogenia⁵. Se ha detectado nefrotoxicidad en la descendencia de conejos expuesta a 1 mg/Kg o más en los días 14-277.

El uso de enalaprillo durante el primer trimestre no parece presentar un riesgo significativo para el feto^{1,3,5,8}. De 40 recién nacidos expuestos al fármaco durante este periodo de gestación, se detectaron 4 (10%)/2 defectos mayores (observados/esperados), incluyendo 2/0.4 cardiovasculares y 1/0.1 polidactilia¹. La exposición a IECAs después de las 30 semanas de gestación parece asociarse a una incidencia de anomalías del 16.7% frente a un 0% cuando corresponde a menos de 20 semanas, aunque la diferencia no ha resultado estadísticamente significativa⁹.

Enalaprillo y el resto de fármacos de este grupo, parecen ser teratógenos sobre el feto y producir toxicidad en el neonato cuando se utilizan en el segundo y tercer trimestre del embarazo, relacionándose la etiología de las anomalías y de otros efectos adversos con la hipotensión fetal y la disminución de flujo sanguíneo renal que producen estos fármacos^{1,8}. En la placenta humana existen grandes cantidades de ECA, la cuál podría tener un papel importante en el mantenimiento del flujo sanguíneo al feto⁴. Se ha relacionado el uso de estos fármacos con un síndrome de oligohidramnios y/o anuria neonatal (insuficiencia renal en ocasiones irreversible), el cuál puede producir contractura de los miembros, deformación ósea craneofacial e hipoplasia pulmonar^{1,3,5-7,9,10}. Retraso en el crecimiento, prematuridad, hipotensión severa neonatal y ductus arteriosus persistente también se han observado tras la administración de estos fármacos^{1,5,8,9}. No obstante, no se ha podido establecer exactamente la relación con el medicamento o la patología subyacente de la madre^{1,2,6,11,12}. Se ha estimado que la morbilidad tras la exposición a IECAs en el segundo y tercer trimestre puede llegar a ser tan elevada como el 10-20%^{5,10}.

En una publicación de 1991, la FDA contabilizó un total de 29 casos que relacionaban el uso de IECAs con insuficiencia renal perinatal: 18 debidos a enalaprillo, 9 a captoprillo y 2 a lisinoprillo. De ellos, 12 (41%) fueron fatales, 9 se recuperaron y en 8 persistió el fallo renal¹. Dos casos de oligohidramnios se resolvieron al cesar la administración del fármaco¹. 14 casos de hipocalvaria o acalvaria fetal fueron revisados estando relacionado uno de ellos con enalaprillo¹. También se han descrito 2 casos de muerte neonatal y 5 casos que requirieron diálisis¹³. En cambio, existen referencias a 36 embarazos con resultado normal en mujeres en tratamiento con IECAs durante la gestación¹⁴.

Una revisión retrospectiva y una evaluación prospectiva en 85 y 20 embarazos, respectivamente, mostró escasa evidencia de que captoprillo y enalaprillo sean teratógenos en el primer trimestre. Las gestantes expuestas al IECA después de la semana 20 de gestación fueron asociadas con una proporción de anomalías del 16,7% respecto al 0% entre las expuestas antes de dicha semana, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa¹⁵.

En resumen, la evidencia sugiere que todos estos efectos no se producen cuando la exposición se limita únicamente al primer trimestre, siendo en el segundo y tercer trimestres cuando puede causar hipocalvaria y defectos renales^{1,5,8,9}. En alguna fuente bibliográfica se les considera como teratógenos funcionales, es decir, aquellos que no interfieren directamente en el desarrollo embrionario normal pero pueden tener un efecto tóxico sobre un órgano desarrollado⁸. Por ello, el uso inadvertido en este periodo no parece justificar la interrupción del embarazo, pero sí se recomienda utilizar una terapia alternativa durante el resto del embarazo y en caso de continuar, monitorizar estrechamente los niveles de líquido amniótico y al recién nacido^{1,8-10,12,13}. Enalaprillo está clasificado por la FDA con factor de **riesgo C** durante el primer trimestre del embarazo y con factor de **riesgo D** en el segundo y tercer trimestres^{1,4,6,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 2005.
2. Martindale, *The Complete Drug Reference*. 33th. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
3. *Drug Information for the Health Care Professional*. Vol. I. USP DI 1994. Thomson Micromedex. Greenwood Village, 2004.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos*. Ed. Einsa. Madrid 1991.
5. American Health-System Pharmacists Society. *American Hospital Formulary Service: Drug Information*. Bethesda, 2005.
6. *Physicians' Desk Reference*. 59th Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
7. Shepard TH. *Catalog of teratogenic agents*. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Bethesda, 1992.
8. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
9. Enalapril. *Drug Evaluation Monograph*. In: Klasko RK (Ed). *Drugdex® System*. Vol. 125. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 06/2005).
10. ACE inhibitor pregnancy warning - 1992 FDA Bulletin. *Drug Consults*. In: Klasko RK (Ed). *Drugdex® System*. Vol. 125. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 06/2005).
11. Davies DM. *Textbook of adverse drug reactions*, 4th Ed. Oxford Medical Press. Oxford, 1991.
12. *Dictionnaire Vidal*. Editions du Vidal. Paris, 2005.
13. Dukes MNG. *Meyler's Side Effects of Drugs*, 130 Ed. Elsevier. Amsterdam, 1996.
14. Therapy of chronic hypertension in pregnancy. *Drug Consults*. In: Klasko RK (Ed). *Drugdex® System*. Vol. 125. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 06/2005).
15. Burrows RF, Burrows EA. Assessing the teratogenic potential of angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38:206-311.

ENALAPRILLO

Enalaprillo es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) utilizado en el tratamiento de la hipertensión¹⁻⁴. No se han observado efectos dismorfogénicos en algunas especies animales, utilizando dosis de hasta 300 veces superiores a las humanas³⁻⁶. En ratas se ha observado retraso del crecimiento e incompleta osificación craneal². Dosis de 30 mg/Kg en conejos durante los días 6-18 de gestación no han revelado teratogenia^{6,7}. Se ha detectado nefrotoxicidad en la descendencia de conejos expuesta a 1 mg/Kg o más en los días 14-278.

El uso de enalaprillo durante el primer trimestre no parece presentar un riesgo significativo para el feto^{2-4,6,9,10}. De 40 recién nacidos expuestos al fármaco durante este periodo de gestación, se detectaron 4 (10%)/ 2 defectos mayores (observados/esperados), incluyendo cardiovasculares 2/0.4 y polidactilia 1/0.12. En el caso de 9 gestantes tratadas con enalaprillo y 11 con otro IECA no se observaron malformaciones congénitas¹⁰. La exposición a IECAs después de las 30 semanas de gestación parece asociarse a una incidencia de anomalías del 16.7% frente a un 0% cuando corresponde a menos de 20 semanas, aunque la diferencia no ha resultado estadísticamente significativa¹¹.

Enalaprillo y el resto de fármacos de este grupo, parecen ser teratogénos sobre el feto y producir toxicidad en el neonato cuando se utilizan en el segundo y tercer trimestre del embarazo, relacionándose a la etiología de las anomalías y de otros efectos adversos con la hipotensión fetal y la disminución de flujo sanguíneo renal que producen estos fármacos^{2,7,10}. Se ha relacionado el uso de estos fármacos con un síndrome de oligohidramnios y/o anuria neonatal (insuficiencia renal en ocasiones irreversible), el cuál puede producir contractura de los miembros, deformación ósea craneofacial e hipoplasia pulmonar^{2,3,6-12}. Se ha estimado que la morbilidad tras la exposición a IECAs en el segundo y tercer trimestre puede llegar a ser tan elevada como el 10-20%^{6,12}. En una publicación de 1991, la FDA contabilizó un total de 29 casos que relacionaban el uso de IECAs con insuficiencia renal perinatal: 18 debidos a enalaprillo, 9 a captoprillo y 2 a lisinoprillo. De ellos, 12 (41%) fueron fatales, 9 se recuperaron y en 8 persistió el fallo renal². Dos casos de oligohidramnios se resolvieron al cesar la administración del fármaco². 14 casos de hipocalvaria o acalvaria fetal fueron revisados estando relacionado uno de ellos con enalaprillo^{2,10}. También se han descrito 2 casos de muerte neonatal y 5 casos que requirieron diálisis¹³. En cambio, existen referencias a 36 embarazos con resultado normal en mujeres en tratamiento con IECAs durante la gestación¹⁴.

En resumen, la evidencia sugiere que todos estos efectos no se producen cuando la exposición se limita únicamente al primer trimestre^{4,6,11}. Por ello, el uso inadvertido en este periodo no parece justificar la interrupción del embarazo, pero sí se recomienda utilizar una terapia alternativa durante el resto del embarazo y en caso de continuar, monitorizar estrechamente los niveles de líquido amniótico y al recién nacido^{2,6,4,11,13,15}. Enalaprillo está clasificado por la FDA con factor de **riesgo C** durante el primer trimestre del embarazo y con factor de **riesgo D** en el segundo y tercer trimestres^{2,5,7,11}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 6th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1999.
2. American Health-System Pharmacists Society. *American Hospital Formulary Service: Drug Information*. Bethesda, 2002.
3. Physicians' Desk Reference. 57th Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. Madrid 2004.
5. Amiloride. *Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R)*. Micromedex Inc. Vol. 116. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/03).
6. Therapy of chronic hypertension in pregnancy. *Drug Consults. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R)*. Micromedex Inc. Vol. 116. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/03).
7. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
8. Thiazide diuretics – therapy in pregnancy. *Drug Consults. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R)*. Micromedex Inc. Vol. 116. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/03).
9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos*. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
10. Amiloride. *Drugs in pregnancy and breastfeeding (A to D)*. URL: <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>.
11. Hydrochlorothiazide. *Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R)*. Micromedex Inc. Vol. 124. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/05).
12. *Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Versión española USP DI 1994*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
13. Shepard TH. *Catalog of teratogenic agents*. 7th Ed. Maryland: The Johns Hopkins University Press; 1992.
14. *Fármacos en el embarazo*. Cap. 249. Embarazo y parto normales. Sec. 18. Ginecología y obstetricia. Manual Merck, 10^a ed., edición del centenario. USA: Harcourt; 1999.
15. Martindale, *The Complete Drug Reference*. 32th Ed. London: The Pharmaceutical Press; 1999.

ENOXAPARINA

Heparina de bajo peso molecular (peso medio 4.500 daltons) obtenida por fraccionamiento de la heparina normal de origen porcino^{1,2}. Los estudios de reproducción en ratas y conejos han mostrado que se trata de un anti-coagulante sin actividad teratógena o embriotóxica^{2,3}.

En dos estudios, uno realizado en 30 mujeres embarazadas y otro realizado en 48 mujeres a las que se les iba a practicar una cesárea, ponen de manifiesto que no atraviesa la barrera placentaria ya que no hay evidencia de actividad anticoagulante en sangre fetal^{2,3,4}.

En otro estudio, se administró enoxaparina para tratamiento del episodio agudo del tromboembolismo venoso y por trombopprofilaxis en 49 y en 574 gestantes respectivamente. Ocho embarazos finalizaron en feto muerto (1,1%). Entre los 693 nacidos vivos, hubo 17 malformaciones congénitas (2,5%) y fueron descritas 10 hemorragias neonatales serias (1,4%). Los autores concluyen que la incidencia de efectos adversos descritos podrían ser explicados por el perfil de alto riesgo de la población del estudio. Por lo tanto, se sugiere que enoxaparina es bien tolerada durante el embarazo⁵.

Otros estudios describen que el uso de enoxaparina en mujeres embarazadas no ha supuesto complicaciones ni en las madres ni en los fetos^{2,4,6,7,8}. Se encuentra clasificada por la FDA como factor de **riesgo B**^{2,3,4}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 1999.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1999.
3. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
4. Enoxaparin. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 111. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/02).
5. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. BJOG 2001 Nov; 108 (11):1134-40.
6. Dimitrakakis C, Papageorgiou P, Papageorgiou I, Antzaklis A, Sakarelou N, Michalas S. Absence of transplacental passage of the low molecular weight heparin enoxaparin. Haemostasis 2000 Sep-Oct; 30 (5): 243-250.
7. Ellison J, Walker ID, Greer IA. Antenatal use of enoxaparin for prevention and treatment of thromboembolism in pregnancy. BJOG 2000 Sep; 107(9):1116-21.
8. Bar J, Cohen-Sacher B, Hod M, Blickstein D, Lahav J, Merlob P. Int J Gynaecol Obstet 2000 Jun; 69.

ESCITALOPRAM

Escitalopram es un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), que estructuralmente es el derivado S-enantiómero de citalopram¹⁻³. En estudios de toxicidad en el desarrollo en rata se observaron efectos embriotóxicos (peso fetal reducido y retraso reversible en la osificación) con exposiciones durante la organogénesis superiores a la usual durante la utilización clínica (56, 112 ó 150 mg/Kg/día). No se observó una mayor frecuencia de malformaciones congénitas¹. Aunque en dos estudios en ratas se detectó un incremento en la incidencia de anomalías fetales tras la administración oral de dosis elevadas (32, 56 ó 112 mg/Kg/día), entre las que se incluyeron defectos cardiovasculares y esqueléticos².

La información relativa a escitalopram es escasa, por lo que haremos referencia a citalopram y otros ISRS como fluoxetina o paroxetina. Citalopram no parece haber producido malformaciones congénitas en animales, pero apenas se dispone de datos publicados sobre su posible teratogenia^{4,5}. En cuanto a fluoxetina y paroxetina, se han ensayado en ratas y a dosis elevadas no encontrándose efectos teratogénicos sobre las crías^{2,5,6,7-9}. Dos estudios epidemiológicos con fluoxetina, de 98 y 59 pacientes, no encontraron mayor frecuencia de la esperanza de anomalías congénitas en los niños de mujeres embarazadas que habían tomado fluoxetina durante el embarazo^{10,11}. El seguimiento prospectivo de 400 casos relacionados con el uso de fluoxetina en la gestación no sugieren que se trate de un potente teratógeno, pero la experiencia es insuficiente para determinar su total inocuidad. Un estudio caso-control en 128 embarazadas expuestas a fluoxetina durante el primer trimestre no mostró asociación con un riesgo incrementado de malformaciones mayores, aunque se produjo mayor proporción de abortos¹². Fluoxetina es uno de los antidepresivos recomendados durante el embarazo¹³.

Un análisis prospectivo de 969 gestantes en tratamiento con antidepresivos durante el principio del embarazo, de las cuáles 531 tomaban ISRS y en 375 casos la exposición fue a citalopram, no muestra ningún incremento en la incidencia de anomalías congénitas, por lo que su uso no parece implicar un riesgo significativo para el feto¹⁴. Un estudio de cohorte prospectivo ha evaluado la exposición fetal durante el embarazo a varios ISRS (sertralina, paroxetina, fluvoxamina) en 267 gestantes. De los resultados se deduce que su uso no implica mayor riesgo teratógeno dado que la proporción de anomalías observada fue similar al grupo control (4% vs 3.8% de los nacidos vivos)¹⁵. Estudios más recientes también han puesto de manifiesto que no aumenta la incidencia de anomalías con la utilización de estos antidepresivos (incluido citalopram) en el embarazo¹⁶⁻¹⁸.

Por último, mencionar que la exposición a este tipo de antidepresivos durante el embarazo, especialmente al final del mismo, puede generar síntomas serotoninérgicos en el recién nacido, habiéndose demostrado un aumento significativo hasta 4 veces mayor de estos síntomas durante los primeros cuatro días de vida respecto a los controles¹⁹.

Escitalopram y citalopram se encuentran clasificados en el **categoría C** de riesgo fetal, mientras que paroxetina y fluoxetina se incluyen en la **B** según la FDA^{3,20,21}. En general, sería aconsejable sopesar la relación beneficio/riesgo y reservar el uso de citalopram o escitalopram en embarazadas que lo precisen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esertia®. Ficha técnica de producto. Laboratorios Almirall. Barcelona, 2003.
2. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
3. Physicians' Desk Reference. 57th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2003.
4. Panorama Actual del Medicamento 1996; 20 (190): 55-58.
5. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
6. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Maryland, 1992.
7. Byrd RA, Brophy GT, Markham JK. Developmental toxicology studies of fluoxetine hydrochloride (l) administered orally to rats and rabbits. *Teratology* 1989; 39:444.
8. Hoyt JA, Byrd RA, Brophy GT et al. A reproduction study of fluoxetine hydrochloride (l) administered in the diet to rats. *Teratology* 1989; 39:459.
9. Baldwin, J A , Davidson, E.J y cols. The reproductive toxicology of paroxetine. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:37-39.
10. Pastuszak A, Schick B, Zuber C et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993; 269: 2246-2248.
11. Goldstein DJ, Marvel DE. Psychotropic medications during pregnancy: Risk to the fetus. *JAMA* 1993; 270: 2177.
12. Lee A, Donaldson S. Psychiatric and neurological disorders: Part I. Drug use in pregnancy. *Continuing Education. The Pharmaceutical Journal* 1995; 254:87-90.
13. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
14. Ericson A. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:503-8.
15. Nathalie A, Kulin M, Pastuszak A, Koren G. The new selective serotonin reuptake inhibitors. Are they safe in pregnancy?. *The Motherisk Newsletter* 1998; 8:1. <http://www.motherisk.org/drugs>.
16. Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001; 90:288-91.
17. Ericson A, Kallen B, Wiholm B. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:503-8.
18. Doehaerd S. Neuropsychiatric drugs during pregnancy. *Rev Med Brux* 2001; 22:A264-6.
19. Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:720-6.
20. Escitalopram / Citalopram. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 122. Englewood, Colorado (ed. exp. 12/04).
21. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*, 6^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.

ESPIRONOLACTONA

Espironolactona es un diurético ahorrador de potasio con estructura esteroide similar a la de la hormona adrenocortical^{1,2}. No hay informes que lo relacionen con defectos congénitos². Algunos autores han comentado la posible contraindicación de espironolactona durante el embarazo basándose en su conocido efecto antiandrogénico en humanos y en la feminización observada en fetos masculinos de ratas²⁻⁴. Otros investigadores consideran a los diuréticos en general contraindicados en el embarazo, excepto para pacientes con patología cardiovascular, debido a que no previenen o alteran el curso de la toxemia y a que pueden disminuir la perfusión placentaria^{2,3,5}. En alguna fuente bibliográfica se indica que el fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo cuando los beneficios superen los potenciales riesgos para el feto y que puede estar indicada (aunque no se recomienda su uso) cuando existe edema cuyo origen es una patología cardiovascular y no cuando es el resultado de hipervolemia o de restricción del retorno venoso por útero expandido⁵. En otra fuente se especifica que espironolactona puede atravesar la barrera placentaria pero que sin embargo no se han descrito problemas en humanos⁶.

En un estudio de vigilancia que englobó a 229.101 embarazos realizado entre 1985 y 1992, 31 neonatos fueron expuestos a espironolactona durante el primer trimestre. Se observaron dos defectos mayores (esperado uno) uno de los cuales fue paladar hendido (no esperado). No se observaron anomalías en otras categorías de defectos para los cuales hubo datos específicos disponibles (cardiovasculares, espina bifida, polidactilia, reducción de miembros e hipospadias)².

Espironolactona está clasificado con la **categoría D** de riesgo fetal de la FDA^{2,3,7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
2. Briggs GG; Freeman RK; Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2002.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed Einsa. Madrid 1991.
5. American Society of Hospital Pharmacy. AHFS Drug information. USA 2002.
6. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2^a ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.
7. Spironolactone. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX(R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 106. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (edition expires 12/2000).

ESTRADIOL / NORETISTERONA

Este compuesto, como otros anticonceptivos, es una asociación de un progestágeno sintético (noretisterona) y un estrógeno (estradiol)¹⁻³. Las siglas VACTERL (vertebral, anal, cardíaca, traqueal, esofágica, renal y de los miembros) se han utilizado para describir las malformaciones fetales producidas por anticonceptivos orales, aunque dichas anomalías sólo ocurrirían en el 0.07-0.1% de los embarazos expuestos a estos fármacos⁴. Datos actuales no indican asociación entre el uso inadvertido de anticonceptivos orales al principio del embarazo y efectos teratogénos^{5,6}. Algunos autores afirman que el riesgo de malformaciones no genitales en el feto después de la exposición a estos agentes es pequeño, si es que existe en realidad³. Aunque tras producirse aborto espontáneo se han encontrado casos de cariotipos anómalos en los fetos analizados, no se ha podido demostrar un riesgo incrementado por el uso de anticonceptivos orales⁶. Un estudio encontró asociación entre la exposición a estrógenos y malformaciones cardiovasculares, oculares, auditivas y síndrome de Down⁷; sin embargo, el análisis de 103 embarazadas que dieron a luz niños con síndrome de Down no estimó un aumento del riesgo derivado del uso de estos fármacos⁶.

En cambio, el efecto de estrógenos y progestágenos sintéticos en el desarrollo de órganos sexuales está bien establecido: por ejemplo, la incidencia de masculinización en fetos hembra expuestos a progestágenos sintéticos se ha estimado en un 0.3%, aunque sería necesaria una exposición superior a 8 semanas para que se manifestase dado que el sistema reproductor se desarrolla entre las semanas 5 y 10 tras la concepción^{3,4,7-9}. Por otra parte, el feto es más vulnerable durante el periodo embrionario (días 18 a 60 post-concepcionales que corresponden aproximadamente a la 3-8 semana de gestación), de manera que en las etapas previas se aplica la ley del todo o nada: la exposición a un agente teratígeno se cree que afecta a todas las células resultando un embrión intacto o provocando un aborto espontáneo¹⁰⁻¹².

No obstante, parece improbable que el riesgo de malformaciones fetales importantes después de la exposición durante el primer trimestre de embarazo difiera no más que un pequeño porcentaje del riesgo en los fetos no expuestos a estos agentes, asignándole un valor inferior al 5%^{8,13-15}. Los resultados de un reciente estudio de casos y controles sobre el efecto de la exposición prenatal a cada tipo de hormona sexual no apoyan la hipótesis de un aumento en el riesgo de malformaciones genitales y no genitales¹⁶.

A pesar de todo ello, los anticonceptivos orales están clasificados en la categoría de **riesgo X** según la FDA, y por lo tanto, están contraindicados en el embarazo^{3,4,8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. Londres, 1999.
2. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris, 1997.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
5. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2001.
6. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th Ed. The Johns Hopkins University Press. Maryland, 1992.
7. Briggs GG. Drugs in pregnancy and lactation. In: Koda-Kimble MA, Young LY. Applied Therapeutics: The clinical use of drugs. 5th Ed. Applied Therapeutics Inc. Vancouver, 1992.
8. Oral contraceptive, combination. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 111. Englewood, Colorado (ed. exp.12/01).
9. Fármacos en el embarazo. Cap. 249. Embarazo y parto normales. Sec. 18. Ginecología y obstetricia. Manual Merck, 10^a ed., edición del centenario. Harcourt. USA, 1999.
10. Lee A, Schofield S. Drug use in pregnancy: (1) General principles. Continuing Education. The Pharmaceutical Journal 1994; 253: 27-30.
11. McQueen KD. Drugs in pregnancy and lactation. In: Herfindal ET, Gourley DR, Lloyd Hart L. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 5th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1992.
12. D'Arcy PF, Griffin JP. Iatrogenic Disease, 3th Ed. Oxford Medical Publication. Oxford 1986.
13. Davies DM. Textbook of Adverse Drug Reactions. 4th Ed. Oxford University Press. Oxford, 1991.
14. Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. Obstet Gynecol 1990; 76: 552-557.
15. Savolainen E, Saksela E, Saxen L. Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 521-524.
16. Martínez Frías ML, Rodríguez Pinilla E, Bermejo E, Prieto L. Prenatal exposure to sex hormones: a case-control study. Teratology 1999; 57:8-12.

ESTREPTOQUINASA

No existe información que relacione el uso de de estreptoquinasa y defectos congénitos. Una mínima cantidad cruza la barrera placentaria por lo que es poco probable que ejerza un efecto fibrinolítico sobre el feto. Por el contrario, sí atraviesan la barrera placenta los anticuerpos-estreptoquinasa. Esta sensibilización pasiva tendría efecto clínico sólo si el neonato necesitara de la terapia con estreptoquinasa¹.

Se han tratado pacientes con estreptoquinasa durante el primer y segundo mes de embarazo, no detectándose posteriormente complicaciones en el feto^{1,6}. La utilización de este fármaco en casos de tromboflebitis durante el primer mes de embarazo no causó efectos adversos en niños nacidos a término, si bien la terapia se asoció a hemorragia materna incluyendo aborto espontáneo y escaso sangrado vaginal, especialmente cuando se administraba poco antes del parto¹. Está contraindicada durante las 18 primeras semanas de embarazo ya que el tratamiento puede provocar separación prematura de la placenta^{7,8}.

El laboratorio fabricante no recomienda su uso en pacientes embarazadas debido a que la seguridad y efectividad no han sido del todo establecidas⁸. Debería ser administrada únicamente si es claramente necesario.

Estreptoquinasa está clasificada como factor de **riesgo C** según la FDA^{1,8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 40 Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1994.
2. Martindale, The Drug Complete Reference. 32ª Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
3. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda 1999.
4. Streptokinase. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 103. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (1st quarter 2000).



ETAMBUTOL

Etambutol atraviesa la placenta alcanzando concentraciones en tejido fetal de hasta un 74,5% de las concentraciones séricas maternas¹⁻⁴.

En estudios en ratones a dosis elevadas se ha observado que provoca una baja incidencia de paladar hendido, exencefalía y anomalías menores en la columna vertebral, mientras que en conejos se ha observado reducción de extremidades, paladar hendido y labio leporino^{1,2,4}. No obstante, dichos efectos no se han producido en estudios controlados, ni en la experiencia clínica en general²⁻⁶.

En una revisión de casos publicados que incluye 638 gestaciones, de las cuales 320 fueron mujeres tratadas con etambutol en los primeros tres meses, no se ha comunicado un incremento en la frecuencia de anomalías congénitas⁷. Los resultados de 42 embarazos con terapia antituberculosa mostraron las anomalías menores dentro de la frecuencia esperada⁴. Asimismo, en el análisis de 6 fetos tras el aborto a las 5-12 semanas de gestación no se observó ninguna malformación⁴. En general, la literatura apoya la seguridad de etambutol asociado a isoniazida y rifampicina durante el embarazo. Etambutol se encuentra clasificado en la **categoría B** de la FDA en cuanto a riesgo teratogénico^{4, 8-10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI 2004. Thomson Micromedex, 2004.
2. Martindale, The Complete Drug Reference. 34th Ed. The Pharmaceutical Press. London 2005.
3. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information. Bethesda, 2006.
4. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
5. Dukes MNG. Meyler's Side Effects of Drugs. 13 ed. Elsevier, Amsterdam, 1996.
6. Koda-Kimble MA, Young LL Y, Kradjan WA et al. Applied Therapeutics. The clinical use of drugs. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, Pennsylvania, 2005.
7. Snider E, Layde PM, Johnson MW. Treatment of tuberculosis during pregnancy. Am Rev Respir Dis, 1980; 122: 65-79.
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed Einsa. Madrid 1991.
9. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
10. Ethambutol. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).



ETANERCEPT

Etanercept es un inhibidor competitivo de la unión del factor de necrosis tumoral (FNT) a sus receptores de superficie celular. Está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa cuando la respuesta a fármacos anti-reumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato ha sido insuficiente o está contraindicado¹.

Los estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis 60-100 veces superior a la recomendada en humanos no revelaron daño fetal^{2,3}. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad y carcinogenicidad con etanercept, pero no fueron mutagénicos en los test in vivo o *in vitro*².

Recientemente se ha publicado un estudio de 175 pacientes con artritis reumatoide, en el cual se identificaron 15 pacientes embarazadas que estaban en tratamiento con etanercept para el tratamiento de la enfermedad autoinmune^{4,5}. Los resultados incluyeron 6 partos a término, no identificándose ningún caso de anomalía congénita. Otras 2 pacientes abortaron (de ellas, un caso de interrupción voluntaria del embarazo), mientras que otras 4 pacientes todavía no habían dado a luz en el momento de la publicación. El resultado de las 3 restantes no fue informado.

En la actualidad, no hay evidencia que relacione a los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa con embriotoxicidad, teratogenicidad o pérdida de peso⁶. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad peri y post-natal de etanercept ni de sus efectos en la fertilidad ni desarrollo general de la reproducción. Etanercept ha sido clasificado por el laboratorio fabricante como **categoría B** de riesgo fetal según clasificación de la FDA^{2,5}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2004.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
3. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
4. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. J Rheumatol.2003 Feb;24:1-6.
5. Etanercept. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 121. Greenwood Village, Colorado (ed. exp. 09/04).
6. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumor necrosis factor-alpha antagonists. Drug Safety. 2004 Jan; 27(5):307-24.

ETINILESTRADIOL / GESTODENO

Este compuesto, como otros anticonceptivos, es una asociación de un progestágeno sintético (gestodeno) y un estrógeno semisintético (etinilestradiol)^{1,2}. El acrónimo VACTERL (vertebral, anal, cardíaca, traqueal, esofágica, renal y de los miembros) se han utilizado para describir las malformaciones fetales producidas por anticonceptivos orales, aunque dichas anomalías sólo ocurrirían en el 0.07-0.1% de los embarazos expuestos a estos fármacos^{3,4}. El uso de este acrónimo probablemente debería ser abandonado debido a la gran variedad de malformaciones descritas³. Datos actuales no indican asociación entre el uso inadvertido de anticonceptivos orales al principio del embarazo y efectos teratogénos⁵⁻⁷. Extensos estudios epidemiológicos revelan que no existe un mayor riesgo de malformaciones en niños de madres que tomaban anticonceptivos orales antes del embarazo^{3,7}.

Algunos autores afirman que el riesgo de malformaciones no genitales en el feto después de la exposición a estos agentes es pequeño, si es que existe en realidad³. Aunque tras producirse aborto espontáneo se han encontrado casos de cariotipos anómalos en los fetos analizados, no se ha podido demostrar un riesgo incrementado por el uso de anticonceptivos orales⁶. En un estudio se monitorizó, en 614 embarazadas, el efecto de la exposición a estrógenos en los fetos, encontrándose un aumento en la frecuencia de malformaciones cardiovasculares, oculares, auditivas y síndrome de Down, sin embargo, tras la reevaluación de estos datos se vio que no había asociación entre estrógenos y malformaciones cardiovasculares³. Por otro lado, el análisis de 103 embarazadas que dieron a luz niños con síndrome de Down no estimó un aumento del riesgo derivado del uso de estos fármacos⁶.

El efecto de estrógenos y progestágenos sintéticos en el desarrollo de órganos sexuales está bien establecido: por ejemplo, la incidencia de masculinización en fetos hembra expuestos a progestágenos sintéticos se ha estimado en un 0.3%, aunque sería necesaria una exposición superior a 8 semanas para que se manifestase dado que el sistema reproductor se desarrolla entre las semanas 5 y 10 tras la concepción^{3,4,7,8}. Por otra parte, el feto es más vulnerable durante el periodo embrionario (días 18 a 60 post-concepcionales que corresponden aproximadamente a la 3-8 semana de gestación), de manera que en las etapas previas se aplica la ley del todo o nada: la exposición a un agente teratogénico se cree que afecta a todas las células resultando un embrión intacto o provocando un aborto espontáneo^{9,10}. Un niño genéticamente varón, nació con genitales femeninos completos, posiblemente relacionado con el consumo de anticonceptivos orales (0,5 a 1 mg de noretindrona y 0,035 mg de etinilestradiol) 18 meses antes de la concepción y durante 6 meses del embarazo. El niño murió a los 3,5 meses de nacer debido a las múltiples malformaciones⁷.

No obstante, parece improbable que el riesgo de malformaciones fetales importantes después de la exposición durante el primer trimestre de embarazo difiera no más que un pequeño porcentaje del riesgo en los fetos no expuestos a estos agentes, asignándole un valor inferior al 5%^{7,12-14}. Los resultados de un reciente estudio de casos y controles sobre el efecto de la exposición prenatal a cada tipo de hormona sexual no apoyan la hipótesis de un aumento en el riesgo de malformaciones genitales y no genitales¹⁵.

Los anticonceptivos orales están clasificados en la categoría de **riesgo X** según la FDA, y por lo tanto, están contraindicados en el embarazo^{3,4,7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2002
2. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. Londres, 1999.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 4th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
5. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2002.
6. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th Ed. The Johns Hopkins University Press. Maryland, 1992.
7. Oral contraceptive, combination. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 116. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/03).
8. Fármacos en el embarazo. Cap. 249. Embarazo y parto normales. Sec. 18. Ginecología y obstetricia. Manual Merck, 10^a ed., edición del centenario. Harcourt. USA, 1999.
9. Lee A, Schofield S. Drug use in pregnancy: (1) General principles. Continuing Education. The Pharmaceutical Journal 1994; 253: 27-30.
10. McQueen KD. Drugs in pregnancy and lactation. In: Herfindal ET, Gourley DR, Lloyd Hart L. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 5th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1992.
11. D'Arcy PF, Griffin JP. Iatrogenic Disease, 3th Ed. Oxford Medical Publication. Oxford 1986.
12. Davies DM. Textbook of Adverse Drug Reactions. 4th Ed. Oxford University Press. Oxford, 1991.
13. Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 552-557.
14. Savolainen E, Saksela E, Saxen L. Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 521-524.
15. Martínez Frías ML, Rodríguez Pinilla E, Bermejo E, Prieto L. Prenatal exposure to sex hormones: a case-control study. *Teratology* 1999; 57:8-12.

ETINILESTRADIOL / LEVONORGESTREL

Este compuesto, como otros anticonceptivos, es una asociación de un progestágeno sintético (levonorgestrel) y un estrógeno (etinilestradiol)¹⁻³. No se han encontrado casos de anomalías en niños concebidos durante el tratamiento con implantes de levonorgestrel⁴. La mayor parte de información se refiere a la asociación de ambos compuestos, por lo que nos referiremos a los contraceptivos en general.

Las siglas VACTERL (vertebral, anal, cardíaca, traqueal, esofágica, renal y de los miembros) se han utilizado para describir las malformaciones fetales producidas por anticonceptivos orales, aunque dichas anomalías sólo ocurrirían en el 0.07-0.1% de los embarazos expuestos a estos fármacos⁵. Datos actuales no indican asociación entre el uso inadvertido de anticonceptivos orales al principio del embarazo y efectos teratógenos^{6,7}. Algunos autores afirman que el riesgo de malformaciones no genitales en el feto después de la exposición a estos agentes es pequeño, si es que existe en realidad³. Aunque tras producirse aborto espontáneo se han encontrado casos de cariotipos anómalos en los fetos analizados, no se ha podido demostrar un riesgo incrementado por el uso de anticonceptivos orales⁷. Un estudio encontró asociación entre la exposición a estrógenos y malformaciones cardiovasculares, oculares, auditivas y síndrome de Down⁸; sin embargo, el análisis de 103 embarazos que dieron a luz niños con síndrome de Down no estimó un aumento del riesgo derivado del uso de estos fármacos⁷.

En cambio, el efecto de estrógenos y progestágenos sintéticos en el desarrollo de órganos sexuales está bien establecido: por ejemplo, la incidencia de masculinización en fetos hembra expuestos a progestágenos sintéticos se ha estimado en un 0.3%, aunque sería necesaria una exposición superior a 8 semanas para que se manifestase dado que el sistema reproductor se desarrolla entre las semanas 5 y 10 tras la concepción^{3,5,8-10}. Por otra parte, el feto es más vulnerable durante el periodo embrionario (días 18 a 60 post-concepcionales que corresponden aproximadamente a la 3-8 semana de gestación), de manera que en las etapas previas se aplica la ley del todo o nada: la exposición a un agente teratógeno se cree que afecta a todas las células resultando un embrión intacto o provocando un aborto espontáneo¹¹⁻¹³.

No obstante, parece improbable que el riesgo de malformaciones fetales importantes después de la exposición durante el primer trimestre de embarazo difiera no más que un pequeño porcentaje del riesgo en los fetos no expuestos a estos agentes, asignándole un valor inferior al 5%^{9,14-16}. Así, el análisis de 3.002 niños con malformaciones cuyas madres tomaban anticonceptivos mostró que el tipo de anomalías eran similares entre las usuarias y no usuarias de contraceptivos⁹. Los resultados de un reciente estudio de casos y controles sobre el efecto de la exposición prenatal a cada tipo de hormona sexual no apoyan la hipótesis de un aumento en el riesgo de malformaciones genitales y no genitales¹⁷.

A pesar de todo ello, los anticonceptivos orales están clasificados en la categoría de **riesgo X** según la FDA, y por lo tanto, están contraindicados en el embarazo^{3,4,5,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. Londres, 1999.
2. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris, 1997.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
4. Levonorgestrel. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 113. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/02).
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
6. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2002.
7. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th Ed. The Johns Hopkins University Press. Maryland, 1992.
8. Briggs GG. Drugs in pregnancy and lactation. In: Koda-Kimble MA, Young LY. Applied Therapeutics: The clinical use of drugs. 5th Ed. Applied Therapeutics Inc. Vancouver, 1992.
9. Oral contraceptive, combination. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 113. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/02).
10. Fármacos en el embarazo. Cap. 249. Embarazo y parto normales. Sec. 18. Ginecología y obstetricia. Manual Merck, 10^a ed., edición del centenario. Harcourt. USA, 1999.
11. Lee A, Schofield S. Drug use in pregnancy: (1) General principles. Continuing Education. The Pharmaceutical Journal 1994; 253: 27-30.
12. McQueen KD. Drugs in pregnancy and lactation. In: Herfindal ET, Gourley DR, Lloyd Hart L. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 5th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1992.
13. D'Arcy PF, Griffin JP. Iatrogenic Disease, 3th Ed. Oxford Medical Publication. Oxford 1986.
14. Davies DM. Textbook of Adverse Drug Reactions. 4th Ed. Oxford University Press. Oxford, 1991.
15. Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. Obstet Gynecol 1990; 76: 552-557.
16. Savolainen E, Saksela E, Saxen L. Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 521-524.
17. Martínez Frías ML, Rodríguez Pinilla E, Bermejo E, Prieto L. Prenatal exposure to sex hormones: a case-control study. Teratology 1999; 57:8-12.

FENITOÍNA

La fenitoína es un derivado hidantoínico utilizado como antiepiléptico y antiaritmico¹⁻⁴. Algunos estudios en animales analizan la posible relación de la capacidad de los antiepilépticos de producir bradiarritmias e hipoxia seguida de reoxigenación en el embrión, con la aparición de diversos tipos de anomalías (defectos en los miembros, retraso en el crecimiento), observándose que la fenitoína se encuentra entre los de mayor potencial. Así, dichas alteraciones podrían afectar a la región orofacial causando el paladar hendido descrito con fenitoína⁵.

Las pacientes tratadas con este fármaco durante la gestación están sujetas a un riesgo entre dos y tres veces superior de aparición de malformaciones congénitas en sus hijos, que la población general^{1,6}. Sin embargo, es difícil diferenciar si estos efectos son debidos al fármaco o bien a la propia enfermedad, a factores genéticos predisponentes o a la combinación de todos ellos^{1,7}. La incidencia de malformaciones mayores se encuentra alrededor de un 3% por encima de la población general, mientras que las menores aparecen con una incidencia superior en un 10%^{7,8}.

Se ha registrado un cierto aumento en la incidencia de efectos teratógenos como labio leporino, paladar hendido o anomalías cardíacas con fenitoína y otros antiepilépticos¹. Asimismo, el patrón de malformaciones conocido como síndrome fetal hidantoínico (SFH) se produce en un 10-30% de embarazos y consiste en osificaciones anormales o hipoplasia de falanges y uñas junto con anomalías craneofaciales, microcefalia, deficiencia mental, retraso en el crecimiento y defectos cardíacos^{1,4,7,9,10}. No obstante, la relación causa-efecto no ha sido completamente establecida¹. También han habido casos aislados de enfermedades malignas, incluyendo neuroblastoma, en niños de madres tratadas con fenitoína. Estudios retrospectivos han registrado un aumento exponencial de los efectos teratógenos con la administración conjunta de antiepilépticos¹.

Algunos autores consideran el déficit de ácido fólico, frecuentemente asociado al tratamiento con fenitoína, una de las probables causas favorecedoras de los efectos teratógenos, aunque no existe unanimidad al haber estudios realizados con suplementos de ácido fólico sin mejorar el grado de malformaciones congénitas^{6,7,9}. En un estudio se ha demostrado una relación entre el SFH y niveles bajos de la enzima epóxido hidrolasa que usualmente elimina los metabolitos oxidativos (entre los que se encuentra un metabolito procedente de la fenitoína). Los estudios preliminares sugieren como posibilidad para reconocer en el feto el riesgo de padecer el síndrome, medir la actividad de esta enzima mediante amniocentesis^{9,10}.

En un meta-análisis que ha evaluado los resultados de estudios prospectivos europeos incluyendo 1221 niños expuestos a antiepilépticos durante la gestación, se ha observado un incremento en el riesgo de malformaciones mayores (riesgo relativo 2.3; 95% IC: 1.2-4.7), aunque demostrándose una asociación directa en el caso de ácido valproico y carbamazepina¹¹. En un estudio retrospectivo de 151 embarazos se detectó un 5.3% de anomalías congénitas comparado con el 1.5% en el grupo control (95% IC 2.3-10.3). El tratamiento materno con fenitoína se relacionó de forma significativa con malformaciones ($p=0.04$)¹².

Otro estudio realizado entre 1990 y 1996 en gestantes utilizando un sistema específico de vigilancia, la base de datos internacional Malformations and Drug Exposure (MADRE) evaluó 8.005 casos de niños con malformaciones, de los que 299 habían estado expuestos a antiepilépticos durante el primer trimestre (24 corresponden a monoterapia con fenitoína). Se asociaron diversas malformaciones con algunos de los antiepilépticos, pero no se señala en concreto con fenitoína. Se concluye que, usando el sistema MADRE se confirman los efectos teratógenos ya conocidos de los antiepilépticos¹³.

Una reciente publicación muestra los resultados de un estudio de cohortes realizado entre gestantes tratadas con algún antiepiléptico, con epilepsia pero no tratadas y un grupo control (no epilépticas). La frecuencia combinada de embriopatía fue mayor en los 223 neonatos expuestos a un antiepiléptico que en los 508 controles: 20.6 vs 8.5% (OR 2.8; 95% IC, 1.1-9.7); también en los 93 expuestos a dos o más antiepilépticos: 28.0 vs 8.5% (OR 4.2; 95% IC, 1.1-5.1). No hubo diferencias significativas entre las gestantes epilépticas que no

tomaron ningún antiepiléptico y el grupo control. La incidencia de malformaciones mayores entre las gestantes que tomaban fenitoína (n=87) fue del 3.4% (OR 1.9; 95% IC 0.3-9.2) y la de las anomalías descritas fue: microcefalia 1.1%, retraso del crecimiento 2.3%, hipoplasia facial 13.2%, hipoplasia digital 12.2%. La mayoría de malformaciones coinciden con las descritas en niños no expuestos, sin embargo dos son las más comunes observadas en los sí expuestos: hipoplasia de uñas con endurecimiento de articulaciones (relacionada con fenitoína asociada o no a fenobarbital) y espina bifida lumbosacra (más relacionada con carbamazepina o ácido valproico). Los autores concluyen que existe correlación entre la exposición en útero a antiepilépticos y la embriopatía observada en los recién nacidos, independientemente de la enfermedad subyacente de la madre¹⁴.

En el registro Australiano del uso de antiepilépticos durante el embarazo la incidencia de defectos congénitos asociados al uso de fenitoína durante el primer trimestre de embarazo fue de 10.5%. No existiendo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo expuesto a fenitoína y el grupo de mujeres epilépticas que no estuvieron expuestas a fenitoína durante el primer trimestre (4.3% p=0.58). El registro consta de 292 mujeres epilépticas, 19 de las cuales usaron fenitoína. Los defectos congénitos que aparecieron fueron defectos en el sistema nervioso central, malformaciones en el tracto urinario, deformaciones cardíacas y deformaciones en el desarrollo craneal y esquelético. Sin embargo, el bajo número de la muestra no es suficiente para establecer la existencia o no de diferencias¹⁵.

Por otro lado, estudios realizados en animales sugieren una relación dosis dependiente entre el uso de fenitoína y la aparición de efectos teratógenos, por lo que se recomienda la monitorización de los niveles de fármaco manteniendo estos en el límite inferior del intervalo terapéutico^{4,6,7,9}. Se encuentra clasificado en la **categoría D** según la FDA y **D** de la ADEC^{9,15}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 2004.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 33th Ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2002.
3. Flórez J. Farmacología humana. Masson S.A. 4^a Ed. Barcelona; 2002.
4. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
5. Azarbayjani F, Danielson BR. Phenutoin-induced cleft palate: evidence for embryonic cardiac bradyarrhythmia due to inhibition of delayed rectifier K⁺ channels resulting in hypoxia-reoxygenation damage. *Teratology* 2001; 63: 152-60.
6. Lewis DP, van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ. Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I: antiepileptic drugs, contraceptives, smoking and folate. *Ann Pharmacother* 1998; 32:802-17.
7. Speight TM, Holford HG, editores. *Avery's Drug Treatment*. 4th ed. Auckland: Adis International; 1997.
8. Fröscher W. Teratogenic effects of anti-epileptic drugs. *Drugs of Today* 1989; 25:563-7.
9. Briggs GG; Freeman RK; Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 5^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
10. Buehler BA, Delimont D, Van Waes M et cols. Prenatal prediction of risk of feal hydantoin syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322:1567-72.
11. Samren EB, van Duijn CM, Koch S et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:981-90.
12. Sabers A et al. Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 164-70.
13. Arpino C, Brescianini S, Robert E, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia*. 200 Nov; 41 (11) : 1436-43.
14. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*. 2001 Apr 12; 344 (15): 1132-8.
15. Vajda F, O'Brien T, Hitchcock A et al. The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neuroscience* 2003; 10: 543-549.
16. Phenytoin. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX(R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol.122. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (edition expires 12/2004).

FENOBARBITAL

Todos los fármacos antiepilépticos convencionales (fenitoína, ác. Valproico, carbamazepina y fenobarbital) están asociados con un aumento en el riesgo de anomalías mayores y menores, retraso en el crecimiento e hipoplasia facial y digital, en niños expuestos a estos fármacos en útero. En consecuencia todos pertenecen a las categorías C y D de la FDA. Las mujeres epilépticas en edad reproductiva deben estar controladas con la menor dosis de fármaco antiepiléptico, y si es posible con monoterapia. La politerapia aumenta dicho riesgo¹. Los hijos de madres epilépticas tratadas con anticonvulsivantes tienen mayor probabilidad de adquirir una malformación congénita que los de madres epilépticas sin tratar^{2,3}. No obstante, en casos graves, se recomienda no discontinuar la administración de fármacos antiepilépticos, ya que los riesgos asociados al tratamiento suelen ser menores que los derivados de precipitarse el status epilepticus (hipoxia y trauma asociado, pudiendo llegar a muerte fetal)². El objetivo principal es controlar las convulsiones en régimen de monoterapia, y si esto no es posible, reducir el número de antiepilépticos¹.

Con el uso de fenobarbital no se ha observado un fenotipo como el que aparece con la fenitoína en el síndrome fetal hidantoinico, aunque aparecen algunas de las malformaciones menores comunes ocasionalmente⁴⁻⁶. Así, fenobarbital se ha asociado a malformaciones cardíacas, labio hendido y microcefalia entre otras anomalías^{7,8}. El riesgo parece ser de 2 a 3 veces mayor que para la población normal, aunque continúa la controversia de su relación con la enfermedad de la madre⁷, ya que no está establecido si las anomalías en la descendencia son provocadas por la propia epilepsia o por los fármacos. Un estudio ha aportado información al respecto. Se incluyeron 128.049 mujeres en el momento del parto para clasificar los niños en tres grupos: a) expuestos a antiepilépticos, b) no expuestos con un historial de convulsiones de la madre y c) no expuestos sin antecedentes de convulsiones de la madre (grupo control). La frecuencia combinada de embriopatías fue mayor en 223 niños expuestos a un antiepiléptico que en los 508 niños control (20,6% vs 8,5%; odds ratio de 2,8; IC 95% entre 1,1-9,7). De este grupo de madres que se trataron con un antiepiléptico: 87 de ellas tomaron fenitoína, 64 fenobarbital, 58 carbamazepina, 6 ác. Valproico, 6 clonazepam, 1 diazepam y 1 lorazepam. La frecuencia de anomalías registradas aumentó en los 87 niños expuestos únicamente a fenitoína y en los 64 expuestos sólo a fenobarbital, comparados con el grupo control. La frecuencia fue mayor también en 93 niños expuestos a dos o más antiepilépticos que en el grupo control (28,0% vs 8,5%; odds ratio de 4,2; IC 95% entre 1,1-5,1). Los 98 niños no expuestos cuyas madres tenían un historial de convulsiones no mostraron una mayor frecuencia de anomalías que el grupo control. La malformación identificada con fenobarbital fue: Tetralogía de Fallot, Hendidura unilateral del labio, hipoplasia de la válvula mitral. Tras los resultados se concluye que existe un patrón característico de anomalías en los niños asociado al uso de antiepilépticos durante el embarazo más que por la propia epilepsia⁹.

Sin embargo también hay estudios en los que el uso de fenobarbital no está relacionado con anomalías congénitas. En un ensayo con 1.415 mujeres que recibieron fenobarbital en el primer trimestre del embarazo, no se encontró relación estadísticamente significativa con la aparición de malformaciones tanto menores como mayores⁴. Otras referencias tampoco asocian el uso de fenobarbital con anomalías congénitas¹⁰. Tras analizar las radiografías de los pies de 63 niños expuestos in utero a fenitoína, a fenobarbital y a ambos, con respecto a 56 niños no expuestos; apenas se detectaron anomalías en las falanges y metatarsianos de los pies, en el grupo de niños expuestos. Por tanto la presencia de epifisis cónicas o de hipoplasia en las falanges de los dedos de los pies no se puede considerar como una característica diferencial de la capacidad teratógena de fenobarbital¹¹.

Se ha observado una pequeña relación entre fenobarbital y síndrome de Down, aunque la significación es desconocida^{5,12}. También se ha encontrado que puede producir depresión respiratoria fetal, hipotensión materna (riesgo de hipoxia fetal) así como defectos en la coagulación fetal que pueden conducir a hemorragias neonatales, lo que se soslaya administrando vitamina K^{13,14}. Un estudio en humanos ha sugerido que la exposición prenatal a barbitúricos puede ir asociada a un incremento de la incidencia de tumores cerebrales^{13,14}.

En cuanto a su efecto sobre la absorción del ácido fólico en la madre, ocurre lo mismo que en el caso de fenitoína, es capaz de inducir deficiencias de estas en la madre, siendo su significación clínica discutida^{4,6}.

Fenobarbital está clasificado en la **categoría D**, según la FDA^{4,13,14}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruno MK, Harden CL. Epilepsy in pregnant women. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4(1): 31-40.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del Medicamento.
3. Polifka. Janine E.. Friedman, JM *Medical genetics: 1.Clinical teratology in the age of genomics. CMAJ Canadian Medical Association Journal.*
4. American Society of Health-System Pharmacists. *American Hospital Formulary Service. Drug Information.* Bethesda, 2004
5. Fröscher W. Teratogenic effects of anti-epileptic drugs. *Drugs of Today* 1989; 25:563-7.
6. Lindhout D, Omtzigt JG. Pregnancy and the risk of teratogenicity. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl. 4): 41-8.
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas.* Madrid, 2004.
8. Speight TM, Holford HG, editores. *Avery's Drug Treatment.* 4th ed. Auckland: Adis International; 1997.
9. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344(15): 1132-8.
10. Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents.* 7th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1992.
11. Bokhari A, Connolly S, Coull BA et al. Effects on foetus from prenatal exposure to anticonvulsants. *Teratology* 2002; 66 (3): 122-6.
12. Martindale, *The Extra Pharmacopoeia.* 33rd Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 2002.
13. Briggs GG; Freeman RK; Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* 6^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
14. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario.* 2^a edición en español. Madrid, 1995.

FLUFENAZINA

Flufenazina es un antipsicótico típico perteneciente al grupo de las fenotiazinas con un grupo estructural de piperazina¹⁻⁴. Los estudios en ratas a dosis de 100 mg/Kg oral no han registrado efectos adversos^{3,5-6}. En ratones los resultados fueron contradictorios, registrándose reducción del peso y la talla fetal, aumento de defectos esqueléticos y dilatación de ventrículos cerebrales a dosis de 1 mg/Kg y/o fenitoína (50 mg/Kg) durante la organogénesis³⁻⁶. Tampoco se han observado tras administración intramuscular a dosis de hasta 25 mg/Kg⁹.

Flufenazina atraviesa la placenta³⁻⁵. No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos^{3,6}. Un estudio retrospectivo incluyendo 244 pacientes recibiendo terapia con flufenazina y 150 controles detectó un 2.7% y un 3.5% de anomalías en los 226 y 143 neonatos de los grupos de tratamiento y control, respectivamente⁶. Se han descrito dos casos de gestantes tratadas en un caso con flufenazina decanoato (intramuscular) y en otro con clorpromazina y flufenazina (IM) a partir de la semana 14 de gestación, mostrando los recién nacidos algunos síntomas extrapiramidales que remitieron con el tratamiento adecuado³. En cambio, otro neonato presentó múltiples anomalías (hipertelorismo ocular, labio y paladar hendido, ano no perforado, hipospadia penoscrotal, fístula rectouretral, pobre osificación del hueso frontal del cráneo) habiendo sido tratada la madre con flufenazina inyectable y doxilamina durante el primer trimestre de gestación³.

El seguimiento de 13 recién nacidos expuestos durante el primer trimestre a flufenazina mostró un caso de malformación mayor, anomalía cardiovascular (de 0.6 esperados)³. Otra mujer con esquizofrenia tratada con flufenazina oral durante la gestación (10 mg/12 h y 5 mg/12 h en el tercer trimestre) tuvo una niña sana en la que aparecieron en las primeras horas vómitos, movimientos coreoatetoides de brazos y piernas y arqueamiento intermitente del cuerpo. Los síntomas fueron mejorando con la terapia adecuada y sólo persistieron la rinorrea y congestión nasal durante 3 meses^{3,7}.

Aunque existen divergencias, la mayor parte de información considera que el uso ocasional y a bajas dosis de fenotiazinas resulta seguro para la madre y el feto^{3,4,8}. El uso de flufenazina especialmente durante el primer trimestre (semanas 6-10) sólo se acepta en caso de no existir alternativas más seguras. En caso necesario se recomienda utilizar agentes de alta potencia, a la menor dosis y el menor tiempo posibles, suspendiendo el tratamiento al menos 5-10 días antes del parto⁴.

Flufenazina se encuentra clasificada en la **categoría C** de riesgo fetal^{3,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Health-System Pharmacists Society. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2002.
2. Martindale The Drug Complete Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5th Ed. Lippincott Williams-Wilkins. Baltimore, 1998.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2002.
5. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th Ed. The Johns Hopkins University Press. Bethesda, 1992.
6. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, Ryals T. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates and nursing infants. South Med J 2001; 94(3):305-22.
7. Nath SP, Miller DA, Muraskas JK. Severe rhinorrhea and respiratory distress in a neonate exposed to fluphenazine hydrochloride prenatally. Ann Pharmacother 1996; 30:35-7.
8. Theis JGW, Koren G. Maternal and Fetal Clinical Pharmacology. Chap. 2. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. 4th Ed. Adis International, Auckland, 1997.
9. Fluphenazine. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 114. Englewood, Colorado (edition expires 12/02).



FLUNARIZINA

Flunarizina es un bloqueante de los canales lentos del calcio perteneciente al grupo de las difenilpiperazinas y derivado de la cinarizina con efecto antihistamínico, antiemético y antivertiginoso¹⁻³.

En estudios realizados en ratas y conejos se ha observado un ligero aumento de las resorciones y disminución del número de fetos nacidos vivos, sin observarse efectos teratogénicos²⁻⁴.

Miyazaki et al. (1982) administraron a ratas y conejos gestantes dosis orales de 30 ó 36 mg/Kg, respectivamente. Se encontraron retrasos en el crecimiento y un incremento en la embrioletalidad en la descendencia de ratas. En ninguna de las especies hubo un incremento de defectos congénitos⁵.

Existe una revisión que hace referencia a que los antagonistas de los canales de calcio pueden tener un efecto beneficioso potencial en fetos con problemas en el desarrollo, ya que éstos incrementan el flujo sanguíneo fetal y mejoran la generación de energía celular a nivel de la barrera placentaria⁶.

No existen estudios en humanos y los resultados experimentales no permiten anticipar la posibilidad de malformaciones congénitas por lo que la evidencia científica no es suficiente ni adecuada para determinar el riesgo fetal³. El uso de flunarizina en el embarazo debe relegarse a casos en que no existan alternativas más seguras^{2,7}.

La cinarizina, fármaco antihistamínico de estructura similar a flunarizina, se clasifica dentro de la **categoría C** de riesgo fetal según la FDA⁸. La meclizina, en la **B**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 34th Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 2005.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.
3. Flunarizine. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex®. Micromedex Inc. Vol. 128. (ed. exp 06/06).
4. Información de Medicamentos (USP 2ª Ed Española). Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
5. Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 7th Ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
6. Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Calcium channel blockers for potential impaired fetal growth. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2) : CD000049.
7. Dictionaire Vidal. Editions du Vidal. Paris, 2005.
8. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7ª Ed. Baltimore, Williams-Wilkins, 2005.

FLUNITRAZEPAM

Flunitrazepam es una benzodiazepina (BZD) de acción prolongada que a diferencia del resto atraviesa lentamente la placenta^{1,2}. Las concentraciones de flunitrazepam en plasma arterial y venoso de cordón umbilical son inferiores a las alcanzadas en la madre, siendo aún menores en fluido amniótico^{1,2}. Estudios en animales utilizando dosis de hasta 100 mg/Kg durante los primeros 7 días y 50 mg/día del 7 al 17 día de gestación mostraron diversas anomalías congénitas (a nivel ventricular, del timo o malformaciones viscerales), aunque otros autores no han observado incremento en la aparición de defectos fetales tras administrar este fármaco³. Aunque no se ha establecido asociación de flunitrazepam con malformaciones en humanos, sí se encuentran descritas con otros fármacos del mismo grupo. Por ello, nos referiremos a las BZD en general.

Las BZD pueden causar daño fetal cuando se administran a la mujer embarazada. En varios estudios se ha relacionado el uso de BZD (clordiazepóxido y diazepam) durante el primer trimestre del embarazo con aumento de la incidencia de anomalías congénitas, principalmente hendidura labial y/o paladar¹⁻⁸. De 1.427 recién nacidos con malformaciones comparados con 3.001 controles, el uso en el primer trimestre de BZD (siendo diazepam el más usual), se asoció con hernia inguinal, defectos cardíacos y estenosis pilórica³. Con todo, el significado exacto de esta relación es difícil de cuantificar, debido al amplio uso de las benzodiazepinas, junto con lo relativamente raro de la aparición de estos efectos y por el hecho de que muchos de estos tratamientos eran de larga duración, por lo que la probabilidad de que el feto expuesto esporádicamente desarrolle algún defecto es desconocida². Así, otros estudios epidemiológicos no han podido confirmar relación entre diazepam y labio y/o paladar hendido^{4,6}. Tampoco se ha observado un riesgo incrementado de malformaciones en un estudio de cohorte prospectivo incluyendo 137 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre frente a un número equivalente de controles⁹.

Los resultados del seguimiento de 272 gestaciones mostraron 15 malformaciones entre los 186 nacidos vivos: 4 defectos cardíacos y 6 casos de hernia inguinal, sugiriéndose una posible relación con las propiedades relajantes musculares de las BZD¹⁰. Otro estudio prospectivo reciente incluyó 460 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre no encontrándose un incremento significativo en las anomalías congénitas respecto al grupo control (3.1% vs 2.6%), aunque se observaron algunos casos más de defectos cardíacos en el grupo expuesto al fármaco¹¹.

En definitiva, mientras no se realicen estudios de suficiente envergadura como para proporcionar resultados más concluyentes, no puede considerarse que la exposición en útero se encuentre asociada con un aumento clínicamente significativo de defectos mayores y en muchos casos se las recomienda para trastornos severos (ansiedad, insomnio)⁶.

Se ha de considerar también, en tratamientos prolongados, la posibilidad de aparición de síndromes de abstinencia y flacidez neonatal en el recién nacido^{2,4,7}. De hecho, se ha detectado en niños de madres que tomaron alprazolam durante el embarazo, un síndrome de abstinencia transitorio similar al que se produce con otras BZD^{12,13}.

Flunitrazepam se encuentra clasificada, al igual que la mayoría de benzodiazepinas, con factor de **riesgo D** en cuanto a teratogenia: evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, aconsejándose evitarlo excepto en situaciones en que el beneficio esperado supere el riesgo^{2,3,14,15}. No obstante, algunas fuentes consideran a las BZD como tratamiento de elección en trastornos de ansiedad e insomnio⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale The Drug Complete Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore, 1998.
3. Saltó A, Franquesa N. Embarazo: tiempo de prudente espera. *El Farmacéutico* 1998; 212:57-84.
4. American Health-System Pharmacists Society. Drug Information. Bethesda, AHSP, 2002.
5. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
6. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
7. Eskes T, Finster M. *Drug Therapy During Pregnancy*. Butterworths. Londres, 1985.
8. Diazepam. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 112. Englewood, Colorado (ed.exp. 06/02).
9. Pastuszak A, Koren G, Milich V et al. Prospective assessment of pregnancy outcome following first-trimester exposure to benzodiazepines. In: Koren G, ed. *Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1994:77-88.
10. Ormond K, Pergament E. Update: Benzodiazepines in pregnancy. *ITIS RISK / Newsletter (Illinois Teratogen Information Service)* 1999; 7(4). URL: www.fetal-exposure.nwu.edu/news.html.
11. Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, Lukashova I. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic?. *Reprod Toxicol* 1998; 12:511-5.
12. Barry WS, Clair SM: Exposure to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987; 1: 1.436-1.437.
13. Anderson PO, MCGuire GG: Neonatal alprazolam withdrawal possible effects of breast feeding. *DICP Ann Pharmacother* 1989; 23: 614.
14. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos*. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
15. Flunitrazepam. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 112. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/02).

FLUOXETINA

Fluoxetina es un antidepresivo que actúa inhibiendo selectivamente la recaptación de serotonina en la membrana presináptica neuronal. Fluoxetina y su principal metabolito norfluoxetina atraviesan la barrera placentaria en animales¹⁻³.

En animales de experimentación y con dosis altas (5-9 veces superiores a las utilizadas en humanos) no ha mostrado efectos teratógenos aunque sí se observó una ligera disminución de la supervivencia neonatal, que se atribuye a la disminución de peso provocado por el efecto anorexígeno de fluoxetina más que a la acción directa del fármaco¹⁻³. Otros estudios en animales utilizando dosis hasta 11 veces la máxima dosis usual en humanos no han revelado evidencias de daño fetal².

Un estudio prospectivo de 74 mujeres en tratamiento con fluoxetina (media diaria=25,8 mg) durante el primer trimestre frente a dos grupos control (antidepresivos tricíclicos n=74, no teratógenos n=74) no encontró diferencias significativas en cuanto a malformaciones mayores (2,0 y 2, respectivamente). Se observó un aumento de abortos espontáneos en el grupo de fluoxetina (14,8%) aunque sin significación estadística. Los autores concluyeron que la exposición a fluoxetina durante el primer trimestre de embarazo no está asociada a un aumento de riesgo fetal^{2,4,5}.

Un estudio epidemiológico con 98 mujeres tratadas con fluoxetina durante el primer trimestre no demostró una mayor frecuencia de anomalías congénitas que la esperada⁵. La frecuencia de efectos teratógenos observada en niños procedentes de 59 embarazos en mujeres que participaron en ensayos clínicos con fluoxetina, tampoco difirió de la esperada. Lo mismo sucedió en 485 casos de mujeres que tomaron dicho fármaco durante el embarazo y que fueron notificados de forma voluntaria por el laboratorio proveedor⁶. Un estudio prospectivo con fluoxetina, fluvoxamina y sertralina concluye que, a las dosis recomendadas, no parecen aumentar el riesgo de malformaciones mayores y abortos espontáneos cuando se compara con no teratógenos⁴.

Otro estudio prospectivo comparó 228 y 254 gestaciones en las que el feto estuvo expuesto a fluoxetina y a un control, respectivamente. No hubo diferencias significativas en malformaciones mayores entre los dos grupos. Posteriormente se examinó 250 recién nacidos (97 expuestos y 153 controles), en los que se observó un aumento significativo ($p=0,03$) en anomalías menores en el grupo de expuestos durante el primer trimestre (15,5% frente a 6,5%). También se presentó un aumento de complicaciones perinatales en aquellos recién nacidos expuestos a fluoxetina durante el tercer trimestre en relación a los expuestos durante el primer y/o segundo trimestre que incluían prematuridad, peso y altura media baja al nacer, problemas de adaptación, etc. Más aún, dos (2,7%) recién nacidos del grupo de expuestos presentaron hipertensión pulmonar persistente (rango normal=0,07-0,10%). El estudio concluye que la proporción aumentada de recién nacidos con tres ó más anomalías menores indica que fluoxetina puede afectar al desarrollo embrionario y destaca también el aumento de complicaciones perinatales relacionado con el uso de fluoxetina en el tercer trimestre de embarazo^{2,4,7,8}. Sin embargo, el estudio ha sido criticado por la metodología usada y por la mayor edad media de las madres expuestas a fluoxetina que podría explicar en parte estas complicaciones⁴.

En otro estudio con niños entre 16 y 86 meses de edad que estuvieron expuestos a fluoxetina (n=55), antidepresivos tricíclicos (n=80) o no teratógenos (n=84) durante el embarazo no presentaron diferencias significativas en cuanto desarrollo neuronal, del lenguaje, comportamiento, nivel de actividad, etc^{2,8,9}.

Un reciente estudio ha evaluado 138 gestantes tratadas con antidepresivos, un 62% durante todo el embarazo y 73 corresponden en concreto a fluoxetina (40-80 mg/día). La incidencia de anomalías congénitas obtenida (1,4%) no difiere de la esperada en la población general. Sólo el uso de altas dosis puede estar asociado a un bajo peso al nacimiento¹⁰. Otro estudio ha puesto de manifiesto posibles alteraciones en el desarrollo motor de los niños expuestos durante el embarazo a inhibidores de la recaptación de serotonina, que pueden estar relacionados con las propiedades farmacológicas de los antidepresivos¹¹.

En resumen, la información disponible actualmente no indica que haya un riesgo aumentado de malformaciones en fetos expuestos a fluoxetina durante el embarazo, siendo además el antidepresivo mejor estudiado del que se conocen más de 2000 exposiciones durante el primer trimestre^{2,12-14}. Sin embargo, la presencia de una proporción aumentada de anomalías menores en un estudio parece indicar que podría afectar al desarrollo embrionario, aunque son necesarios nuevos estudios sobre el tema². Fluoxetina se encuentra clasificada en una categoría de riesgo fetal **B** en determinadas fuentes^{1,2} pero se ha incluido en la **categoría C** en otras^{8,15}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Ed. Einsa. Madrid, 2003.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
3. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, AHSP, 2002.
4. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
5. Pastuszak A, Schick B, Zuber C et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to fluoxetine (Prozac). JAMA 1993; 269: 2246-2248.
6. Goldstein DJ, Marvel DE. Psychotropic medications during pregnancy: Risk to the fetus. JAMA 1993; 270: 2177.
7. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine N Engl J Med 1996 ;335:1010-15.
8. Fluoxetine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 117. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/03).
9. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, Kulin N, Koren G. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. N Engl J Med 1997; 336:258-62.
10. Hendrick V, Smith LM, Suri R et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:812-5.
11. Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancasas JC et al. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. J Pediatr 2003; 142:402-8.
12. Ward RM, Bates BA, McCarver DG et al. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. Pediatrics 2000; 105 (4). URL: <http://home.mdconsult.com>.
13. Anon. Prozac (fluoxetine) and pregnancy. OTIS Organization of Teratology Information Services. URL: <http://www.otispregnancy.org>.
14. Anon. Psychotropic medications in pregnant women: treatment dilemmas (Structured abstract). DARE 2003, Volume (1). URL: <http://gateway1.ovid.com>.
15. Physicians' Desk Reference. 57th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2003.

FLURAZEPAM

Flurazepam es una benzodiazepina de acción prolongada que se utiliza para el tratamiento a corto plazo del insomnio¹⁻⁴.

No se ha encontrado efectos teratogénicos u otros efectos adversos fetales o postnatales tras la administración de 80 mg/kg y 20 mg/kg en ratas y conejos, respectivamente, durante varios estadios de la gestación⁵.

En un estudio de seguimiento del Michigan Medicaid se incluyeron 229.101 mujeres embarazadas entre 1985 y 1992 de las cuales 73 estuvieron expuestas a flurazepam durante el primer trimestre. Se observó 4 (5,5%) anomalías congénitas mayores (3 esperadas), siendo defectos cardiovasculares dos de ellas (uno esperado), un caso de hendidura oral y otro de polidactilia. Estos datos no demuestran una asociación entre ingesta de flurazepam y defectos congénitos⁵.

A pesar de esto, los estudios con otras benzodiazepinas (diazepam y clordiazepóxido), indican una posible asociación entre su ingesta en gestantes y la mayor incidencia de defectos congénitos en el recién nacido fundamentalmente hendiduras faciales^{2,3,5}.

En cuanto a su clasificación de riesgo teratogénico, se ha incluido en una **categoría X** de la FDA aunque hay que tener en cuenta que ha sido el propio fabricante el que la ha asignado^{3,5}. Otra fuente le asigna en una **categoría X** porque se considera que la indicación no justifica suficientemente su uso⁴. En cambio, el Australian Drug Evaluation Committee lo clasifica en una **categoría C**.

Para concluir, parece ser que no existe suficiente evidencia científica que demuestre que el flurazepam tenga un riesgo teratogénico mayor al de otras benzodiazepinas, la mayoría de ellas con **riesgo D**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 32ª Ed. The Pharmaceutical Press. London 1998.
2. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, AHSP, 2001.
3. Flurazepam. Drug Information Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 111. Englewood, Colorado (ed. exp 03/02).
4. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
5. Briggs GG; Freeman RK; Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.

FLUTAMIDA

Flutamida es un antiandrógeno no hormonal que inhibe la acción de la dihidrotestosterona sobre los receptores androgénicos del tejido prostático, ocasionando una involución de la glándula prostática. Existen datos que avalan su eficacia en el tratamiento del acné, bulimia nerviosa, hirsutismo, cáncer de páncreas e hipertrofia prostática benigna. Sin embargo su única indicación aprobada (en España) es el tratamiento del carcinoma prostático en pacientes varones¹, no habiéndose efectuado estudios en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia².

Ensayos en animales, administrando dosis equivalentes a 1,4-19 veces las utilizadas en humanos, indican que se produce una feminización de los fetos macho, es menor el tiempo de supervivencia de la descendencia, y aumenta ligeramente la incidencia de malformaciones esqueléticas menores^{1,3,4}.

En un estudio para determinar el efecto de la supresión de actividad androgénica sobre el desarrollo del aparato reproductor en ratones, se administró hidroxiflutamida a hembras gestantes, observándose que la administración de 30 mg/día durante 5 días (11-15 días de gestación) producen hipospadias en todos los machos. Su administración durante los días 15-20 produce hipospadias, ausencia de próstata y criptorquidia, mientras que los expuestos en fases más avanzadas de la gestación sí presentan próstata, testículos en escroto y vesículas seminales abdominales, con reducción del peso de cabeza y cuerpo del epidídimo del 15-30% respecto a los controles. Esto demuestra que el bloqueo de la actividad androgénica, durante un corto periodo de tiempo, en un momento crítico del embarazo puede producir efectos a largo plazo como desarrollo anormal de genitales o esterilidad⁵.

La administración de altas dosis de flutamida a ratas gestantes, puso de manifiesto una feminización de los genitales externos y una inhibición completa de la próstata en el embrión⁶. En otro estudio, también en ratas, se observa que la exposición a flutamida en el útero ocasiona una feminización de los genitales externos y un alto grado de criptorquidia⁷.

Los efectos antiandrogénicos de flutamida durante la fase prenatal son bien conocidos y de hecho este fármaco se ha utilizado ampliamente en investigaciones sobre control hormonal y diferenciación sexual del feto en diferentes especies animales⁸⁻¹².

Está clasificado en la **categoría D** de riesgo fetal de la FDA, y teniendo en cuenta su única indicación, es aconsejable evitar su uso durante el embarazo^{1,3,4}.



FLUTICASONA

Fluticasona propionato es un glucocorticoide halogenado utilizado por vía inhalatoria para reducir los síntomas y exacerbaciones del asma¹. Vía inhalatoria actúa localmente a nivel pulmonar, pasando a la circulación sistémica aproximadamente el 30% de la dosis depositada en los pulmones. Una parte importante de la dosis es deglutida pero la biodisponibilidad oral es prácticamente nula (<1%)².

Se han realizado estudios sobre animales utilizando dosis de corticoides vía sistémica varias veces superiores a las humanas, habiéndose registrado efectos embriotóxicos y/o teratógenos en una o varias de las especies estudiadas^{1,3}. Así, se ha observado onfalocelo, paladar hendido y retraso en la osificación craneal tras la administración subcutánea de fluticasona en ratones, ratas y conejos 45, 100 y 4 mcg/Kg, respectivamente^{3,4}. Por vía oral su biodisponibilidad y paso a través de la placenta es escaso lo que puede explicar la escasa teratogéncia observada en animales³.

No se han realizado estudios en humanos aunque no parece existir una relación directa con la aparición de anomalías congénitas^{1,5}. El uso de corticoides en el tratamiento del asma parece superar el potencial riesgo sobre el feto^{2,6}. Fluticasona está clasificada en la categoría C de la FDA y en la categoría B3 de la ADEC de riesgo fetal^{2,3,7}.

Estudios de reproducción en ratones y ratas no han evidenciado incremento en la toxicidad con la combinación de salmeterol y fluticasona respecto a la de cada fármaco por separado.

Se ha observado teratogenicidad (paladar hendido), muerte fetal, o fracaso en la implantación, en ratones que han recibido dosis subcutáneas de 150 mcg/Kg de fluticasona propionato (representa menos de la dosis máxima inhalada recomendada en humanos) combinado con 10 mg/Kg de salmeterol vía oral (representa aproximadamente 450 veces la dosis máxima inhalada recomendada en humanos), pero estos efectos no han aparecido con dosis menores de fluticasona (40 mcg/Kg subcutánea) combinada con 1,4 mg/Kg vía oral de salmeterol (representa aproximadamente 65 veces la dosis máxima inhalada recomendada en humanos)³.

Estudios de reproducción en ratas con dosis subcutáneas de 30 mcg/Kg (representa menos de la dosis máxima inhalada recomendada en humanos) combinada con 1 mg/Kg vía oral de salmeterol (representa aproximadamente 90 veces la dosis máxima inhalada recomendada en humanos) no ha evidenciado teratogenicidad³.

En resumen, y como se ha indicado, no se dispone de estudios en humanos y los estudios en animales se han realizado empleando la vía oral para salmeterol y la subcutánea para fluticasona. Por vía inhalatoria, los niveles sistémicos de ambos fármacos son muy bajos considerándose bastante segura su utilización durante el embarazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Fluticasona. Panorama Actual del Medicamento 1997; 205: 406-7.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.
3. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2006.
4. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
5. Martindale, The Complete Drug Reference. 34th. The Pharmaceutical Press. London, 2005.
6. Salmeterol. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).
7. Fluticasona. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).

BIBLIOGRAFÍA

1. Flutamide. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 108. Englewood, Colorado (edition expires 06/01).
2. V-I Vademecum Internacional. 39ª Ed. Medicom. Madrid, 1998.
3. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.
4. Información de medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2ª ed. Española. Ministerio de Sanidad y consumo. Madrid, 1995.
5. Silversides DW, Price CA, Cooke GM. Effects of short-term exposure to hydroxyflutamide in utero on the development of the reproductive tract in male mice. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73 (11): 1582-8.
6. Hib J, Ponzio R. The abnormal development of male sex organs in the rat using a pure antiandrogen and a 5 alpha-reductase inhibitor during gestation. *Acta Physiol Pharmacol Ther latinoam* 1995; 45 (1): 27-33.
7. Van der Schoot P. Disturbed testicular descent in the rat after prenatal exposure to the antiandrogen flutamide. *J reprod Fertil* 1992; 96 (2): 483-96.
8. Drea CM, Weldele ML, Forger NG, Coscia EM, Frank LG, Licht P, Glickman SE. Androgens and masculinization of genitalia in the spotted hyaena (*Crocota crocuta*). Effects of prenatal anti-androgens. *J. Reprod Fertil* 1998; 113 (1): 117-127.
9. Cain MP, Kramer SA, Tindall DJ, Husmann DA. Flutamide-induced cryptorchidism in the rat is associated with altered gubernacular morphology. *Urology* 1995; 46 (4): 553-8.
10. Husmann DA, McPhaul MJ. Reversal of flutamide-induced cryptorchidism by prenatal time-specific androgens. *Endocrinology* 1992; 131 (4): 1711-5.
11. Spencer JR, Torrado T, Sanchez RS, Vaughan ED, Imperato-McGinley J. Effects of flutamide and finasteride on rat testicular descent. *Endocrinology* 1991; 129 (2): 741-8.
12. Imperato-McGinley J, Sanchez RS, Spencer JR, Yee B, Vaughan ED. Comparison of the effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride and the antiandrogen flutamide on prostate end genital differentiation: dose-response studies. *Endocrinology* 1992; 131 (3): 1149-56.

FLUVOXAMINA

La fluvoxamina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRIs), se utiliza como antidepresivo y para el tratamiento de trastornos obsesivo compulsivos y de la bulimia nerviosa. Su retirada brusca puede producir un síndrome de abstinencia por lo que es recomendable reducir gradualmente la dosis¹⁻³.

Los SSRIs están caracterizados por presentar similar mecanismo de acción pero sus estructuras químicas son diferentes. Estas diferencias estructurales provocan que no puedan extrapolarse sus efectos sobre el embrión, feto o recién nacido de unos fármacos a otros. Parte de la morfogénesis craneofacial del embrión de ratón parece estar regulada por la serotonina, por lo que interferencias por los SSRIs pueden causar defectos craneofaciales. En este caso, a pesar de tener estructuras químicas diferentes algunos efectos sobre el feto pueden ser similares⁴.

No existe evidencia de efectos teratógenos en estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis orales de aproximadamente el doble de la dosis máxima diaria en humanos. Cuando se expone a las ratas a una dosis de 2 a 4 veces la dosis máxima usada en humanos se produce un incremento en la mortalidad al nacimiento y una disminución en el peso de las crías respectivamente. Este efecto puede ser debido parcialmente a la toxicidad de la fluvoxamina sobre la madre, pero no podría excluirse que parte de estos efectos sean debidos a la exposición del feto o de la cría⁴.

Un estudio en tres mujeres que estuvieron expuestas a fluvoxamina, sertralina y venlafaxina respectivamente reveló la existencia de estos antidepresivos y sus metabolitos en el líquido amniótico y la sangre del cordón umbilical. La concentración fue menor que en la sangre de la madre y no se detectaron reacciones adversas en los fetos⁵, pero pone de manifiesto que estos fármacos alcanzan la circulación fetal.

Un estudio de cohortes realizado en 1998 a embarazadas reveló que 21 de ellas habían utilizado fluvoxamina durante el primer trimestre de embarazo. Los resultados fueron un embarazo ectópico, cinco abortos espontáneos, dos interrupciones voluntarias de embarazo, nueve nacimientos normales, un nacimiento prematuro (gemelos) y tres que se desconoce lo que les sucedió. Una de las interrupciones voluntarias de embarazo fue por una anomalía genética (47, XXX)⁶.

Un estudio de cohortes, prospectivo y multicéntrico evalúa los resultados de 267 mujeres expuestas a uno o más SSRI durante el primer trimestre: Fluvoxamina (N=26), paroxetina (N=97) y sertralina (N=147). El grupo control (N=267) fue seleccionado de mujeres que habían contactado con el servicio de información teratógena después de la exposición a agentes no teratógenos. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de mujeres expuestas a SSRIs y el grupo control en número de nacidos vivos, aborto espontáneo, interrupción voluntaria del embarazo, malformaciones mayores, nacimiento de un niño muerto, peso de los recién nacidos y edad gestacional al nacimiento. Se produjeron nueve malformaciones mayores en cada grupo⁷.

Una mujer que padecía esquizofrenia durante cinco años y estaba en tratamiento con risperidona, quetiapina, mirtazapina, tioridazina, diazepam, hidroxizina, clomipranina, fluvoxamina, alprazolam, carbamazepina, biperideno, haloperidol, ampicilina-sulbactam, enoxaparina y oxerutina en su tercer embarazo, dió a luz a las 37 semanas de gestación a una niña de 3 Kg y 50 cm con un resultado en la prueba de APGAR de 8-9 en el primer y quinto minuto postnacimiento. La niña fue completamente normal⁸.

Finalmente se ha observado que alrededor de un 20-30% de recién nacidos expuestos a SSRIs han presentado signos de agitación, alteración del tono muscular y problemas en la respiración y en la succión. Estos síntomas se han relacionado con un síndrome de abstinencia durante los primeros días de vida⁹.

Fluvoxamina se encuentra clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal según la FDA, y en la **categoría B2** según la ADEC^{3,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
2. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2004.
3. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004
4. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2002.
5. Amniotic fluid and umbilical cord blood concentrations of antidepressants in three women. *Biol Psychiatry*. 2000 Nov 15; 48 (10):1032-4.
6. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 882-9.
7. Kulin NA, Pastuszek A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors. A prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279: 609-10.
8. Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, Ulku C, Kesim M, Kalyoncu NI. Use of polypharmacotherapy in pregnancy: a prospective outcome in a case. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 May; 28(3) :603-5.
9. Neonatal complications after intrauterine exposure to SSRI antidepressants. *Prescrire Int*. 2004 Jun, 13(71):103-4.
10. Fluvoxamine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/04).

FORMOTEROL

Formoterol es un agente beta-adrenérgico con acción y usos similares a salbutamol¹. Administrado vía inhalatoria se absorbe bien a través de los pulmones, aunque los niveles plasmáticos alcanzados son indetectables³. La experiencia en humanos es escasa y no se ha establecido todavía la seguridad de formoterol durante el embarazo^{3,4}. Por ello, ante la falta de experiencia clínica, no se recomienda su uso a menos que no se disponga de otra alternativa más segura^{4,5}. Al igual que con otros estimulantes beta-adrenérgicos puede inhibirse el parto debido al efecto relajante sobre la musculatura lisa⁴. No se dispone de bibliografía sobre su posible clasificación en alguna categoría de riesgo fetal.

La mayoría de los efectos adversos asociados a los beta-adrenérgicos (como salbutamol) se refieren a alteraciones cardiovasculares y metabólicas (taquicardia, hiperglucemia) producidas por dosis altas utilizadas en el retraso del parto prematuro^{1,6,7}. Sin embargo, el uso de agonistas beta inhalados para el tratamiento del asma en gestantes no parece incrementar la frecuencia de estos efectos en la madre o en el feto, considerándose bastante segura su utilización durante el embarazo^{7,8}. Aunque el efecto sobre la contractilidad uterina es poco probable por inhalación oral, la posibilidad de que se produzca no puede descartarse^{1,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Drug Complete Reference. 34th. The Pharmaceutical Press. London, 2005.
2. Formoterol. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).
3. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. París, 2005.
4. Vademecum Internacional. MediMedia Medicom. Madrid, 2003.
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.
6. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 2005.
7. Asthma during pregnancy. Drug Consults. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).
8. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. En: Speight TM, Holford NHG (eds). Avery's Drug Treatment. 4^{ed}. Auckland, Adis International, 1997; 112-3.
9. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2006.



FOSFOMICINA

Fosfomicina es un antibiótico con acción bactericida que actúa inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana^{1,2}.

Estudios en ratas a dosis de 1,4 a 9 veces superiores a las dosis recomendadas en humanos no mostraron efectos teratogénicos. En conejos dosis de 2,4 a 9 veces superiores a las recomendadas mostraron efectos tóxicos en el feto y en la madre^{2,3,4,5}.

Tres mujeres recibieron una dosis única de 3 gramos. La primera recibió la fosfomicina 3 días antes de la concepción, las otras dos la recibieron 8 y 14 días después de la última menstruación respectivamente. La primera mujer perdió al feto durante la gestación y las otras dos dieron a luz niños completamente sanos².

Otro caso es el de una mujer que fue ingresada por accidente de coche y 10 días después se le administró una dosis única de 3 g de fosfomicina para el tratamiento de una infección urinaria. Transcurridos 5 días se le realiza una ecografía y se detecta que no hay latido cardíaco fetal por lo que se induce el aborto. La causa de la muerte fetal fue por múltiples infartos placentarios e hipotrofia fetal².

Un estudio de cohorte mostró que 1.067 mujeres habían estado expuestas a fosfomicina durante el embarazo, sólo dos durante el primer trimestre. Estas dos dieron a luz niños completamente sanos².

La fosfomicina se ha utilizado habitualmente durante el embarazo para el tratamiento de bacteriurias, su uso está generalmente aceptado durante todo el embarazo^{1,2}. La fosfomicina está clasificada en la **categoría B** de riesgo fetal por la FDA^{1,2,6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 2004.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Valproic acid. En: *Drugs in pregnancy and lactation*, 5ª Ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2002.
3. Koeda T and Moriguchi M. Effect of fosfomycin-Na on reproductive performance of rats and rabbits. I. Teratogenicity test. *Jpn J Antibiot.* 1979, 32; 155-63.
4. Koeda T and Moriguchi M. Effect of fosfomycin-calcium on reproductive performance of rats and rabbits: Teratogenicity test. *Jpn J Antibiot.* 1979, 32; 546-54.
5. Koeda T, Moriguchi M and Hata T. Effect of fosfomycin-calcium on reproductive performance of rats and rabbits: Fertility test. *Jpn J Antibiot.* 1980, 33; 613-17.
6. Fosfomycin. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 122. Englewood, Colorado (ed. exp. 12/04).

FOSINOPRIL

Fosinopril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) utilizado en el tratamiento de la hipertensión¹⁻⁴. Se ha observado toxicidad materna en conejas preñadas tratadas con dosis hasta de 40 mg/Kg al día (unas 50 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Dichas dosis han sido embriocidas en conejos, probablemente debido a un marcado descenso de la presión arterial secundario a la inhibición de la ECA en esta especie. No se ha observado teratogenicidad en conejos a ninguno de los niveles de dosificación. En ratas preñadas se ha observado toxicidad materna con todos los niveles de dosificación utilizados hasta 400 mg/Kg al día (unas 500 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Asimismo, todos los niveles de dosificación produjeron ligeras reducciones del peso de la placenta y cierto grado de osificación del esqueleto. Las dosis elevadas redujeron el peso corporal del feto. En animales tratados con fosinopril se han observado tres malformaciones orofaciales similares y un feto con situs inversus, pero no está claro si estas anomalías estaban asociadas al tratamiento farmacológico³.

El uso de fosinopril durante el primer trimestre no parece presentar un riesgo significativo para el feto^{2,4,6,9}. De 40 recién nacidos expuestos al fármaco durante este periodo de gestación, se detectaron 4 (10%) / 2 defectos mayores (observados/esperados), incluyendo 2/0.4 cardiovasculares y 1/0.1 polidactilia². La exposición a IECAs después de las 30 semanas de gestación parece asociarse a una incidencia de anomalías del 16.7% frente a un 0% cuando corresponde a menos de 20 semanas, aunque la diferencia no ha resultado estadísticamente significativa¹⁰.

Fosinopril y el resto de fármacos de este grupo, parecen ser teratógenos sobre el feto y producir toxicidad en el neonato cuando se utilizan en el segundo y tercer trimestre del embarazo, relacionándose a la etiología de las anomalías y de otros efectos adversos con la hipotensión fetal y la disminución de flujo sanguíneo renal que producen estos fármacos^{2,9}. En la placenta humana existen grandes cantidades de ECA, la cual podría tener un papel importante en el mantenimiento del flujo sanguíneo al feto⁵. Se ha relacionado el uso de estos fármacos con un síndrome de oligohidramnios y/o anuria neonatal (insuficiencia renal en ocasiones irreversible), el cual puede producir contractura de los miembros, deformación ósea craneofacial e hipoplasia pulmonar^{2,4,6-8,10,11}. Retraso en el crecimiento, prematuridad, hipotensión severa neonatal y ductus arteriosus persistente también se han observado tras la administración de estos fármacos^{2,6,9,10}. No obstante, no se ha podido establecer exactamente la relación con el medicamento o la patología subyacente de la madre^{2,3,7,12,13}. Se ha estimado que la morbilidad tras la exposición a IECAs en el segundo y tercer trimestre puede llegar a ser tan elevada como el 10-20%^{5,11}.

En una publicación de 1991, la FDA contabilizó un total de 29 casos que relacionaban el uso de IECAs con insuficiencia renal perinatal: 18 debidos a enalapril, 9 a captopril y 2 a lisinopril. De ellos, 12 (41%) fueron fatales, 9 se recuperaron y en 8 persistió el fallo renal². Dos casos de oligohidramnios se resolvieron al cesar la administración del fármaco². 14 casos de hipocalvaria o acalvaria fetal fueron revisados estando relacionado uno de ellos con enalapril². También se han descrito 2 casos de muerte neonatal y 5 casos que requirieron diálisis¹⁴. En cambio, existen referencias a 36 embarazos con resultado normal en mujeres en tratamiento con IECAs durante la gestación¹⁵.

En resumen, la evidencia sugiere que todos estos efectos no se producen cuando la exposición se limita únicamente al primer trimestre^{6,9,10}. En alguna fuente bibliográfica se les considera como teratógenos funcionales, es decir, aquellos que no interfieren directamente en el desarrollo embrionario normal pero pueden tener un efecto tóxico sobre un órgano desarrollado⁹. Por ello, el uso inadvertido en este periodo no parece justificar la interrupción del embarazo, pero sí se recomienda utilizar una terapia alternativa durante el resto del embarazo y en caso de continuar, monitorizar estrechamente los niveles de líquido amniótico y al recién nacido^{2,9-11,13,14}.

Fosinopril está clasificado por la FDA con factor de **riesgo C** durante el primer trimestre del embarazo y con factor de **riesgo D** en el segundo y tercer trimestres^{1,2,5,7,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2002.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
3. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
4. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Versión española USP DI 1994. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.
6. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2002.
7. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2002.
8. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Bethesda, 1992.
9. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
10. Fosinopril. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 113. Englewood, Colorado (ed. exp.12/02).
11. ACE inhibitor pregnancy warning - 1992 FDA Bulletin. Drug Consults. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 113. Englewood, Colorado (ed. exp.12/02).
12. Davies DM. Textbook of adverse drug reactions, 4th Ed. Oxford Medical Press. Oxford, 1991.
13. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris, 1997.
14. Dukes MNG. Meyler's Side Effects of Drugs, 130 Ed. Elsevier. Amsterdam, 1996.
15. Therapy of chronic hypertension in pregnancy. Drug Consults. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 113. Englewood, Colorado (ed. exp. 12/02).

GABAPENTINA

Las mujeres epilépticas en edad reproductiva deben estar controladas con la menor dosis de fármaco antiepiléptico, y si es posible con monoterapia. La politerapia aumenta dicho riesgo¹. Los hijos de madres epilépticas tratadas con anticonvulsivantes tienen mayor probabilidad de adquirir una malformación congénita que los de madres epilépticas sin tratar^{2,3}. No obstante, en casos graves, se recomienda no discontinuar la administración de fármacos antiepilépticos, ya que los riesgos asociados al tratamiento suelen ser menores que los derivados de precipitarse el status epilepticus (hipoxia y trauma asociado, pudiendo llegar a muerte fetal)². El objetivo principal es controlar las convulsiones en régimen de monoterapia, y si esto no es posible, reducir el número de antiepilépticos¹.

Los nuevos anticonvulsivantes (felbamato, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato y vigabatrina)³ parecen ser bien tolerados y causar menos daños fetales que los antiepilépticos convencionales (fenitoína, ác. Valproico, carbamazepina y fenobarbital). Sin embargo, aunque los estudios en animales muestran poca evidencia de que sean potencialmente teratógenos, el número de casos en humanos aún es limitado⁵⁻⁷.

Gabapentina está relacionado estructuralmente con el neurotransmisor inhibidor GABA, que se usa en monoterapia o terapia combinada en crisis parciales con o sin generalización secundaria^{8,9}. Aunque se desconoce si atraviesa la placenta, al no unirse a proteínas plasmáticas y por su bajo peso molecular, es de esperar que pase al feto¹⁰.

Estudios en roedores han puesto de manifiesto una fetotoxicidad caracterizada por un retraso en la osificación de huesos del cráneo, vertebras y extremidades anteriores y posteriores⁸⁻¹¹. Estos efectos ocurrieron tras administrar a ratones dosis orales de 1.000-3.000mg/Kg/día durante el periodo de organogénesis, o de 500-2.000 mg/Kg/día antes y durante el apareamiento y a lo largo de la gestación. Se ha observado asimismo anomalías urinarias en ratas expuestas a dosis de 1.500mg/Kg/día durante el periodo de organogénesis y de 500-2.000 mg/Kg/día durante el periodo peri y postnatal. Por otra parte, la incidencia de malformaciones no aumentó al comparar grupos control con descendientes de ratones, ratas y conejos que recibieron dosis de 50, 30 y 25 veces respectivamente, la dosis diaria en humanos en mg/Kg. En otro estudio realizado en conejos, se observó, sin embargo, un incremento en la pérdida fetal postimplantación, tras administrar dosis de 60-1.500 mg/Kg/día⁹⁻¹².

No hay estudios adecuados ni bien controlados en humanos^{8,9,11,12} y únicamente se han comunicado dos casos de efectos adversos en el feto. El primero, nació sin nariz y con un solo ojo, tras haber estado expuesto a gabapentina y carbamazepina (no se excluyen posibles antecedentes familiares) y el segundo, con malformaciones en las orejas, ictericia y temblores intermitentes cinco días después de nacer, habiendo recibido la madre lamotrigina (400-800 mg/día) durante el primer trimestre del embarazo y gabapentina, a dosis desconocidas, antes y durante el embarazo¹⁰.

Gabapentina está clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal^{8,10,11,13}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruno MK, Harden CL. Epilepsy in pregnant women. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4(1): 31-40.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del Medicamento.
3. Polifka. Janine E. Friedman, JM Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*.
4. Martindale, The Complete Drug Reference. 32ª Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 1999.
5. Sabers A, Gram L. Newer anticonvulsants: comparative review of drug interactions and adverse affects. *Drugs* 2000 Jul; 60 (1):23-33.
6. Crawford P. Epilepsy and pregnancy: good management reduces the risks. *Prof Care Mother Child* 1997; 7 (1):17-8.
7. Morrell MJ. The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy and fetal outcome. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl 6:S 34-44.
8. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 2002.
9. American Health-System Pharmacists Society. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2002.
10. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1999.
11. Physician's Desk Reference. 55th ed. Medical Economics Company. USA, 2002.
12. Mohammad Masud Iqbal, Sai Prakash Gundlapalli, William g. Ryan, Thad Ryals. Effects of antimanic Mood-Stabilizing Drugs on fetuses, Neonates, and Nursing Infants. *South Med J* 94 (3): 305-322. 2001.
13. Gabapentin. Drug Evaluation Monograph. Hutchison TA & Shahan DR: Drugdex® System. MICROMEDEX Vol. 116, Greenwood Village, Colorado (06/02). Englewood, Colorado.

GABOB

El GABOB o ácido 4-amino-3-hidroxibutírico se utiliza en una gran variedad de trastornos neurológicos, incluyendo una acción coadyuvante como antiepiléptico^{1,2}. No existe información acerca de su uso durante el embarazo, haciéndose referencia al riesgo derivado del contenido en benzodiazepinas². Los efectos adversos de gabob son, en general, infrecuentes, leves y transitorios. Las reacciones adversas más características son, ocasionalmente (1-9%) náuseas, vómitos e insomnio³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 33ª Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 2002.
2. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2003.
3. Base de datos de medicamentos Colegio Oficial de Farmacéuticos: <http://www.portalfarma.com/home.nsf>

GLICLAZIDA

Gliclazida es un antidiabético oral derivado de las sulfonilureas, las cuáles atraviesan la placenta humana y pueden producir estados de hipoglucemia fetal prolongada¹⁻⁴. El agente de elección durante el embarazo es la insulina, ya que algunos de los antidiabéticos orales han sido asociados con efectos teratogénicos en diversas especies animales³⁻⁶. La administración de gliclazida a ratas y conejos en dosis máxima de 800 y 120 mg/Kg, respectivamente no mostró efectos adversos fetales a excepción de una reducción del peso en las ratas con dosis de 400 y 800 mg/Kg⁷.

No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos con gliclazida, aunque cabe reseñar que la diabetes no tratada puede ser un factor importante de dismorfogénesis fetal^{4,5}. Un ensayo evaluando 332 niños nacidos de madres con diabetes mellitus no insulino-dependiente tratadas con dieta, insulina o sulfonilureas ha puesto de manifiesto un 16.9% de malformaciones congénitas (11.7 y 5.1% anomalías mayores y menores). Sin embargo, el análisis de los subgrupos tratados durante las primeras 8 semanas de gestación no reveló diferencias estadísticamente significativas en cuanto a malformaciones entre los tres grupos⁸. Otro ensayo posterior incluyendo 4.180 embarazos complicados por diabetes mellitus gestacional o diabetes tipo 2 ha mostrado anomalías mayores (cardíacas, esqueléticas o del sistema nervioso central), menores o síndromes genéticos en aquellos casos que presentaban glucemias y niveles de hemoglobina glicosilada iniciales significativamente más altos⁹. Con estos resultados se llega a determinar que el riesgo parece más relacionado con el control de la glucemia materna que con la terapia antidiabética utilizada.

Algunas fuentes señalan que las sulfonilureas, incluida gliclazida, están contraindicadas durante el embarazo y que, en general, debería evitarse el uso de antidiabéticos orales siempre que sea posible¹⁰⁻¹². Aunque existe controversia, un ensayo reciente comparando el uso de otra sulfonilurea (glibenclamida) e insulina en 404 embarazadas con diabetes gestacional (incluidas en el estudio desde la semana 11 de gestación) no ha podido clarificar la ausencia de efectos teratogénicos con esta sulfonilurea. Los resultados muestran un 2% de casos con anomalías congénitas en ambos grupos (5 casos con glibenclamida vs 4 casos con insulina), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,74$), aunque cabe reseñar que el tratamiento se inició después de la organogénesis. En definitiva, los autores concluyen que glibenclamida es una alternativa eficaz en este tipo de diabetes¹³. No obstante, diversas comunicaciones referentes a un número menor de gestantes describen anomalías con otras sulfonilureas como clorpropamida o tolbutamida¹³.

Gliclazida no aparece clasificada en ninguna categoría de riesgo fetal de la FDA, mientras que la ADEC (Australian Drug Evaluation's Committee's) le asigna la **categoría C**, en la que se incluyen fármacos que, debido a su efecto farmacológico, pueden provocar efectos dañinos en el feto o neonato sin causar malformaciones, aunque debe tenerse en consideración la experiencia publicada con el uso del fármaco. Otras sulfonilureas se encuentran incluidas en la B (glibenclamida) o la C según la FDA^{2,4,6,14}. Las sulfonilureas no deben ser prescritas nunca a mujeres embarazadas con diabetes gestacional o diabetes tipo 2, debido a que aumentan el riesgo de hipoglucemia neonatal como consecuencia de la hiperplasia que producen en las células β fetales y el consiguiente incremento de la secreción de insulina¹⁵. Algunas fuentes^{3,15} aconsejan que, en el caso de que se utilicen las sulfonilureas durante el embarazo (aun estando contraindicadas), se proceda a su retirada en las dos semanas anteriores al parto para prevenir en lo posible la hipoglucemia prolongada en el recién nacido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th ed. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
2. Gliclazide. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 108. Englewood, Colorado (edition expires 06/01).
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.
5. Saltó A, Franquesa N. Embarazo: tiempo de prudente espera. *El Farmacéutico* 1998; 212:57-84.
6. Información de medicamentos para el Profesional Sanitario.USP DI 1994. 2^a ed. Española. Ministerio de Sanidad y consumo. Madrid, 1995.
7. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
8. Towner D, Kjos SL, Leung B et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18:1446-51.
9. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A et al. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:313-20.
10. Dictionaire Vidal. 73th ed. Editions du Vidal. Paris, 1997.
11. Maternal and Fetal Clinical Pharmacology.Propranolol. Avery's Drug Treatment. 4th Ed,1997.
12. Greene MF. Oral hypoglycemic drugs for gestational diabetes. *N Engl J Med* 2000; 343:1134-8.
13. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343:1178-9.
14. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.
15. Fanelli CG, Bolli GB. Sulphonylureas and pregnancy. *European Journal of Endocrinology* 1998;138:615-16.

GLUCOSAMINA

La glucosamina es un aminomonosacárido natural que interviene como sustrato en la biosíntesis de los proteoglicanos para formar el cartílago y que es utilizado como antirreumático para el tratamiento de la artrosis¹⁻³. En definitiva es un derivado de la glucosa por lo que su estructura es bastante similar a compuestos naturales del organismo.

No existen estudios adecuados y bien controlados de este fármaco durante el embarazo. Al tratarse de un medicamento no comercializado en EEUU apenas se dispone de información sobre el mismo. Así, no se ha localizado cualquier tipo de información relacionada con la gestación en las fuentes bibliográficas consultadas usualmente, por lo que se recomienda evitar su uso y reservarlo sólo a cuando no existan alternativas más seguras^{2,3}.

No tiene asignada categoría de riesgo fetal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 1999.
2. Vademecum Internacional. MediMedia Medicom. Madrid, 2001.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.

HALAZEPAM

Halazepam es un compuesto benzodiazepínico del que apenas existe información específica sobre su posible teratogenia. Se ha observado que dosis 40-60 veces superiores a las usuales en humanos no han ocasionado efectos teratogénicos cuando se administran en animales¹. No existen estudios epidemiológicos en humanos, por lo que haremos referencia a las benzodiazepinas (BZD) en general.

En varios estudios se ha relacionado el uso de BZD (Clordiazepóxido y diazepam) durante el primer trimestre del embarazo con aumento de la incidencia de anomalías congénitas, principalmente hendidura labial y/o paladar^{2,6-11}. De 1.427 recién nacidos con malformaciones comparados con 3.001 controles, el uso en el primer trimestre de BZD (siendo diazepam el más usual), se asoció con hernia inguinal, defectos cardíacos y estenosis pilórica⁸. Con todo, el significado exacto de esta relación es difícil de cuantificar, debido al amplio uso de las benzodiazepinas, junto con lo relativamente raro de la aparición de estos efectos y por el hecho de que muchos de estos tratamientos eran de larga duración, por lo que la probabilidad de que el feto expuesto esporádicamente desarrolle algún defecto es desconocida². Así, otros estudios epidemiológicos no han podido confirmar relación entre diazepam y labio y/o paladar hendido^{4,9}. Tampoco se ha observado un riesgo incrementado de malformaciones en un estudio de cohorte prospectivo incluyendo 137 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre frente a un número equivalente de controles¹².

Los resultados del seguimiento de 272 gestaciones mostraron 15 malformaciones entre los 186 nacidos vivos: 4 defectos cardíacos y 6 casos de hernia inguinal, sugiriéndose una posible relación con las propiedades relajantes musculares de las BZD³. Otro estudio prospectivo reciente incluyó 460 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre no encontrándose un incremento significativo en las anomalías congénitas respecto al grupo control (3.1% vs 2.6%), aunque se observaron algunos casos más de defectos cardíacos en el grupo expuesto al fármaco¹³.

En definitiva, mientras no se realicen estudios de suficiente envergadura como para proporcionar resultados más concluyentes, no puede considerarse que la exposición en útero se encuentre asociada con un aumento clínicamente significativo de defectos mayores y en muchos casos se las recomienda para trastornos severos (ansiedad, insomnio)⁹. Un meta-análisis de estudios de cohorte relacionados con la exposición a BZD durante el primer trimestre no mostró asociación con malformaciones mayores (9 estudios) o hendidura oral (5 estudios); sin embargo, el meta-análisis de estudios caso-control puso de manifiesto un riesgo incrementado en ambos casos¹⁴.

Se ha de considerar también, en tratamientos prolongados, la posibilidad de aparición de síndromes de abstinencia y flacidez neonatal en el recién nacido^{2,4,10}.

Halazepam se encuentra clasificada por la FDA en la **categoría D** en cuanto a teratogenia: evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, aconsejándose evitar su uso excepto en situaciones en las que el beneficio esperado supere el riesgo¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2001.
 2. Corticosteroids and Pregnancy. ITIS-RISK Newsletter. Vol 8 nº 1; May 2000// www.fetal-exposure.nwu.edu
 3. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 3ª Ed. Editorial Masson. Barcelona, 1997.
 4. Información de medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2ª ed. Española. Ministerio de Sanidad y consumo. Madrid, 1995.
 5. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
 6. Dukes MNG. Meyler's Side effects of drugs. 13th edition. Elsevier. Amsterdam, 1996.
 7. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th ed. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
 8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.
 9. Hydrocortisone. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 108. Englewood, Colorado (edition expires 06/01).
 10. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
 11. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.

HIDROCLOROTIAZIDA

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico que atraviesa la placenta. Estudios de reproducción en conejos, ratones y ratas a dosis hasta 500 mg/Kg/día no han demostrado alteraciones congénitas debidas al fármaco^{1,2,3,4}. A pesar de que en el Collaborative Perinatal Project sobre un total de 50.282 pares madre-hijo se ha observado un aumento del riesgo de malformaciones con el uso de algunos diuréticos tiazídicos, en ninguna de las 107 mujeres tratadas con hidroclorotiazida durante los primeros cuatro meses de embarazo se ha observado un aumento en la frecuencia de anomalías congénitas¹. Tampoco se ha demostrado este aumento en los niños de 99 madres tratadas durante el primer trimestre en el Boston Collaborative Drug Surveillance Program^{1,3,5}. Otro estudio de seguimiento ha evaluado recién nacidos expuestos durante el primer trimestre a diuréticos tiazídicos, entre otros: 20 a clorotiazida y 567 a hidroclorotiazida. El número de defectos mayores observados/esperados y la incidencia para cada fármaco fue de 2/1 y 10% y 24/22 y 4,2%, respectivamente. Se recogieron datos específicos para 6 categorías: anomalías cardiovasculares 0/0 y 7/6, hendidura oral 0/0 y 0/1, espina bífida 0/0 y 0/0,5, polidactilia 0/0, reducción de miembros 0/0 y 0/1 e hipospadias 1/0 y 1/1. Aunque el número de exposiciones es pequeño, los resultados no revelan una asociación entre los diuréticos y malformaciones congénitas¹.

No obstante, los diuréticos tiazídicos en general no suelen recomendarse durante la gestación porque reducen el volumen plasmático materno y comprometen la oxigenación y nutrición fetal. Su uso ha sido asociado con complicaciones en la madre (alteraciones electrolíticas, hiperglucemia, hiperuricemia, y, raramente, pancreatitis)³. También pueden causar hiponatremia, hipopotasemia, hipoglucemia e hiperbilirrubinemia en el recién nacido^{1,3,6,7}. Algunos estudios han descrito trombocitopenia neonatal tras administración a gestantes de hidroclorotiazida y diuréticos tiazídicos similares en el último periodo de gestación, aunque su mecanismo es desconocido^{1,3}. Otros efectos adversos que pueden aparecer son ictericia en neonatos^{1-3,12,15} y desbalance electrolítico^{1,4,8}.

El tratamiento durante el embarazo con diuréticos tiazídicos ha sido considerado como tema de estudio por la FDA, considerándose que el uso rutinario de dichos fármacos está contraindicado en mujeres con edema moderado, dado que no previenen la toxemia y exponen a la madre y al feto a riesgos innecesarios. Aunque los resultados no son concluyentes, algún estudio ha mostrado algún riesgo de anomalías congénitas en el primer trimestre. Por tanto, su administración en el embarazo sólo está indicada cuando los potenciales beneficios justifiquen sus posibles riesgos. Están indicados en gestaciones con edema por causas patológicas, como es el caso de gestantes con enfermedades cardiovasculares^{1,4,9}.

Hidroclorotiazida está clasificado en la **categoría D** según la FDA, cuando es utilizada en hipertensión inducida por el embarazo¹, aunque el propio fabricante y algunas fuentes bibliográficas le asignan la **categoría C**^{1,2,3,4,10}.

BIBLIOGRAFIA

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 2005.
2. *Drug Information for the Health Care Professional*. Vol. I. USP DI 1994. Thomson Micromedex. Greenwood Village, 2004.
3. Davies DM. *Textbook of adverse drug reactions*, 4th Ed. Oxford Medical Press. Oxford, 1991.
4. *Dictionaire Vidal*. Editions du Vidal. Paris, 2005.
5. Dukes MNG. *Meyler's Side Effects of Drugs*, 130 Ed. Elsevier. Amsterdam, 1996.
6. Shepard TH. *Catalog of teratogenic agents*. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Bethesda, 1992.
7. Therapy of chronic hypertension in pregnancy. *Drug Consults*. In: Klasko RK (Ed). *Drugdex® System*. Vol. 125. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 06/2005).
8. Burrows RF, Burrows EA. Assessing the teratogenic potential of angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38:206-311.
9. American Health-System Pharmacists Society. *American Hospital Formulary Service: Drug Information*. Bethesda, 2002.
10. Enalapril. *Drug Evaluation Monograph*. In: Klasko RK (Ed). *Drugdex® System*. Vol. 125. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 06/2005).

HIDROCORTISONA

Hidrocortisona (cortisol) es un corticosteroide secretado por la corteza adrenal, resultado de la reducción hepática de la cortisona, que es, por tanto, su precursor. Hidrocortisona es de elección para la terapia de sustitución en la insuficiencia adrenocortical^{1,2,3}. La información específica acerca del riesgo fetal de hidrocortisona es escasa, por lo que haremos referencia a los corticoides en general.

Estudios realizados en animales han demostrado que los corticosteroides aumentan la incidencia de paladar hendido, insuficiencia placentaria, abortos espontáneos y retraso del crecimiento intrauterino^{1,2,4,5}.

Los corticosteroides atraviesan la placenta. Aunque no se han realizado estudios controlados adecuados en humanos, existen datos que indican que a dosis farmacológicas pueden aumentar el riesgo de insuficiencia placentaria, disminución del peso del recién nacido o parto con producto muerto. Sin embargo no se han confirmado efectos teratógenos en humanos^{4,6}, y además, con las dosis que se usan en clínica el riesgo de producir paladar hendido parece ser bajo, no confirmándose mediante estudios caso control la incidencia del 1% a la que hacían referencia estudios antiguos^{7,8}.

En estudios realizados en mujeres embarazadas con enfermedad inflamatoria intestinal que recibieron corticosteroides solos, no se ha puesto de manifiesto un incremento en la incidencia de anomalías congénitas ni diferencias con el grupo no tratado, en cuanto a presencia de bajo peso o de complicaciones en el neonato⁹. En otro estudio se evidenció un incremento en incidencia de niños de bajo peso al nacer, aunque no se pusieron de manifiesto anomalías congénitas⁹. En un estudio realizado sobre 50.282 mujeres, de las cuales 34 recibieron cortisona durante el primer trimestre de embarazo tampoco se pudo establecer asociación con malformaciones congénitas¹⁰. Sin embargo, en otros 35 casos de exposición en el primer trimestre comunicados se observaron defectos congénitos en 9 niños: cataratas, ciplopia, defecto del septo interventricular, paladar hendido, hidrocefalia, coartación de la aorta, testículos no descendidos, gastrosquisis, pie deforme¹⁰. Una revisión realizada por el Comité para la Seguridad de los Medicamentos del Reino Unido concluyó que no hay una evidencia convincente de que los corticosteroides produzcan un incremento en la incidencia de anomalías congénitas⁷.

Los autores de otro estudio llegan a la conclusión que es rara la presencia de insuficiencia adrenal en los neonatos cuyas madres recibieron corticosteroides durante el embarazo⁹. Los niños nacidos de madres que han recibido dosis importantes de corticosteroides durante el embarazo, deben ser cuidadosamente observados para detectar signos de hipoadrenalismo y administrar el tratamiento de sustitución necesario^{4,11}. En cambio las dosis fisiológicas de sustitución de corticosteroides administradas para el tratamiento de la insuficiencia adrenal materna es poco probable que afecten adversamente al feto o al neonato^{4,11,12}. Su uso durante el embarazo sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras^{1,12}, aunque existe una amplia casuística que lo apoya en condiciones terapéuticas indispensables (tratamientos de restauración hormonal, etc.)¹².

La categoría de riesgo fetal de la FDA asignada a la hidrocortisona es la **D** según unas fuentes⁹, la **C** según otras^{4,12}, e incluso la **B** en otra⁸. Para la Cortisona, precursor de la Hidrocortisona la categoría de riesgo fetal de la FDA es la **D**¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2001.
 2. Corticosteroids and Pregnancy. ITIS-RISK Newsletter. Vol 8 nº 1; May 2000// www.fetal-exposure.nwu.edu
 3. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 3ª Ed. Editorial Masson. Barcelona, 1997.
 4. Información de medicamentos para el Profesional Sanitario.USP DI 1994. 2ª ed. Española. Ministerio de Sanidad y consumo. Madrid, 1995.
 5. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
 6. Dukes MNG. Meyler's Side effects of drugs. 13th edition. Elsevier. Amsterdam, 1996.
 7. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th ed. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
 8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.
 9. Hydrocortisone. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 108. Englewood, Colorado (edition expires 06/01).
 10. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
 11. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.

HIDROXICINA

Aunque los estudios en animales a dosis elevadas han demostrado efectos teratógenos, en humanos no se ha corroborado este efecto¹⁻⁴. En sendos estudios realizados con 100 y 81 mujeres gestantes tratadas con hidroxicina durante el primer trimestre del embarazo, no se observó diferencia significativa en la incidencia de malformaciones con el grupo control^{1,3}. En otro estudio 120 mujeres tratadas con hidroxicina o cetirizina (metabolito activo de hidroxicina) durante el embarazo, 53 tomaron hidroxicina y 39 cetirizina, tampoco se encontraron diferencias en la incidencia de anomalías entre ambos grupos y el grupo control⁵. Sin embargo, diferentes estudios han puesto de manifiesto la posible asociación entre la administración de hidroxicina en el primer trimestre de embarazo y la aparición de defectos congénitos: un trabajo detecta 5 (10%) niños con malformaciones y otro 48 (5,8%) casos¹.

La bibliografía disponible indica que hidroxicina está contraindicado durante el primer trimestre de embarazo, hasta que se pueda definir totalmente su seguridad durante dicho periodo¹.

Hidroxicina está clasificada como factor de riesgo **fetal C** según la FDA^{1,3}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
2. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda 2002.
3. Hydroxyzine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 112. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (06/02).
4. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2^a ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
5. Einarson A, Bailey B, Jung G, Spizzirri D, Baillie M, Koren G. Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997 Feb; 78 (2):183-6.

HIDROXICLOROQUINA

Hidroxicloroquina (HCQ) posee acción antimalárica y antiinflamatoria. Ejerce un efecto benéfico en el lupus eritematoso (crónico discoide y sistémico) y artritis reumatoide aguda o crónica. El mecanismo de acción por el cual actúa no es completamente conocido¹.

Estudios con cloroquina, llevados a cabo en ratones, ratas, conejos y monos gestantes, indican que el fármaco atraviesa la placenta, se acumula en las estructuras de melanina de los ojos y oído interno del feto y se retiene durante 5 meses después de eliminar el fármaco del resto del cuerpo².

Los datos publicados relacionados con el uso de hidroxicloroquina durante el embarazo en humanos son escasos, pero no indican que el fármaco posea un riesgo significativo para el feto. Un pequeño estudio (n=11) indicó que hidroxicloroquina atraviesa la placenta. En el parto, la concentración media de HCQ en sangre materna y en cordón umbilical no fue significativamente diferente (893 ng/mL frente a 894 ng/mL, p=0,01). Las gestantes recibieron 200 mg de HCQ una vez al día (n=3) o dos veces al día (n=8). Todas habían estado tomando HCQ durante los seis meses previos al embarazo como tratamiento del Lupus eritematoso sistémico (LES), Síndrome de Sjogren, o enfermedad de tejido conectivo mixta o no clasificable. Los partos tuvieron lugar con una media de 37,7 semanas de gestación y un peso de 3.130 gramos. No hubo malformaciones ni anomalías en ningún caso³.

The Collaborative Perinatal Project monitorizó 50.282 parejas madre-niño, 2 de las cuales fueron expuestas a hidroxicloroquina durante el primer trimestre. Ningún niño presentó anomalías congénitas. Una referencia informó que no hubo anomalías en un feto tras aborto terapéutico en la semana 14 de gestación. El feto fue expuesto a 400 mg diarios de HCQ desde la misma concepción. El examen de hueso temporal, precartilago embrionario, análogos de martillo, yunque y estribo, y membrana laberíntica demostraron un estado de desarrollo normal, indicando ausencia aparente de ototoxicidad inducida por HCQ en el feto. Una comunicación corta describió el uso de 200 mg diarios de HCQ durante las primeras 16 semanas de gestación para el tratamiento de lupus eritematoso discoide. La madre dió a luz un niño sano y en buen estado a los 2 años².

Se ha descrito el uso de HCQ en 27 embarazos de 23 mujeres con LES leve o moderado. De 17 gestantes que fueron tratadas con dosis diaria de 200-400 mg de HCQ durante toda la gestación, los resultados incluyeron 2 abortos, 2 muertes perinatales, 1 niño con bloqueo cardíaco congénito y 12 recién nacidos sanos. En otros 6 embarazos, el tratamiento con HCQ comenzó después de la concepción, 3 de ellos durante el primer trimestre. En 4 casos la terapia con HCQ fue suspendida tras el diagnóstico de embarazo, dando lugar a un empeoramiento de la enfermedad, un aumento de la dosis de prednisolona y la terminación del embarazo en un caso a causa de lupus renal severo. No se observaron efectos adversos fetales/neonatales relacionados con HCQ. El seguimiento de 20 recién nacidos a lo largo de 3 años demostró que todos estaban sanos. Los autores sostienen que la HCQ es segura en el embarazo, y a causa del riesgo de erupción de lupus, la suspensión de la terapia con HCQ en el embarazo puede representar un gran peligro para el feto².

De 10 recién nacidos de madres que tomaban HCQ desde la semana 11 de gestación como promedio, los exámenes de seguimiento entre 1,5 y 3 años no mostraron ningún tipo de compromiso para su salud. El peso y altura estaban por encima del percentil 50, el desarrollo cognitivo fue normal, y no se detectaron defectos auditivos ni oftálmicos³. De 21 niños expuestos a dosis terapéuticas de HCQ (n=14) o cloroquina (n=7) en útero no se detectaron defectos visuales ni auditivos. La dosis diaria media fue de 317 mg HCQ y 332 mg de cloroquina utilizados para el tratamiento del lupus eritematoso o artritis reumatoide. Catorce niños fueron expuestos a lo largo de los 12 meses de gestación; sólo 2 gestantes no fueron expuestas durante el primer trimestre. El promedio de edad de examen visual fue hasta los 2,8 años³.

Mientras que el riesgo fetal definitivo queda por definir, un estudio prospectivo de gestantes con LES determinó hidroxicloroquina como efectiva y segura. 20 mujeres embarazadas con LES o lupus discoide fueron aleatorizadas a HCQ o placebo entre las semanas 8 y 18 (media 11 semanas). Un test de valoración estándar modifi-

cado para su uso en gestantes (SLEPDAI) monitorizó el desarrollo de la enfermedad. Los resultados fetal/neonatal fueron valorados en el nacimiento y en un seguimiento de los niños a 1,5 y 3 años. La valoración SLEP-DAI mejoró después del parto en gestantes con HCQ comparado con el valor de base, mientras que las gestantes con placebo no mostraron cambios. En gestantes con HCQ no hubo exacerbaciones de la enfermedad durante el embarazo, mientras que hubo 3 de 10 pacientes con placebo. HCQ permitió una reducción de la dosis de esteroides. En el grupo placebo hubo un parto prematuro a las 25 semanas con muerte neonatal posterior³.

Hidroxiclороquina no parece ser un riesgo significativo para el feto, especialmente a dosis bajas. El CDC mantiene que HCQ puede utilizarse como profilaxis antimalárica a dosis de 400 mg semanales. El uso de dosis más altas durante períodos prolongados, tal como su uso en LES y artritis reumatoide probablemente representa un incremento del riesgo fetal, pero la magnitud del incremento es desconocida². Algunos clínicos sugieren que sería prudente evitar el uso de HCQ en gestantes con artritis reumatoide si pueden ser controladas con corticosteroides. En el caso de pacientes con lupus eritematoso sistémico sugieren que el riesgo de brote de enfermedad y pérdida de embarazo por suspensión del tratamiento tiene mayor peso que el riesgo fetal por continuación del tratamiento, por lo que el beneficio de la terapia con HCQ sería mayor al riesgo para el feto^{2,4}. Se encuentra clasificado en la **categoría C** de factor de riesgo según la FDA^{1,2}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7ª Ed. Baltimore, Williams-Wilkins, 2005.
3. Hydroxychloroquine. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 127. Greenwood Village, Colorado (ed. exp 03/06).
4. American Society of Hospital Pharmacist. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2006.
5. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
6. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI 2004. Thomson Micromedex, 2004.
7. Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 7th Ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.

IBUPROFENO

Ibuprofeno es un AINE utilizado en el manejo de dolores leves y moderados y en el tratamiento de procesos inflamatorios.

Estudios de reproducción, llevados a cabo en ratas y conejos a dosis algo menores que la dosis clínica máxima, no han demostrado evidencia de desarrollo de anomalías^{5,6}. No se ha establecido la seguridad del uso de ibuprofeno durante el embarazo^{1,3-5,7,8}. Ni existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas^{1,5}.

No se han localizado estudios que relacionen el uso de ibuprofeno con defectos congénitos⁶. El laboratorio fabricante recibió información sobre la utilización de ibuprofeno en 50 casos de embarazo mediante un sistema de notificación voluntaria. En ella se citan 5 casos de defectos congénitos aunque no se ha establecido relación causal con el fármaco: anencefalia (exposición durante el primer trimestre a ibuprofeno, doxilamina y piridoxina), convulsiones, parálisis cerebral (exposición a otros fármacos), un caso no confirmado de microoftalmia con hendidura nasal y paladar ligeramente curvado y manchas en dientes^{6,8}.

Otro estudio sugiere que el riesgo de abortos espontáneos está incrementado con el uso de AINEs, sin embargo, los autores apuntan a que ésta observación debe ser confirmada. El mismo estudio no encontró asociación entre el uso a AINEs y anomalías congénitas, bajo peso al nacer o nacimiento prematuro^{3,8}.

Todos los AINEs, por su mecanismo inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, pueden producir constricción y cierre prematuro del ductus (conducto) arterioso del feto, si se mantiene la administración crónica durante el último trimestre de gestación. Este efecto podría desembocar en la aparición de hipertensión pulmonar y en el desarrollo de la capa muscular lisa de los vasos precapilares fetales, que se traducirá en hipertensión persistente en el recién nacido^{1,9}.

Resultados de un estudio caso-control sugiere que la ingestión prenatal de aspirina o de otros AINEs puede implicar una hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Los autores sugieren que éstos fármacos pueden ser responsables de alteraciones estructurales o funcionales en la vascularización pulmonar durante la gestación^{3,8}.

Un estudio ha encontrado que la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido está significativamente asociada con la exposición in útero de AINEs, particularmente aspirina, ibuprofeno y naproxeno. La exposición fetal a AINEs fue confirmada mediante el análisis del meconio^{3,8}.

En un estudio de 1992 en el cual se administraron dosis de 1.200-2.400 mg a embarazadas con un período de gestación superior a 32 semanas se relató una moderada constricción del ductus arteriosus en 4 fetos (6,6%). En todos ellos el ecocardiograma fue normal antes de la semana de interrumpir el tratamiento con ibuprofeno^{6,8}.

Ibuprofeno está clasificado dentro de la **categoría B** de riesgo fetal según la FDA, pero se considera como factor de riesgo D si se utiliza durante el tercer trimestre del embarazo^{1-2,6,9}. Por ello no se recomienda el uso de ibuprofeno especialmente durante el tercer trimestre del embarazo^{2-5,7,8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 33th Ed. The Pharmaceutical Press. London 2002.
3. American Society of Hospital Pharmacist. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2006.
4. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
5. Información de Medicamentos (USP 2ª Ed Española). Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
6. Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 7th Ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
7. Ibuprofen. Drug Evaluation Monographs. Micromedex Inc Vol. 127, Englewood, Colorado (ed. exp 03/06).
8. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7ª Ed. Baltimore, Williams-Wilkins, 2005.
9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.

IMIPRAMINA

Antidepresivo tricíclico con acción y aplicaciones similares a amitriptilina¹. Algún estudio en conejos ha revelado alguna anomalía congénita, pero otros estudios en ratones, ratas, conejos y monos no han mostrado evidencia de teratogenia². Se han comunicado casos aislados de reducción de las extremidades, defectos de la pared abdominal y del diafragma, así como fisuras palatales²⁻⁸. Sin embargo, no se ha podido demostrar una asociación clara con la administración del fármaco^{4,6,7}. Un análisis de 546.505 nacimientos no pudo encontrar asociación entre la exposición a imipramina durante el primer trimestre en 161 casos y la malformación de extremidades². En otros 75 recién nacidos expuestos también en el primer trimestre se observaron 6 (8.0%) defectos (3 esperados) incluyendo (observados/esperados) malformaciones cardiovasculares (3/0.8), espina bifida (1/0.2) e hipospadias (1/0.2). No se observaron anomalías en otras categorías (hendidura oral, polidactilia, reducción extremidades)².

Algunos autores han establecido que la exposición a antidepresivos tricíclicos en el primer trimestre se asocia con anencefalia y otras malformaciones fetales^{3,10}. Se han publicado casos aislados de teratogenia: uno describe a un neonato expuesto a imipramina (10 mg/12 h) durante las primeras 4 semanas de embarazo que presentó multitud de anomalías congénitas (exencefalia, paladar hendido, hipoplasia adrenal, hernia diafragmática, disrafia torácica, malformaciones costales); otro caso corresponde a anoftalmia tras la ingesta por la madre de amitriptilina, aunque asociado a otros fármacos¹⁰.

Por otra parte, en un reciente estudio se ha realizado el seguimiento de 80 gestantes en tratamiento con distintos antidepresivos: amitriptilina (25), imipramina (20), clomipramina (10) y trimipramina (1), entre otros. Se comparó con otros dos grupos: fluoxetina (N=55) y control (N=84). La exposición en el útero durante el primer trimestre a antidepresivos tricíclicos o fluoxetina no afecta al grado de inteligencia ni al desarrollo de la comunicación oral (lenguaje) o el comportamiento en los niños preescolares¹¹. Una parte de las gestantes continuaron el tratamiento a lo largo del embarazo observándose los mismos resultados. Los autores concluyen que la exposición a estos fármacos no afecta el desarrollo neuronal en general. Por otra parte, la incidencia de malformaciones mayores fué similar entre los grupos: 3 defectos en el caso de tricíclicos (anomalía septal ventricular, hipospadias, y estenosis pilórica); 2 con fluoxetina (anomalía septal ventricular y ductus arteriosus) y 2 en el grupo control (alteraciones cardíacas y también anomalía ventricular)¹¹.

En general, los estudios a gran escala y caso-control realizados en humanos no han mostrado asociación entre el uso de antidepresivos tricíclicos y malformaciones congénitas (estudios retrospectivos realizados por el Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, CDC, en Canadá, Finlandia) y en alguna fuente bibliográfica se les considera de elección para tratamiento de la depresión^{1,10,12}. A pesar de considerar que el riesgo teratógeno, si existe, es débil no es posible descartarlo por completo, por lo que siempre se recomienda valorar la necesidad de la terapia antidepresiva, utilizar dosis bajas o evitar su uso durante el primer trimestre¹⁰.

Imipramina se encuentra clasificado en la **categoría D** de riesgo fetal^{1,2,6-8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference, 32ª Ed. The Royal Pharmaceutical Society. Londres 1999.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 4ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1994.
3. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 1999.
4. Physicians' Desk Reference. 52th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 1998.
5. Risperidona. Nuevas monografías. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2ª ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1997.
6. Imipramine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 103. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/00).
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
8. Saltó A, Franquesa N. Embarazo: tiempo de prudente espera. El Farmacéutico 1998; 212:57-84.
9. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Maryland, 1992.
10. Antidepressant use in pregnancy. Drug Consults. DRUGDEX(R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol 103. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (Ed. exp. 03/00).
11. Nulman I, Rovet J, Stewart DE et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. N Engl J Med 1997; 336:258-62.
12. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.

INFLIXIMAB

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (ratón/humano) indicado la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn que actúa inhibiendo el factor de necrosis tumoral (TNF). Debido a que no interacciona con el TNF no humano, sólo se han podido realizar estudios en ratones con anticuerpos análogos, no mostrando evidencia de embriotoxicidad o teratogenia con dosis de hasta 40 mg/Kg¹⁻⁴.

Se desconoce si infliximab atraviesa la placenta humana, ya que a pesar de tener un peso molecular elevado que dificultaría su difusión, la prolongada vida media (8-9,5 días) favorece el contacto materno-fetal que podría derivar en la exposición del feto¹⁻⁴.

Se ha comunicado un caso de una embarazada con enfermedad de Crohn a la que se administraron 2 infusiones de infliximab, alrededor de las 1-2 y 2-3 semanas de gestación, respectivamente. El resultado fue un prematuro a las 24 semanas de concepción que falleció a los 3 días. Asimismo, se han recogido datos de exposiciones en el periodo inmediatamente previo o durante el embarazo, entre las cuales se encuentran 27 mujeres de las que 3 abortaron espontáneamente, 1 interrumpió voluntariamente el embarazo, 6 dieron a luz recién nacidos a término (no incluida información detallada de los mismos), 1 caso de recién nacido con tetralogía de Fallot y del resto se desconocen los resultados. En este análisis destaca la similitud que establecen los autores, al igual que en otras publicaciones, entre el mecanismo de acción de infliximab y talidomida, que reduce los niveles de TNF y posee un potencial teratígeno claramente establecido. No obstante, puede que la disminución en la producción de TNF no sea la causa de la teratogenia asociada a talidomida³.

En la información postmarketing de infliximab se han recopilado los resultados de 36 madres tratadas antes y/o durante el primer trimestre de embarazo, entre las que nacieron 26 niños vivos y de éstos 2 presentaron complicaciones: uno murió a las 3 semanas y el otro con tetralogía de Fallot, que fue corregida y permitió al recién nacido mantenerse sano³. El caso de una mujer con artritis reumatoide tratada con infliximab y metotrexato que sufrió un aborto a las 6 semanas de gestación, el cuál se relacionó más con metotrexato, pone de manifiesto que el uso de este tratamiento combinado no es totalmente inocuo y requeriría evitar preferiblemente el embarazo⁵.

En 2003 se publicó el caso de una mujer de 29 años que recibió 3 infusiones de 600 mg/dosis durante 6 semanas y una cuarta infusión de 500 mg 3 meses más tarde, la cual coincidió aproximadamente con el tercer día postconcepción. El recién nacido estaba sano y se desarrolló normalmente hasta el final del seguimiento, 20 meses de edad⁶. Se ha comunicado algún caso más de nacimientos a término completamente sanos⁷.

Una reciente revisión ha evaluado el uso de infliximab en 10 gestantes con enfermedad de Crohn que dieron a luz niños sin malformaciones congénitas, retraso en el crecimiento o parámetros anómalos para la edad gestacional. De hecho, los autores consideran que estos resultados muestran un mayor beneficio del tratamiento sobre los posibles riesgos para el feto⁸. En otra recopilación de 96 casos expuestos a infliximab se observaron un 67% de nacimientos vivos sin problemas, 15% de pérdidas del feto y 19% de abortos terapéuticos, lo cuál no difiere significativamente de la población general en EEUU o de gestantes con enfermedad de Crohn no expuestas a infliximab. No parece existir un mayor riesgo de resultados adversos, aunque son necesario disponer de mayor experiencia para excluir completamente cualquier riesgo fetal⁹.

La evidencia publicada no sugiere una asociación significativa entre su uso y resultados adversos en el embarazo, pero se requiere mayor experiencia para determinar su total seguridad y suele ser recomendable descartar un embarazo cuando se inicia una terapia biológica, utilizándolo sólo en casos estrictamente necesarios^{1,2,10}. Infliximab se encuentra clasificado en la **categoría C** según alguna fuente bibliográfica³, aunque otras lo clasifican en la **B**^{2,4}.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, AHSP, 2006.
2. Infliximab. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2005.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
4. Infliximab. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).
5. Kinder AJ, Edwards J, Samanta A, Nichol F. Pregnancy in a rheumatoid arthritis patient on infliximab and methotrexate. *Rheumatol* 2004; 43:1195-6.
6. Burt MJ, Frizelle FA, Barbezar GO. Pregnancy and exposure to infliximab (anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody). *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:465-6.
7. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003; 30:241-6.
8. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:733-8.
9. Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2385-92.
10. Shrim A, Koren G. Tumour necrosis factor alpha and use of infliximab. Safety during pregnancy. *Can Fam Physician* 2005; 51:667-8.

INTERFERON BETA

Los interferones beta derivan de fibroblastos o se obtienen por ingeniería genética y poseen actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. Las variaciones proteicas de las sub-especies se designan por números y la secuencia de aminoácidos y glicosilación de la molécula por letras¹. Por ello, haremos referencia a los datos disponibles de los distintos tipos de interferones beta utilizados en esclerosis múltiple, aunque son escasos. El interferon beta-1a corresponde a una variante no glicosilada del interferon natural y el interferon beta-1b es prácticamente idéntico al natural¹⁻³.

La seguridad y eficacia clínica del interferon beta natural, o de los interferones en general, durante la gestación es desconocida. No se observaron efectos adversos fetales en la descendencia de ratas a las que se les administró este medicamento por vía intravenosa durante los días 7 a 17, a las dosis más altas (10 MU)⁴. Tampoco se observó actividad teratogena u otros efectos adversos en el desarrollo fetal en monos a los que se les administró interferon (-1a o -1b no especificado) a dosis 100 veces superior a la usual semanal recomendada en humanos (basado en la superficie corporal comparable). Sin embargo, fue evidente su capacidad abortiva después de dosis 3 ó 5 veces superiores, pero no con dosis duplicadas⁵.

En el caso concreto de interferon beta-1b no se han descrito anomalías congénitas tras su administración a dosis de 13.3 MUI/Kg/día en monos Rhesus, mostrando actividad abortiva proporcional a la dosis cuando ésta se encontraba entre 0.89 MUI/Kg/día y 13.3 MUI/Kg/día (2.8 y 40 veces la recomendada en humanos en base a la superficie corporal). Tampoco se han observado efectos teratogénos cuando se ha administrado a monos hembra los días 20 a 70 de gestación⁴⁻⁸. Se desconoce la capacidad teratogena en humanos de los interferones beta⁹. Se han comunicado 4 casos de aborto espontáneo durante un ensayo realizado con interferon beta-1b⁹. Aunque generalmente se recomienda interrumpir el tratamiento antes de la concepción, se han documentado 87 embarazos producidos durante la terapia con interferon beta-1b, siendo la media de tratamiento de 7.39 meses. 33 de las gestantes dieron a luz neonatos vivos y sanos: 17 niños y 16 niñas. El periodo medio de exposición fetal fue de 4.95 semanas. Se produjeron 6 abortos espontáneos y 13 inducidos. El seguimiento de los recién nacidos hasta los 3 años mostró un desarrollo normal. Los datos del resto de embarazos no están disponibles⁹.

En el ensayo PRISMS (Prevention of Relapses, Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis), llevado a cabo para evaluar la seguridad y eficacia del interferon beta-1a (Rebif®), se quedaron embarazadas 7 pacientes, distribuidas entre los grupos de estudio como sigue: 2, 3 y 2 de los grupos tratados con 22µg, 44µg y placebo, respectivamente, siendo interrumpida la terapia. En 5 casos nacieron niños normales y 2 requirieron aborto terapéutico cuando no se detectó el latido fetal (una paciente del grupo de 44µg y otra del grupo placebo)^{9,10}. En vista de esta experiencia, algunos autores consideran que la terapia con interferon beta no es motivo de interrupción del embarazo, pero sí se recomienda abandonar la terapia hasta el parto^{9,10}. Un trabajo¹¹ publicado posteriormente destaca que aunque los datos de administración de interferón en embarazadas son limitados, los resultados han sido exitosos tanto para la madre como para el feto. El uso de interferón en el estadio inicial del embarazo no se considera motivo de interrupción del mismo¹¹.

En lo que se refiere a la propia esclerosis múltiple, parece existir consenso en que el embarazo reduce la proporción de brotes de la enfermedad, incrementándose ésta en el periodo post-parto^{10,12-14}. Se menciona el hecho de que la esclerosis múltiple no parece influir en el embarazo, el parto o la salud del niño¹³. Esta misma conclusión se obtuvo en un ensayo a gran escala que evaluó el efecto del embarazo sobre la enfermedad en 256 embarazadas. La administración de glucocorticoides fue la única terapia utilizada en algunas gestantes¹⁰. Tanto el interferón beta-1a como el beta-1b se encuentran clasificados por la FDA en la **categoría C** de riesgo fetal³, recomendándose en la bibliografía utilizar métodos anticonceptivos adecuados y en caso de embarazo informar de los posibles riesgos sobre el feto por desconocimiento de sus efectos en humanos, evitando su uso durante la gestación^{3-6,13,14}.

Según los datos incluidos en la solicitud de informe de teratogenia consta que la paciente dejó el tratamiento con interferón el 28 de octubre de 2003, aproximadamente 3 semanas antes de la concepción. Dado que la vida media de eliminación de interferón beta-1B es de 5 horas² (no se acumula en tejidos), cabe esperar que el interferón fuera eliminado en su totalidad antes de la concepción, por lo que el embrión no habría sido expuesto al fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale The Extra Pharmacopoeia. 33th ed. The Royal Pharmaceutical Press. London, 2002.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2003.
3. Wagstaff AJ, Goa KL. Recombinant interferon- β -1a. A review of its therapeutic efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BioDrugs* 1998; 10:471-494.
4. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7^a Ed. Johns Hopkins University Press. Bethesda, 1992.
5. Interferon beta-1a / Interferon beta-1b. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized clinical Information System. Vol 119. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (edition exp. 3/04).
6. Interferon beta natural. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized clinical Information System. Vol 103. Micromedex Inc. Engle wood, Colorado (edition exp. 3/ 04).
7. Betaferon[®] (Interferon beta-1b). Guía de Información para el Farmacéutico. Laboratorios Schering. Madrid, 1998.
8. Avonex[®] / Rebif[®] (Interferon beta-1a). Monografía de Producto. Laboratorios Schering-Plough / Serono. Madrid, 1998.
9. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999; 53:1622-7.
10. Pakulski LA, DiMarco LM. Severe bleeding associated with recombinant interferon beta-1b. *Ann Pharmacother* 1997; 31:50-2.
11. Piper JM, Wen TT, Xenakis EM. "Interferon therapy in primary care": *Prim. Care Update Ob Gyns*. 2001 Jul; 8 (4): 163-169.
12. Orviato R, Achiron R, Rotstein Z et al. Pregnancy and multiple sclerosis: a 2-year experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82:191-4.
13. Damek DM, Shuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:977-89.
14. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Corinovic-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med* 1998; 339:285-91.
15. Physicians' Desk Reference. 52^a Ed. Medical Economics Company. USA, 1998.
16. Vademecum Internacional. 39th ed. MediMedia Medicom. Madrid, 1998.

IPRATROPIO BROMURO

Ipratropio es un agente antimuscarínico que se utiliza como broncodilatador en distintas patologías del árbol bronquial. La absorción sistémica tras la inhalación es mínima, así como la transferencia placentaria¹.

Estudios de reproducción realizados con ipratropio en ratones, ratas y conejos a dosis orales aproximadamente 2.000, 26.000 y 200.000 veces superiores a la dosis máxima diaria recomendada en humanos, no han evidenciado efectos teratogénicos; tampoco se demuestra en estudios de reproducción realizados en ratas y conejos con dosis de inhalación 312 y 375 veces superiores a las recomendadas en humanos².

No existen estudios adecuados y controlados en la mujer gestante¹. No hay evidencia científica de que el ipratropio sea perjudicial para el feto².

Se clasifica en la **categoría B** de riesgo en el embarazo según la FDA^{2,3,4}.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2001.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5ª ED. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
3. Ipratropium. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 111. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/02).
4. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company USA, 2001.



IRBESARTAN

Irbesartan es un fármaco antagonista selectivo del receptor de angiotensina II, que actúa inhibiendo los efectos hipertensivos de esta última, especialmente los relacionados con la vasoconstricción y liberación de aldosterona. Está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial¹.

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en ratas y conejos durante el embarazo¹. En ratas, dosis aproximadamente igual o superiores a la dosis máxima recomendada en humanos (MDRH, 300 mg/día) se asociaron con un incremento de la incidencia de cavitación pélvica renal, hidrouréter y/o ausencia de papila renal, así como edema subcutáneo a dosis 4 veces superior la MDRH. Parece ser que las anomalías estaban más relacionadas con la exposición tardía que con la exposición temprana. En el caso de conejas preñadas, dosis aproximadamente 1,5 veces la MDRH se asociaron con mortalidad materna y aborto. Cuando se administraron dosis 5 veces superiores a la MDRH en ratas de ambos géneros, no se detectaron efectos adversos relacionados con el desarrollo de la fertilidad y la reproducción¹⁻³.

No se han publicado estudios bien controlados con el uso de irbesartan en gestantes. El uso de irbesartan en el segundo y tercer trimestre del embarazo puede causar teratogenicidad y toxicidad fetal y neonatal severa. La toxicidad fetal puede dar lugar a insuficiencia renal, anuria, hipotensión, oligohidramnios, retraso en el crecimiento intrauterino, prematuridad, y mantenimiento del ductus arteriosus. La anuria asociada a oligodramnios puede producir contractura fetal de los miembros, deformación craneofacial e hipoplasia pulmonar. Se recomienda que los lactantes que hayan sido expuestos en útero a estos agentes sean estrictamente observados para detectar hipotensión, oliguria e hiperpotasemia¹⁻³.

Un estudio de revisión de dos bases de datos publicado recientemente, describe 37 casos de gestantes expuestas al fármaco durante el primer trimestre. Los resultados fueron el nacimiento de 30 niños sanos e incluyó un caso con malformación mayor (paladar hendido). También hubo un caso de interrupción voluntaria del embarazo tras haberse diagnosticado exencefalia en el feto⁴.

En general los fármacos que actúen directamente sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I ó antagonistas del receptor de angiotensina II) están contraindicados en el embarazo^{1,2,5,6}. Irbesartan ha sido clasificado por el laboratorio fabricante en la **categoría C** de riesgo fetal de la FDA durante el primer trimestre de embarazo y en la **categoría D** durante el segundo y tercer trimestre^{1,2,7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2004.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
3. Physicians, Desk Reference. 57th Ed. Medical Company Economics. USA 2003.
4. Schaefer Christof. Department of Embryology. Angiotensin II-receptor-antagonists: Further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. Wiley InterScience Journal. May, 2003.
5. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
6. C Venkata S, Fenves A. Clinical pharmacology of antihypertensive drugs. Cardiology Clinics. 20(2). May 2002.
7. Irbesartan. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 121. Greenwood Village, Colorado (ed. exp. 09/04).



ISOSORBIDA MONONITRATO

Nitrato utilizado como antinaginoso y antihipertensivo¹⁻⁵. Estudios en conejos a los que se ha administrado dinitrato de isosorbide a dosis orales 35-150 veces la máxima diaria recomendada en humanos han mostrado un aumento de embriotoxicidad relacionado con la dosis^{1,4-6}. No se han realizado estudios adecuados en humanos^{1,4-6}.

En un reciente estudio se ha puesto de manifiesto la efectividad del dinitrato de isosorbide (cuyo metabolito activo principal es el mononitrato de isosorbide) en el tratamiento de la preeclampsia severa sin complicaciones aparentes⁷.

Se encuentra clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal^{1,4-6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 5th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
2. Martindale, *The Complete Drug Reference*. 32th. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
3. American Health-System Pharmacists Society. *American Hospital Formulary Service: Drug Information*. Bethesda, 2001.
4. *Physicians' Desk Reference*. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.
5. Isosorbide mononitrate. *Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R)*. Micromedex Inc. Vol. 108. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/2001).
6. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Versión española USP DI 1994. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
7. Martínez-Abundis E, González-Ortiz M, Hernández-Salazar F, Huerta-J-Lucas MT. Sublingual isosorbide dinitrate in the acute control of hypertension in patients with severe preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50:39-42.

ISOTRETINOINA (ÁCIDO 13-CIS-RETOINOCO)

Isotretinoína o ácido 13-cis-retinoico es un isómero de la vitamina A. Se utiliza principalmente en el tratamiento del acné quístico. Esta acción antiacnéica está relacionada con la reducción del tamaño y la actividad de las glándulas sebáceas^{1,2}, aunque otros mecanismos antiinflamatorios parecen estar implicados³.

Está demostrado que presenta un potente carácter teratogénico cuando se administra durante el embarazo y existe un elevado riesgo de malformaciones congénitas si se produce la concepción durante el tratamiento o incluso en las cuatro semanas después de finalizado el mismo, considerando que la susceptibilidad a un efecto teratogénico comienza a partir del día 11-124 tras la fertilización del óvulo y situándose el periodo crítico en las 2-5 semanas post-concepcionales^{1,2,5-14}. Este riesgo es elevado incluso si el tiempo de exposición al fármaco es corto (una sola cápsula)¹². Se ha descrito el desarrollo de malformaciones asociadas a este fármaco en un 20% de fetos expuestos al principio del embarazo¹³. En un estudio epidemiológico realizado en 409 mujeres en tratamiento con isotretinoína durante alguna fase del embarazo, 151 terminaron en nacimientos, de los cuales 72 (48%) fueron normales, 71 (47%) dieron lugar a recién nacidos con malformaciones congénitas, y 8 (5%) con anomalías distintas a malformaciones¹².

Isotretinoína causa malformaciones mayores craneofaciales, cardíacas, tónicas y del sistema nervioso central en el feto, entre las que destaca: hidrocefalia, microcefalia, anomalías del oído externo, microftalmia y anomalías cardiovasculares, afectando en general aquellas estructuras derivadas o en cuyo desarrollo intervienen las células de la cresta neural cefálica del feto (caso del oído o áreas del corazón)^{1,2,5,7,13-20}. La dosis utilizadas por las gestantes para el tratamiento del acné en algunos de los casos publicados han sido de 0.5-1.5 mg/Kg/día de isotretinoína¹³. El riesgo relativo asociado con este tipo de anomalías ha sido 25.6 veces superior al correspondiente a fetos no expuestos¹³. Se han descrito casos de malformaciones y abortos espontáneos tras la exposición al fármaco en las cuatro primeras semanas postconcepcionales⁶. Incluso se menciona que en niños sin aparentes malformaciones puede presentarse posteriormente retraso mental o dificultades de aprendizaje¹⁹.

En 1999 la CDC entrevistó en California a mujeres en cuyos embarazos más recientes se había utilizado isotretinoína. De las 14 que respondieron, un 57% no había utilizado ningún método anticonceptivo y un 93% no había usado dos que era lo recomendado. 4 niños nacidos vivos no tuvieron malformaciones y en un caso se observaron anomalías múltiples (hidrocefalia, dismorfismo facial y anomalías cardíacas). El resto correspondían a 4 abortos espontáneos y 5 inducidos²⁰.

La vida media del fármaco es de 10-20 horas² y, por lo tanto, no se acumula de forma prolongada como otros retinoides, aunque la eliminación más lenta de alguno de sus metabolitos activos y la posible retención en depósitos tisulares del propio fármaco puede favorecer la persistencia de sus efectos durante algún tiempo^{2,7,17,21}. Por todo ello, la mayoría de los autores recomiendan evitar la concepción durante un mes tras la última toma aunque no esté totalmente demostrado que la exposición en este periodo llegue a ser perjudicial. En 10 casos en los cuales la concepción ocurrió entre 2 y 5 días después de la última dosis del fármaco, los embarazos terminaron en 2 abortos espontáneos y 8 niños vivos y sanos. El tiempo transcurrido entre la última dosis y el momento de la concepción fue de 20 días en los casos de aborto, 28 días en los casos de niños malformados y 33 días en los de niños nacidos vivos y sanos, teniendo en cuenta que la estimación se ha realizado hallando la media entre todas las madres²².

En definitiva, parece que la etapa crítica de posibles efectos teratogénicos es el primer mes de embarazo por lo que resultaría conveniente seguir la norma citada anteriormente de evitar la concepción al menos durante un mes tras la última toma del fármaco. En caso de producirse un embarazo debe valorarse adecuadamente el posible riesgo sobre el feto, dado que éste parece ser elevado.

Se encuentra clasificado en la **categoría X** según la FDA^{1,5,11}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs, GG; Freeman RK; Yaffe, SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 4ª Ed. Williams-Wilkins. Baltimore, 1994.
2. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug information 2000.
3. Norris DA; Osborn R; Robinson W; Tonnensen MG. Isotretinoin produces significant inhibition of monocyte and neutrophil chemotaxis in vivo in patients with cystic acne. *J Invest Derm* 1987; 89: 38-43, 1987.
4. Hays, DP. teratogenesis: A review. Part I and II. *DICP* 1981; 15: 44-58 (542-66).
5. Physicians' Desk Reference. 54ª Ed. Medical Economics Company. USA, 2000.
6. D'Arcy, PF; Griffin, JP. Iatrogenic Diseases. 3ª Ed. Oxford Medical Publications. Oxford, 1986.
7. Información de Medicamentos (USP 14ª ED.). Ministerio de Sanidad y consumo. Madrid, 1995.
8. Martindale, the extra Pharmacopoeia. 32ª Ed. The Pharmaceutical Press. Londres, 1999.
9. Dictionaire Vidal. Editions du vidal. Paris, 1997.
10. Duker MNG. Meyler's Side Effects of Drugs. 11ª Ed. Elsevier. Amsterdam, 1988 (pag. 285).
11. Isotretinoin. Drug Evaluation monograph. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 104. Englewood, Colorado (06/2000).
12. Dai WS; LaBraico JM; Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26(4): 599-606.
13. Pergament E, Schechtman MS, Curell C. Vitamina A and pregnancy: Isotretinoin (Accutane). Illinois Teratogen Information Service (ITIS) Risk/Newsletter 4(6):03/1996. URL: www.fetal-exposure.nwu.edu/news.html. (Consultado en Mayo 2000).
14. O'Connell Kshepard M, Ormond K, Pergament E. Acne and Pregnancy. Illinois Teratogen Information Service (ITIS) Risk/Newsletter 7(5):02/00. URL: www.fetal-exposure.nwu.edu/news.html. (Consultado en Mayo 2000).
15. Martínez-Frías ML. Medicamentos y teratogenia. Monografías Técnicas n. 12. Dirección General de Farmacia y productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y consumo. Madrid, 1989.
16. Rappaport EB, Knapp M. Isotretinoin embryopathy - a continuing problem. *J Clin Pharmacol* 1989; 29:463-465.
17. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
18. Orfanos CE et al. The retinoids. *Drugs* 1987; 34 (4): 459-503.
19. Accutane and other retinoids. URL: www.nlm.nih.gov/medlineplus/birthdefects.html#_espaolspanish. (Consultado en Mayo 2000)
20. Accutane® - exposed pregnancies - California 1999. *MMWR* 2000; 49(02):28-31. URL: www2.cdc.gov/mmwr. (Consultado en Mayo 2000)
21. Kochhar DM; Penner JD. Development effects of isotretinoin and 4-oxo-isotretinoin: The role of metabolism in teratogenicity. *Teratology* 1987; 36 (1): 66-75.
22. Dai WS; Hsu MA; Itri LM. Safety of pregnancy after discontinuation of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1989; 125: 362.

ITRACONAZOL

Itraconazol es un antimicótico relacionado estructuralmente con los antifúngicos derivados del imidazol y, más específicamente, con los triazolo derivados como fluconazol^{1,2}.

Se han comprobado efectos embriotóxicos y teratogénicos a dosis de 40-160 mg/Kg/día (5-20 veces la dosis máxima recomendada en humanos) y 80 mg/Kg/día (10 veces la dosis en humanos) en ratas y ratones^{1,3}. Las anomalías descritas han sido encefalocele, macroglosia y malformaciones óseas¹⁻⁴.

En un estudio de cohortes presentado en 1996 tras la exposición en 70 embarazos, durante la organogénesis, a dosis únicas de fluconazol o itraconazol, no se demuestran eventos adversos⁴.

Los resultados de un reciente estudio prospectivo de cohortes en 229 gestantes, 198 de las cuáles utilizaron el fármaco durante el primer trimestre, muestran una incidencia de malformaciones del 3.2% en el grupo de estudio (156 neonatos) comparado con el 4.8% en el grupo control (187 neonatos), con un riesgo relativo de 0.67 (95% IC, 0.23-1.95). El estudio apoya la hipótesis de un uso seguro durante el embarazo⁵. Los mismos autores que han llevado a cabo el estudio habían puesto de manifiesto anteriormente los riesgos derivados de interpretar resultados retrospectivos, dado que la incidencia de anomalías tras el uso de itraconazol durante el primer trimestre descrita en estos casos ha sido cuatro veces superior respecto a estudios prospectivos (13.0 vs 3.2%, $p=0.006$)⁶.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la FDA ha recibido 14 casos comunicados de malformaciones tras el uso de itraconazol, 4 de los cuales citaban defectos en los miembros (incluyendo un caso de agénesis de los dedos de los pies)⁴.

No existen estudios controlados en humanos, por lo que en general sólo se recomienda su uso durante el embarazo cuando el beneficio se considere superior al riesgo para el feto.

Itraconazol tiene asignado un factor de **riesgo C** según la FDA^{3,4,7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2002.
2. Martindale, The Complete Drug Reference. 32ª Ed. The Pharmaceutical Press. Londres, 1999.
3. Physicians' Desk Reference. 56ª Ed. Medical Economics Company. USA, 2002.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5ª Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
5. Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:617-20.
6. Bar-Oz b, Moretti ME, Mareels G et al. Reporting bias in retrospective ascertainment of drug-induced embryopathy. Lancet 1999; 354:1700-1.
7. Itraconazole. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 114. Englewood, Colorado (ed. Exp.12/2002).

KETAZOLAM

Ketazolam es una benzodiazepina de acción prolongada efectiva en procesos que cursan con ansiedad-depresión, y que presenta propiedades similares a diazepam¹. Dado que apenas existe información específica sobre sus posibles efectos teratogénicos, nos referiremos a las BZD en general.

Las BZD pueden causar daño fetal cuando se administran a la mujer embarazada. En varios estudios se ha relacionado el uso de BZD (clordiazepóxido y diazepam) durante el primer trimestre del embarazo con aumento de la incidencia de anomalías congénitas, principalmente hendidura labial y/o paladar¹⁻⁸. De 1.427 recién nacidos con malformaciones comparados con 3.001 controles, el uso en el primer trimestre de BZD (siendo diazepam el más usual), se asoció con hernia inguinal, defectos cardíacos y estenosis pilórica⁵. Con todo, el significado exacto de esta relación es difícil de cuantificar, debido al amplio uso de las benzodiazepinas, junto con lo relativamente raro de la aparición de estos efectos y por el hecho de que muchos de estos tratamientos eran de larga duración, por lo que la probabilidad de que el feto expuesto esporádicamente desarrolle algún defecto es desconocida³. Así, otros estudios epidemiológicos no han podido confirmar relación entre diazepam y labio y/o paladar hendido^{2,6}. Tampoco se ha observado un riesgo incrementado de malformaciones en un estudio de cohorte prospectivo incluyendo 137 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre frente a un número equivalente de controles⁹.

Los resultados del seguimiento de 272 gestaciones mostraron 15 malformaciones entre los 186 nacidos vivos: 4 defectos cardíacos y 6 casos de hernia inguinal, sugiriéndose una posible relación con las propiedades relajantes musculares de las BZD¹⁰. Otro estudio prospectivo reciente incluyó 460 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre no encontrándose un incremento significativo en las anomalías congénitas respecto al grupo control (3.1% vs 2.6%), aunque se observaron algunos casos más de defectos cardíacos en el grupo expuesto al fármaco¹¹.

En definitiva, mientras no se realicen estudios de suficiente envergadura como para proporcionar resultados más concluyentes, no puede considerarse que la exposición en útero se encuentre asociada con un aumento clínicamente significativo de defectos mayores y en muchos casos se las recomienda para trastornos severos (ansiedad, insomnio)⁶.

Se ha de considerar también, en tratamientos prolongados, la posibilidad de aparición de síndromes de abstinencia y flacidez neonatal en el recién nacido^{2,3,7}. De hecho, se ha detectado en niños de madres que tomaron alprazolam durante el embarazo, un síndrome de abstinencia transitorio similar al que se produce con otras BZD^{12,13}.

Ketazolam se encuentra clasificada por la FDA en la **categoría D** en cuanto a teratogenia: evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, aconsejándose evitar su uso excepto en situaciones en las que el beneficio esperado supere el riesgo^{3,14}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale The Drug Complete Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
2. American Health-System Pharmacists Society. Drug Information. Bethesda, AHSP, 2001.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore, 1998.
4. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
5. Saltó A, Franquesa N. Embarazo: tiempo de prudente espera. *El Farmacéutico* 1998; 212:57-84.
6. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
7. Eskes T, Finster M. *Drug Therapy During Pregnancy*. Butterworths. Londres, 1985.
8. Diazepam. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 111. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/02).
9. Pastuszak A, Koren G, Milich V et al. Prospective assessment of pregnancy outcome following first-trimester exposure to benzodiazepines. In: Koren G, ed. *Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1994:77-88.
10. Ormond K, Pergament E. Update: Benzodiazepines in pregnancy. *ITIS RISK / Newsletter (Illinois Teratogen Information Service)* 1999; 7(4). URL: www.fetal-exposure.nwu.edu/news.html.
11. Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, Lukashova I. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic?. *Reprod Toxicol* 1998; 12:511-5.
12. Barry WS, Clair SM: Exposure to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987; 1: 1.436-1.437.
13. Anderson PO, MCGuire GG: Neonatal alprazolam withdrawal possible effects of breast feeding. *DICP Ann Pharmacother* 1989; 23: 614.
14. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos*. Ed. Einsa. Madrid, 1991.

ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA: TRANDATE®

Labetalol es un α_1 β -bloqueante que se utiliza en el tratamiento de la hipertensión¹⁻⁴. En mujeres embarazadas, el labetalol es uno de los fármacos de elección en el manejo de la hipertensión⁴. En un metanálisis de estudios aleatorizados sobre el tratamiento de la hipertensión en el embarazo con α_1 β -bloqueantes se concluye que los beneficios no superan claramente los riesgos en el tratamiento de la hipertensión moderada. Sin embargo si parece necesario el tratamiento en mujeres embarazadas con hipertensión grave (Presión sistólica >170 mm de Hg y Presión diastólica >110 mm de Hg), siendo el labetalol el que más seguridad presentó comparándolo con hidralazina o diazóxido.

Estudios en ratas y conejos a dosis 6 y 4 veces superiores a la máxima recomendada en humanos, respectivamente, no han puesto de manifiesto evidencias de malformación fetal, sin embargo, dosis orales similares a la máxima recomendada en humanos se asociaron con resorciones fetales en las dos especies^{2,3,5}. No ha habido evidencia de fetotoxicidad tras la administración IV de labetalol en conejos a dosis de 1,7 veces la máxima recomendada en humanos^{2,3}. En un estudio en ratas en el último período de la gestación, el uso de labetalol oral a dosis de 2 a 4 veces la máxima recomendada en humanos estuvo asociado con una disminución en la supervivencia neonatal³⁻⁵.

En un estudio en humanos, 29 recién nacidos estuvieron expuestos a labetalol durante el primer trimestre de la gestación. De ellos se observaron 4 (13,8%) defectos mayores (uno esperado) aunque no se detalló el tipo de anomalía. A pesar del pequeño número de las exposiciones, parece existir una asociación aunque no se puede descartar otros factores como la enfermedad de la madre, la medicación concomitante, etc⁴.

Dos neonatos, cuyas madres recibieron labetalol a medio y largo plazo para el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo, nacieron con derrame pericárdico e hipertrofia miocárdica, presentando bradicardia, hipotensión, hipoglucemia y depresión respiratoria. Una de las madres gestantes recibió 800 mg/día de labetalol durante doce semanas seguida de 50 mg/día de atenolol durante diez semanas. La otra recibió 800 mg/día de labetalol y 30 mg/día de nifedipino durante cinco semanas⁷.

En un estudio con labetalol en 85 mujeres embarazadas a una dosis de 1.200 mg/día se obtuvieron como resultados que no hubo efectos tóxicos para la madre y no se produjeron malformaciones congénitas en los neonatos ni éstos presentaron signos de toxicidad.

Sin embargo en otros casos se han descrito cuadros de hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria e hipoglucemia en recién nacidos de madres en tratamiento con labetalol durante el embarazo, aunque estas manifestaciones desaparecieron a lo largo de 24 horas^{3,4,6,8}.

En resumen, el uso de labetalol en el tratamiento de la hipertensión en mujeres gestantes no parece ser un riesgo para el feto, excepto posiblemente en el primer trimestre (por los casos de anomalías mencionados arriba), y de hecho, ofrece ventajas con respecto a los antihipertensivos con únicamente actividad β -bloqueante. Sin embargo, un estudio puso de manifiesto cierto retraso en el crecimiento intrauterino cuando labetalol se administró en gestantes con preeclampsia moderada⁶.

A labetalol se le ha incluido en la **categoría C** de riesgo fetal⁵⁻⁸ según la FDA y la Australian Drug Evaluation (ADEC), aunque a partir del segundo trimestre una fuente le asigna la **categoría D**⁸. Por lo tanto, y sin estudios más concluyentes en humanos el labetalol se ha de utilizar en los casos en donde el beneficio esperado supere el posible riesgo teratogénico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
2. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.
3. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2004.
4. Therapy of chronic hypertension in pregnancy. Drug Consults. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/04).
5. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Versión española USP DI 1994. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
6. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 6th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore. 2002.
7. Labetalol. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/04).
8. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.

LACIDIPINA

Lacidipina es una dihidropiridina bloqueante de los canales de calcio, con acción similar a la Nifedipina, que se utiliza para el tratamiento de la hipertensión^{1,2,3}.

Estudios realizados en animales de experimentación mostraron que la lacidipina carece de efectos teratógenos². No existen estudios en humanos, por lo que el uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras².

La utilización de fármacos bloqueantes de los canales del calcio durante el embarazo parece ser segura tanto para la madre como para el feto cuando se utilizan para el tratamiento de la hipertensión, arritmias cardíacas, angina y en el parto prematuro. En animales se ha demostrado teratogenia con alguno de estos fármacos, si bien no se ha comunicado ningún caso de posible malformación o deformidad atribuible a ellos en humanos. Sin embargo, a la vista de que los estudios en humanos han sido muy limitados, se recomienda que se utilicen durante el embarazo sólo cuando el beneficio esperado supere al potencial daño sobre el feto⁴.

Existe muy poca información específica acerca de los posibles efectos de lacidipina sobre el feto. Fármacos como amlodipina, felodipina, nicardipina y nifedipina, pertenecientes al mismo grupo (dihidropiridinas) están clasificados con la **categoría C** de riesgo fetal⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale The Drug Complete Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
3. Nifedipine. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 113. Englewood, Colorado (edition expires 09/02).
4. Pergament E, Schechtman AS, Roth K. Calcium channel blockers and pregnancy. Itis Risk Newsletter 1996; Vol 5#1. <http://www.fetal-exposure.org/CCB.html>
5. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5th Ed. Lippincott Williams-Wilkins. Baltimore, 1998.

LAMIVUDINA

Lamivudina es un antiviral análogo de nucleósidos utilizado en el tratamiento de la hepatitis B, aunque también se utiliza para el VIH. No se han observado efectos teratogénicos en ratas y conejos a los que se administró lamivudina a dosis 130 y 60 veces, respectivamente, la usual en humanos. En cambio se ha descrito embriofetalidad en conejos a dosis próximas a las humanas, pero no en ratas a esa misma dosis. En ambas especies se ha comprobado que lamivudina atraviesa la placenta¹⁻³.

El pequeño peso molecular de lamivudina facilita su paso a través de la placenta humana y diversos estudios han constatado este hecho^{1,4-6}. Se dispone de mayor experiencia en la terapia del VIH. El Antiretroviral Pregnancy Registry recogió datos prospectivos de 1989 a 2000 incluyendo 526 recién nacidos que habían estado expuestos a uno o más antiretrovirales durante el primer trimestre del embarazo, en 9 de los cuáles se detectaron malformaciones congénitas (1,7%, IC 95% 0,8-3,0). Esta cifra fue de 2,0% (IC 95% 1,3-3,0) en los casos expuestos durante cualquier periodo de la gestación. En ambos casos la prevalencia no difería de la esperada en la población no expuesta¹. Por otra parte, de 786 expuestos a lamivudina (367 en el primer trimestre y 419 en el segundo y tercer trimestres), administrada sola (6 en el primero y 3 en el segundo trimestre) o en combinación, se produjeron 13 anomalías congénitas (7 de expuestos en el primer trimestre y 6 en los otros), aunque no se describe el tipo de defectos. Comparando los resultados de los casos seguidos prospectivamente con los recopilados retrospectivamente se concluyó que no existía un patrón de anomalías común asociado al fármaco¹.

Algún estudio ha referido una prevalencia de malformaciones congénitas del 3% tras la exposición a lamivudina durante el primer trimestre y una prevalencia total en los Estados Unidos del 3,1%⁵. Se ha comunicado el caso de una gestante en tratamiento con terapia antiretroviral (lamivudina, zidovudina e indinavir) durante las primeras 9 semanas de gestación, dando a luz a un niño sano de 3.490 g de peso que a los 2 años se había desarrollado normalmente¹. Otras publicaciones hacen referencia al uso relativamente seguro de lamivudina durante el embarazo¹.

Un ensayo prospectivo y multicéntrico estudió a 39 gestantes con VIH tratadas con zidovudina asociada a lamivudina en el 85% de los casos, adicionándose ésta última a las 17 semanas de gestación. No se observaron efectos adversos clínicamente significativos en los neonatos, concluyéndose que este tipo de terapia era bien tolerada⁷. Por último, el uso de lamivudina al final del embarazo parece favorecer la prevención de la transmisión al recién nacido del virus de la hepatitis B⁸.

Se ha sugerido el posible efecto de estos inhibidores de la transcriptasa inversa sobre la función mitocondrial, lo que podría derivar en efectos adversos tales como polineuropatía, miopatía, cardiomiopatía, pancreatitis, etc. Sin embargo, no está clara esta relación^{1,5}.

Aunque el CDC corrobora las recomendaciones de no interrumpir la terapia antiretroviral durante el embarazo, también considera la posibilidad de evitarla durante el primer trimestre¹.

Lamivudina se encuentra clasificada en la **categoría C** de riesgo fetal^{1,2,5,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6ª Ed. Williams & Wilkins. Baltimore, 2002.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2003.
3. Money DM. Antiviral and antiretroviral use in pregnancy. *Obs Gynecol Clinics* 2003; 30(4). URL: <http://home.mdconsult.com>
4. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th Ed. The Pharmaceutical Press. London 2002.
5. Lamivudine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 119. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/04).
6. Bloom SL, Dias KM, Bawdon RE, Gilstrap LC. The maternal-fetal transfer of lamivudine in the ex vivo human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:291-3.
7. Silverman NS, Watts DH, Hitti J et al. Initial multicenter experience with double nucleoside therapy for human immunodeficiency virus infection during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998; 6:237-43.
8. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HGM et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatitis* 2003; 10:294-97.
9. Physicians' Desk Reference. 57th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2003.

Lamotrigina es un antiepiléptico que no posee relación estructural con ninguno de los restantes fármacos aunque su actividad es similar a fenitoína y carbamazepina¹⁻³. En animales de experimentación no se ha mostrado teratogéno tras la administración oral de dosis hasta 1,2, 0,5 y 1,1 veces la dosis usual máxima en humanos (500 mg/día en mg/m²) en ratones, ratas y conejos, respectivamente⁴. Se observó una evidencia de fetotoxicidad a la dosis de 12.5 mg/Kg/día o la usual de mantenimiento en humanos administrado durante la organogénesis (disminución del peso fetal y aumento de la incidencia de elementos esqueléticos pobremente osificados), aunque se señala que esto indica una penetración limitada de lamotrigina en el feto^{4,5}. Puesto que lamotrigina es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, reduce los niveles plasmáticos de folato en animales, efecto asociado a teratogenia⁵. No obstante, dichos niveles se recuperaron administrando leucovorin y además no hay estudios que demuestren el mismo efecto en humanos⁵. En algunas especies animales se ha producido aumento de la mortalidad postnatal tras la exposición a lamotrigina en útero, pero se desconoce la significación clínica de estos efectos⁶.

No existen datos suficientes sobre el uso durante el embarazo en humanos que permitan determinar de forma concluyente su seguridad⁴⁻⁹. Se ha descrito un caso de embarazo normal tras utilizar lamotrigina¹⁰. Un sistema de registro de gestantes epilépticas en tratamiento con lamotrigina (sustentado y llevado a cabo por Laboratorios Glaxo-Wellcome) recoge de forma prospectiva las exposiciones pre-natales comunicadas voluntariamente. En el caso de la exposición durante el primer trimestre a monoterapia con lamotrigina se han detectado 0 casos de anomalías entre 34 embarazos (IC 95% 0-12,6). Sin embargo, se han producido malformaciones en un 5,6% de 107 embarazos en los que se usó lamotrigina sola o asociada a otro antiepiléptico: 2 abortos espontáneos con defectos del tubo neural y 4 neonatos con distintos tipos de malformaciones: desarrollo de un dedo extra en una mano (la terapia incluía carbamazepina), talipes o pie zambo bilateral, cierre del canal auditivo (tratamiento asociado con gabapentina), soplo cardíaco y perforación. No obstante, este registro del 5,6% relacionado con mono o politerapia no ha resultado superior al esperado en gestantes epilépticas. En cuanto a la exposición en 37 embarazos durante cualquier trimestre no ha aparecido ninguna anomalía congénita. El Comité Asesor de este registro concluyó que el tamaño de la muestra es insuficiente para determinar la absoluta seguridad de este fármaco durante el embarazo. En otro estudio se hace referencia a la falta de asociación específica de alguna malformación con el uso del fármaco¹¹⁻¹³.

El mismo registro ha recopilado datos más recientes y ha obtenido una incidencia de anomalías tras monoterapia de 2,0% (IC 95% 0,6-5,4%), lo que puede suponer un riesgo menor de malformaciones mayores que los antiepilépticos convencionales, aunque se incrementa en caso de politerapia a 4,0% (IC 95% 1,5-9,5%). La combinación de lamotrigina y valproato conlleva un riesgo especial de 12,1% (IC 95% 5,4-23,9%)¹⁵. Otro registro norteamericano establece un riesgo similar de un 1,8% de malformaciones mayores tras exposición en el primer trimestre¹⁶.

Entre 101 fetos expuestos durante el primer trimestre del embarazo se produjeron 6 abortos espontáneos, 20 inducidos (1 feto con anomalías), 3 neonatos con malformaciones congénitas (todos correspondientes a tratamientos con politerapia) y 72 neonatos sin defectos⁴. Los casos de anomalías se encuentran descritos con mayor detalle⁴:

- Recién nacido a término con un dedo extra en una mano tras estar expuesto a lamotrigina (2.000 mg/día) desde la semana 0 hasta la 7 de gestación, aunque la terapia también incluía carbamazepina. En un embarazo previo, también se habían detectado anomalías: defecto del septo cardíaco, huesos múltiples extra en el pulgar izquierdo y distorsión del pene.
- Talipes bilateral en un neonato expuesto a lamotrigina 50 mg/día y valproato durante toda la gestación.
- Tras el tratamiento con 400, 600 y 800 mg/día desde las semanas de gestación 0 a 12, 12 a 16 y 16 hasta el parto a la 37, respectivamente, asociado a gabapentina antes y durante el embarazo, nació un niño sin apertura del canal auditivo del oído derecho, trozos de piel en el izquierdo, ictericia y temblores.

– El cuarto caso corresponde al aborto inducido a las 17 semanas de gestación que había estado expuesto a 700 mg/día de lamotrigina y a clobazam desde antes de la concepción. Las anomalías incluían defecto lumbar del tubo neural, con evidencia de ventriculomegalia y alteración de la fosa posterior.

En definitiva, los datos aún limitados no parecen indicar un riesgo mayor de anomalías congénitas tras la exposición a lamotrigina durante el primer trimestre⁴. En el Lamotrigine Pregnancy Register se ha observado una incidencia de malformaciones de 5,3% (4 de 76, con IC 95% 1,7-13,6%), todos relacionados con politerapia. Sin embargo, alguna revisión ha indicado un cierto riesgo menor de teratogenia, por ello se recomienda no utilizarlo a menos que los potenciales beneficios para la madre superen el riesgo sobre el desarrollo del feto y en algunas fuentes lo consideran contraindicado^{4,8,9}. Lamotrigina se encuentra clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal^{5,6,9,14}.

La aparición de malformaciones específicas depende del momento de exposición durante la embriogénesis: anomalías del tubo neural se producen con una exposición a los 21-28 días de la gestación (desde el primer día de la última menstruación), hendiduras orofaciales a los 35-70 días y defecto del septum ventricular antes de los 42 días^{4,11,15,17,18}.

Aunque el 90% de las mujeres epilépticas tratadas adecuadamente tienen embarazos normales y niños sanos, y a pesar de posibles sesgos en muchos de los estudios publicados en relación, entre otros, a los controles utilizados, no puede descartarse el posible riesgo del cuál debe informarse adecuadamente^{2,19,20}. Las gestantes en tratamiento con antiepilépticos convencionales tienen un riesgo absoluto de dar a luz hijos con alguna malformación congénita de aproximadamente el 7-10%, siendo del 5% en la población no expuesta (2-3 veces mayor que la población general) y los fármacos parecen ser uno de los principales factores de riesgo^{4,5,11,18,19,21-26}. La evaluación de la teratogenia inducida por antiepilépticos es complicada debido a que muchas mujeres cuyos fetos habían estado expuestos tienen niños sin ninguna afección²². Distintos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que una terapia combinada está asociada a un mayor riesgo de efectos teratógenos que la monoterapia, habiéndose descrito una incidencia de un 15% hasta un 25% con la administración de 4 o más antiepilépticos. Por ello, se recomienda el tratamiento con un solo fármaco siempre que sea posible^{4,5,11,15,17,23,24,26}. En el caso de monoterapia el riesgo corresponde a un 3-5% (frente al 2% de epilépticas no tratadas o de la población general)¹¹. En la gestante el objetivo principal será controlar las convulsiones en régimen de monoterapia, a la menor dosis, y si esto no es posible reducir el número de antiepilépticos²⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goa KL, Ross SR, Chrisp P. Lamotrigine: A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993; 46:152-76.
2. Martindale, The Complete Drug Reference. 34th Ed. The Pharmaceutical Press. London 2005.
3. Leach MJ, Marden CM, Miller AA. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: Neurochemical studies on the mechanism of action. *Epilepsia*, 1986; 27:490-7.
4. Briggs GG; Freeman RK; Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
5. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2006.
6. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI 2004. Thomson Micromedex, 2004.
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.
8. British Medical Association/ Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. N° 41 (March 2001). The Pharmaceutical Press. London, 2001.
9. Lamotrigin. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Vol. 127. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 03/06).
10. Rambeck B, Kurlemann G, Stodieck SRG et al: Concentrations of lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her newborn child. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51:481-484.
11. Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs* 1999; 57:535-44.
12. White AD, Andrews EB. The Pregnancy Registry program at Glaxo Wellcome Company. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(2 Pt 2): S362-3.
13. Mackay FJ, Wilton LV, Pearce GL, Freemantle SN, Mann RD. Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:881-6.
14. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Madrid, 1991.
15. Page B, Pennell MD. The importance of monotherapy in pregnancy. *Neurology* 2003; 60:S31-S38.
16. Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 4):11-20. Abstract.
17. Shorvon S. Antiepileptic drug therapy during pregnancy: the neurologist's perspective. *J Med Genet* 2002; 39:248-50.
18. Antiepileptic drugs. Use in pregnancy. Drug Consults. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Vol. 129. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 09/06).
19. Dolk H, McElhatton P. Assessing epidemiological evidence for the teratogenic effects of anticonvulsant medications. *J Med Genet* 2002; 243-45.
20. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999; 33: 145-58.
21. Dean JCS, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet* 2002; 39:251-59.
22. Lewis DP, Van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ. Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I: Antiepileptic drugs, contraceptives, smoking and folate. *Ann Pharmacother* 1998; 32:802-16.
23. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
24. Lindhout D, Omtzigt JG. Pregnancy and the risk of teratogenicity. *Epilepsia* 1992; 33(Suppl.4): 41-8.
25. Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Guidolin L, Vignoli A et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999; 40:1231-6.
26. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344:1132-8.
27. Bruno MK, Harden CL. Epilepsy in pregnant women. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4(1):31-40.



El lansoprazol es un inhibidor de la bomba de protones (ATPasa-H⁺-K⁺) de las células parietales de la mucosa gástrica. Tiene una estructura similar a la del omeprazol (compuesto principal de esta familia y clasificado con la categoría C de la FDA). Está indicado en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal, en la esofagitis por reflujo gastroesofágico y en la erradicación de *Helicobacter Pylori*^{1,2,3}.

Los inhibidores de la bomba de protones no están recomendados durante el embarazo excepto en casos severos intratables de reflujo gastroesofágico o posiblemente previo a la anestesia durante el parto. En estas situaciones, los estudios de teratogenia en animales sugieren que lansoprazol puede ser la mejor elección, siendo más seguro que omeprazol debido a la falta de teratogenicidad en modelos animales^{4,5,6}.

Los estudios de reproducción llevados a cabo en ratas y conejos, tratados con dosis 40 y 16 veces superiores, respectivamente, a la dosis usual recomendada en humanos, no han puesto de manifiesto que lansoprazol produzca efectos adversos en el feto⁵⁻¹³. En ratas preñadas con altas dosis de 50 a 300 mg/Kg se han detectado algunas disminuciones en el peso del feto y de las crías pero no teratogenia u otros efectos adversos^{7,8}.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos para determinar el riesgo fetal de lansoprazol, por lo que debe usarse en el embarazo sólo si los beneficios superan los posibles riesgos^{1,2,7-12}. En un estudio de cohortes en la población no se ha hallado incremento estadísticamente significativo en el riesgo de malformaciones, bajo peso al nacer, o partos prematuros en embarazadas (n=51) expuestas a inhibidores de la bomba de protones (la mayoría habían recibido omeprazol y sólo unas pocas lansoprazol), aunque algunas variables confusas y la insuficiente potencia estadística del estudio limitan la interpretación de los resultados¹⁰.

En definitiva, lansoprazol está clasificado con la **categoría B** de riesgo fetal de la FDA^{1,2,7-12}, y con la **categoría B³** de la ADEC (Australian Drug Evaluation Committee's).

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 2001.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 32th Ed. Londres: Pharmaceutical Press; 1999.
3. Flórez J. Farmacología humana. Masson S.A. 3^a Ed. Barcelona; 1997.
4. Broussard CN, Richter JE. Treating gastro-esophageal reflux disease during pregnancy and lactation: what are the safest therapy options?. Drug Saf 1998 Oct; 19 (4): 325-37.
5. Cappell MS. Gastric and duodenal ulcers during pregnancy. Gastroenterol Clin North Am - 1998 Mar; 27 (1): 169-95.
6. Katz PO. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. Gastroenterol Clin North Am - 1998 Mar; 27 (1): 153-67.
7. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5th Ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998.
8. Physicians Desk Reference 55th ed. USA: Medical Economics Company; 2001.
9. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7^a Ed. The Johns Hopkins University Press. Bethesda, 1992.
10. American Hospital Formulary Service. Drug Information 2001. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists; 2001.
11. Información de Medicamentos (Actualización USP 2^a Ed Española). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1997.
12. Lansoprazole. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex computerized Clinical Information System[®]. Micromedex Inc. Vol 109. Englewood, Colorado (09/2001).
13. Schardein JL, Furuhashi T and Ooshima Y. Reproductive and developmental toxicity studies of lansoprazole (ag-1749) in rats and rabbits. Yakuri to Rinsho 18: s2773-s2783, 1990.

LEFLUNOMIDA

Leflunomida es un profármaco inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras que se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide. Tras su administración, el 90% es rápidamente metabolizado a un metabolito activo (A77 1726), el cual es el principal responsable de la acción farmacológica¹. Este metabolito presenta una larga vida media (14-18 días; rango de 5-40 días), debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas y su recirculación hepatoiliar¹⁻⁵.

A pesar de que aún no se dispone de estudios en humanos, leflunomida ha demostrado un incremento del riesgo de muerte fetal y de efectos teratógenos en animales a dosis que proporcionan exposición sistémica similar o inferior a la obtenida en humanos¹⁻¹⁰. Estudios en ratas y conejos a dosis de 1 mg/kg no han revelado evidencias de daño fetal. Sin embargo, dosis de 15 mg/kg/día en ratas durante el período de organogénesis, (exposición sistémica aproximadamente del 10% de la exposición al metabolito en humanos basada en la AUC), ha mostrado efectos teratógenos (mayoritariamente anoftalmia o microftalmia e hidrocefalia interna). Bajo estas condiciones de exposición, leflunomida también causó una disminución el peso maternal, un incremento de la mortalidad en embriones y una disminución en el peso fetal de los fetos vivos. Estudios de reproducción en conejos utilizando dosis de 10 mg/kg/día durante el período de organogénesis (exposición equivalente a la máxima del metabolito en humanos basada en la AUC) se han relacionado con la aparición de esternebras displásicas y fusibles en la descendencia. No se han observado efectos teratógenos a dosis menores en otras especies. En otro estudio de reproducción en ratas con dosis de 1,25 mg/kg diariamente (exposición sistémica del 1% de la exposición al metabolito en humanos basada en la AUC) empezando 14 días después del apareamiento y continuando hasta el final de la gestación, se observó una marcada disminución en la supervivencia postnatal de la descendencia (mayor 90%)^{1,3,5}.

Se desconoce si leflunomida atraviesa la placenta, aunque es esperable que alcance al feto dado su bajo peso molecular. Tampoco se conoce si el metabolito la atraviesa o si el feto puede metabolizar leflunomida generando dicho metabolito⁵. Se ha descrito que el período más susceptible de afectación de las células neuronales se encuentra entre las semanas 8 a 15 de gestación, **recomendándose un tratamiento específico de lavado desde la tercera semana postconcepción** aunque no está clara la afectación fetal durante el inicio de la organogénesis^{6,11}. En los posibles casos en que la mujer gestante esté tratada con leflunomida se aconseja valorar el riesgo teratógeno. Es posible que la disminución rápida del metabolito activo disminuya el riesgo de daño fetal^{1,3,4,6,11}. El método de lavado propuesto consiste en la administración de *colestiramina 8 g/8h durante 11 días*. Este método parece conseguir una reducción de A77 1726 en plasma de un 40% en 24 h y de un 49-65% en 48 h^{1,3,7,11-13}.

Datos confidenciales procedentes de un registro llevado a cabo por el Laboratorio muestran un total de 41 gestantes expuestas a leflunomida durante el embarazo, de las cuáles 26 dieron a luz niños sin malformaciones, 4 perdieron el feto y 2 abortaron¹⁴.

En una publicación se refieren 5 gestantes expuestas a leflunomida durante el primer trimestre, no sometidas ninguna de ellas al tratamiento de lavado con colestiramina¹⁵:

- 1 caso finalizó el tratamiento 6 meses y medio antes de la concepción, dando a luz un niño normal de 2.600 g.
- 1 caso en tratamiento hasta mes y medio antes de la concepción, 1 caso hasta la semana 9 de gestación y 1 caso hasta la semana 5, optaron todos por la interrupción voluntaria.
- 1 caso en tratamiento hasta la semana 9 tuvo un niño normal a las 36 semanas por cesárea con un peso de 2.200 g.

La publicación de Ostensen M. recoge el seguimiento de 164 embarazos, de un total de 310 exposiciones, de los cuáles 84 fueron a término, 43 abortos electivos y 36 pérdidas del feto. Se registraron 7 casos de malformaciones congénitas¹⁶. También se han referenciado otros 10 casos entre los que se produjeron 2 abortos voluntarios y 1 espontáneo, 2 recién nacidos a término sanos, 2 gestaciones aún sin finalizar, 1 prematuro del que no se han proporcionado detalles y 2 casos perdidos en el seguimiento¹⁷.

En general, es importante planificar adecuadamente el embarazo cuando la enfermedad permanezca estable y recibir información adecuada acerca del tratamiento para ajustarlo convenientemente y minimizar el riesgo fetal^{11,18}. La experiencia en humanos es todavía limitada para extraer conclusiones definitivas. Sin embargo, el uso de leflunomida está contraindicado en mujeres gestantes. Leflunomida se encuentra clasificado en la categoría de **riesgo fetal X**³⁻⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, AHSP, 2001.
2. Anon. Leflunomide and rheumatoid arthritis: new preparation. Neither the safest nor the most effective slow-acting antirheumatic drug. *Prescrire Int* 2001; 10:36-9.
3. Leflunomide. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2005.
4. Leflunomide. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).
5. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*, 7^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
6. Brent RL. Teratogen update: reproductive risk of leflunomide (Arava): a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 2001; 63:106-12.
7. Kaplan MJ. Leflunomide Aventis Pharma. *Curr Opin Investing Drugs* 2001; 2:222-30.
8. Kozar E, Moretti ME, Koren G. Leflunomide: new antirheumatic drug. Effect on pregnancy outcomes. *Can Fam Physician* 2001; 47:721-2.
9. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch Int Med* 2000; 160:610-9.
10. Prakasch A, Jarvis B. Leflunomide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 58:1137-64.
11. Casanova Sorní C, Romá Sánchez E, Pelufo Pellicer A, Poveda Andrés JL. Leflunomida: valoración del riesgo teratógeno en el primer trimestre de embarazo. *Farm Hosp* 2005; 29:265-68.
12. Arava[®]. Ficha técnica. Laboratorios Aventis Pharma.
13. Olsen NJ, Stein M. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350:2167-79.
14. Arava[®]. Departamento médico. Dirección científica. Laboratorios Aventis Pharma, S.A. Madrid, 2002.
15. De Santis M. Paternal and maternal exposure to leflunomide: pregnancy and neonatal outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;7:1096-7.
16. Ostensen M. Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy. *Lupus* 2004; 13:746-50.
17. Chakravarty EF, Sánchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antihreumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003; 30:241-6.
18. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:112-21.

Norgestrel y su isómero activo Levonorgestrel son progestágenos derivados de la Nortestosterona. Son inhibidores más potentes de la ovulación que la noretisterona y poseen, además, actividad androgénica. Levonorgestrel tiene actividad anticonceptiva y se utiliza sólo o en combinación con estrógenos^{1,4,6}. También se utiliza como anticonceptivo oral de urgencia ("píldora del día siguiente")⁴⁻⁶. No se han encontrado casos de anomalías en niños concebidos durante el tratamiento con implantes de levonorgestrel⁴. La mayor parte de información se refiere a la asociación de ambos compuestos, por lo que nos referiremos a los contraceptivos en general.

El acrónimo VACTERL (vertebral, anal, cardiaca, traqueal, esofágica, renal y de los miembros) se ha utilizado para describir las malformaciones fetales producidas por anticonceptivos orales, aunque dichas anomalías sólo ocurrirían en el 0,07-0,1% de los embarazos expuestos a estos fármacos⁵. Datos actuales no indican asociación entre el uso inadvertido de anticonceptivos orales al principio del embarazo y efectos teratógenos^{6,7}. Algunos autores afirman que el riesgo de malformaciones no genitales en el feto después de la exposición a estos agentes es pequeño, si es que existe en realidad³. Aunque tras producirse aborto espontáneo se han encontrado casos de cariotipos anómalos en los fetos analizados, no se ha podido demostrar un riesgo incrementado por el uso de anticonceptivos orales⁷. Un estudio encontró asociación entre la exposición a estrógenos y malformaciones cardiovasculares, oculares, auditivas y síndrome de Down⁸; sin embargo, el análisis de 103 embarazadas que dieron a luz niños con síndrome de Down no estimó un aumento del riesgo derivado del uso de estos fármacos⁷.

En cambio, el efecto de estrógenos y progestágenos sintéticos en el desarrollo de órganos sexuales está bien establecido: por ejemplo, la incidencia de masculinización en fetos hembra expuestos a progestágenos sintéticos se ha estimado en un 0,3%, aunque sería necesaria una exposición superior a 8 semanas para que se manifestase dado que el sistema reproductor se desarrolla entre las semanas 5 y 10 tras la concepción^{3,5,8-10}. Por otra parte, el feto es más vulnerable durante el periodo embrionario (días 18 a 60 post-concepcionales que corresponden aproximadamente a la 3-8 semana de gestación), de manera que en las etapas previas se aplica la ley del todo o nada: la exposición a un agente teratógeno se cree que afecta a todas las células resultando un embrión intacto o provocando un aborto espontáneo¹¹⁻¹³.

No obstante, parece improbable que el riesgo de malformaciones fetales importantes después de la exposición durante el primer trimestre de embarazo difiera no más que un pequeño porcentaje del riesgo en los fetos no expuestos a estos agentes, asignándole un valor inferior al 5%^{9,14-16}. Así, el análisis de 3.002 niños con malformaciones cuyas madres tomaban anticonceptivos mostró que el tipo de anomalías eran similares entre las usuarias y no usuarias de contraceptivos⁹. Los resultados de un reciente estudio de casos y controles sobre el efecto de la exposición prenatal a cada tipo de hormona sexual no apoyan la hipótesis de un aumento en el riesgo de malformaciones genitales y no genitales¹⁷. Una reciente revisión analiza las posibles anomalías no genitales descritas a lo largo de la historia, desde los años 60-70 en que comenzaron a comunicarse algunos casos de asociación entre la exposición a esteroides sexuales y la aparición de estas malformaciones (reducción miembros, defectos del tubo neural, anomalías congénitas cardíacas). Sin embargo, la experiencia acumulada posteriormente no avala esta asociación, considerándose que los progestágenos utilizados en la clínica no causan malformaciones no genitales¹⁸.

Norgestrel al igual que el resto de los anticonceptivos orales están clasificados en la categoría de **riesgo X** según la FDA, y por lo tanto, están contraindicados en el embarazo^{3,4,5,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 34th Ed. The Pharmaceutical Press. London, 2005.
2. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris, 2005.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
4. Levonorgestrel. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
6. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2006.
7. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th Ed. The Johns Hopkins University Press. Maryland, 1992.
8. Briggs GG. Drugs in pregnancy and lactation. In: Koda-Kimble MA, Young LY. Applied Therapeutics: The clinical use of drugs. 5th Ed. Applied Therapeutics Inc. Vancouver, 1992.
9. Oral contraceptive, combination. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).
10. Fármacos en el embarazo. Cap. 249. Embarazo y parto normales. Sec. 18. Ginecología y obstetricia. Manual Merck, 10^a ed., edición del centenario. Harcourt. USA, 1999.
11. Lee A, Schofield S. Drug use in pregnancy: (1) General principles. Continuing Education. The Pharmaceutical Journal 1994; 253: 27-30.
12. McQueen KD. Drugs in pregnancy and lactation. In: Herfindal ET, Gourley DR, Lloyd Hart L. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 5th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1992.
13. D'Arcy PF, Griffin JP. Iatrogenic Disease, 3th Ed. Oxford Medical Publication. Oxford 1986.
14. Davies DM. Textbook of Adverse Drug Reactions. 4th Ed. Oxford University Press. Oxford, 1991.
15. Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. Obstet Gynecol 1990; 76: 552-557.
16. Savolainen E, Saksela E, Saxen L. Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 521-524.
17. Martínez Frias ML, Rodríguez Pinilla E, Bermejo E, Prieto L. Prenatal exposure to sex hormones: a case-control study. Teratology 1999; 57:8-12.
18. Brent RL. Nongenital malformations following exposure to progestational drugs: the last chapter of an erroneous allegation. Birth Defects Research (Part A) 2005; 73:906-18.

LEVOTIROXINA

Levotiroxina (T4) es una hormona tiroidea sintetizada de forma natural por la madre y el feto. Prácticamente no atraviesa la barrera placentaria cuando se utiliza a dosis habituales para el tratamiento del hipotiroidismo en la mujer embarazada¹⁻⁵.

La experiencia clínica global no parece asociar el uso de estas hormonas durante el embarazo con anomalías congénitas⁶. El seguimiento de 554 recién nacidos expuestos a levotiroxina durante el primer trimestre mostró un total de 25 (4,5%) defectos mayores de 24 esperados, incluyendo 5/6 (observado/esperado) anomalías cardiovasculares, 0/1 hendidura oral, 0/0,3 espina bifida, 1/2 polidactilia, 1/1 reducción de miembros y 1/1 hipospadias. Estos datos establecen que no existe asociación entre el fármaco y anomalías congénitas². En un estudio prospectivo en 537 gestantes tratadas con levotiroxina y tiroides (desechado) durante el primer trimestre se observó una posible asociación con anomalías cardiovasculares (9 casos), síndrome de Down (3 casos) y polidactilia (3 casos). Sin embargo, no se encontró significación estadística por lo que sería necesaria una confirmación de estos resultados².

Por otra parte, la levotiroxina ha sido administrada de forma directa al feto o intra-amnióticamente para evitar hipotiroidismo congénito en el feto cuando la madre había recibido yodo radioactivo, no indicándose la aparición de alteraciones congénitas^{1,2}.

Se encuentra clasificado en la **categoría A** de factor de riesgo según la FDA, por lo que se considera un fármaco de uso seguro durante el embarazo^{2,5,6}. Además, el hipotiroidismo materno puede generar mayores complicaciones en el feto, recomendándose incluso no abandonar el tratamiento en embarazadas hipotiroideas y siendo levotiroxina uno de los fármacos de elección⁷⁻¹¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th Ed. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6th Ed. Williams & Wilkins. Baltimore, 2002.
3. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
4. D'Arcy PF, Griffin JP. Iatrogenic Disease, 3^a Ed. Oxford Medical Publication. Oxford 1986.
5. Physicians' Desk Reference. 57th Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
6. Levothyroxine. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex computerized Clinical Information System[®]. Micromedex Inc. Vol 121. Greenwood Village, Colorado (09/2004).
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
8. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
9. Mooney CJ, James DA, Kessenich CR. Diagnosis and management of hypothyroidism in pregnancy. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 1998; 27:374-80.
10. Nikfar S, Koren G. Managing hypothyroidism during pregnancy. Can Fam Physician 2001; 47:1555-6.
11. Larimore WL, Petrie KA. Drug use during pregnancy and lactation. Primary Care, Clinics in Office Practice 2000; 27:35-53.

LISINOPRIL

Lisinopril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) que se utiliza para el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la nefropatía diabética¹⁻³. Estudios en animales revelaron efectos embriotóxicos y fetotóxicos¹. Sin embargo, existen estudios en monos, ratas y conejos a dosis 55, 33 y 0.15, respectivamente, mayores a la dosis máxima recomendada en humanos en los cuales no aparecieron efectos teratogénos⁴.

Entre los años 1985-1992 se comunicaron a la FDA 15 casos de recién nacidos cuyas madres habían estado expuestas a lisinopril durante el primer trimestre. En dos de estos recién nacidos aparecieron defectos graves, en uno de ellos polidactilia y en el otro caso no se cita el tipo de malformación que presentó⁴.

Una mujer de 39 años padecía hipertensión crónica que se trataba con lisinopril, la mujer se quedó embarazada y continuo con el tratamiento hasta la semana 16 de gestación, a continuación se le trató la hipertensión con metildopa, labetalol y nifedipino pero este tratamiento fue inefectivo. Por ello se volvió a prescribir el lisinopril. A las 22 semanas de embarazo el índice de líquido amniótico fue 8 y en la semana 24 fue 0. Se practicó una cesárea en la semana 27 y nació una niña de 680 g con síndrome de distrés respiratorio. Durante los primeros 6 días presentó una función renal deteriorada y una enterocolitis necrotizante aguda. Después de 102 días fue dada de alta⁵.

Una mujer de 18 años estuvo expuesta durante todo el embarazo a una dosis de lisinopril de 10 mg/día para el tratamiento de la hipertensión esencial, y dio a luz a las 33 semanas de gestación un niño de 1,48 Kg de peso. El niño presentó hipoplasia craneal. Además de atrofia y pérdida de tubulos renales con fibrosis intersticial que provocaba una insuficiencia renal por lo que se le sometió a diálisis⁶. A los doce meses aun era necesaria la diálisis⁴.

Un niño cuya madre estuvo expuesta a lisinopril nació en la semana 32 de gestación, debido a que sufría distrés fetal y falta de líquido amniótico. El niño tenía un crecimiento uterino retardado, hipocalvaria, hipocalvaria (falta desarrollo del cráneo), displasia de los tubulos renales e insuficiencia renal. Como en el caso anterior tuvo que ser sometido a diálisis durante 15 meses⁴.

Finalmente una mujer de 31 años estuvo expuesta a lisinopril durante todo el embarazo, inicialmente la dosis fue de 5 mg/día pero se subió a 10 mg/día a los siete meses de gestación. En un principio estaba embarazada de gemelos, pero a las 14 semanas de gestación se produce la muerte de uno de ellos. A las 29 semanas de gestación se observó una falta de líquido amniótico por lo que en la semana 38 se le practicó una cesárea. El niño presentó numerosas malformaciones relacionadas con la falta de líquido amniótico como microcefalia, retrognatía (posición del maxilar inferior por detrás del plano de la frente), tórax en forma de campana, deformidades de flexión en los miembros y dedos cortos. Además padecía hipotensión, bradicardia y anuria. Se le realizó un diálisis peritoneal con uno de los objetivos de disminuir las concentraciones de lisinopril en el organismo que se redujeron aproximadamente un 80 % a los cuatro días de iniciarse la diálisis⁶.

En un estudio sobre los efectos de los IECA durante el embarazo, aparecieron seis mujeres expuestas a lisinopril durante el primer trimestre, a cuatro de ellas se les suspendió el lisinopril antes de cumplir el primer trimestre, a otra a las 20 semanas y la última a las 25 semanas. Estas mujeres dieron a luz niños normales⁴.

En resumen, la evidencia sugiere que todos estos efectos no se producen cuando la exposición se limita únicamente al primer trimestre^{1,6}. En alguna fuente bibliográfica se les considera como teratogénos funcionales, es decir, aquellos que no interfieren directamente en el desarrollo embrionario normal pero pueden tener un efecto tóxico sobre un órgano desarrollado⁷. Por ello, el uso inadvertido en este periodo no parece justificar la interrupción del embarazo, pero sí se recomienda utilizar una terapia alternativa durante el resto del embarazo y en caso de continuar, monitorizar estrechamente los niveles de líquido amniótico y al recién nacido^{1,4,7}.

Lisinopril está clasificado por la FDA en la **categoría C** durante el primer trimestre del embarazo y con factor de **riesgo D** en el segundo y tercer trimestres^{1,8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 2004.
2. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th Ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2002.
3. Physicians' Desk Reference. 57^a Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
4. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Valproic acid. En: Drugs in pregnancy and lactation, 5^a Ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2002.
5. Tomlinson AJ, Campbell J, Walker JJ and Morgan C. Malignant primary hipertension in pregnancy treated with lisinopril. Ann Pharmacother. 2000; 34: 180-2.
6. Filler G, Wong H, Condello AS, Charbonneau, Sinclair B and Kovesi T. Early dialysis in a neonate with intrauterine lisinopril exposure. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003; 88: F154-F156.
7. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
8. Lisinopril. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (09/04).

LITIO CARBONATO

El litio atraviesa fácilmente la placenta alcanzando iguales concentraciones séricas en la madre y en el feto. Este fármaco ha causado diversos efectos teratógenos en especies inferiores, habiéndose descrito paladar hendido en ratones¹⁻³.

Se ha comunicado en varios estudios una asociación entre la administración de litio en el primer trimestre del embarazo e incidencia de malformaciones cardiovasculares como la anomalía de Ebstein en neonatos^{1,2}. En 1988 se habían descrito 300 casos de la anomalía de Ebstein desde que 100 años antes se describiera, lo cual es indicativo de su rareza. Un autor concluye que la mayoría de las malformaciones de válvula tricúspide, entre las que se encuentra la anomalía de Ebstein, no están relacionadas con el uso de fármacos, y por tanto, la asociación entre la utilización de litio y dicha anomalía es débil¹. A la misma conclusión se llega en dos estudios: uno de cohortes realizado con 350 mujeres expuestas a litio en el primer trimestre del embarazo, en el que no se evidencia un incremento significativo en cuanto a anomalías cardiovasculares en el feto; y otro de caso control, en que no se aprecian diferencias significativas en cuanto a la aparición de anomalías cardiovasculares en el grupo expuesto a litio².

Un estudio prospectivo publicado en 1992 recoge los datos sobre exposición a litio en el embarazo, de cuatro centros de información de teratogenia en Canadá y Estados Unidos. Un total de 148 mujeres embarazadas en tratamiento con litio (dosis media diaria de 927 mg) durante el primer trimestre se emparejaron por edad con 148 controles. Hay diferencias estadísticamente significativas en el peso de nacimiento, que es mayor en los niños expuestos al litio, a pesar de ser mayor el porcentaje de madres fumadoras en este grupo. No hay diferencias significativas en cuanto al nº de malformaciones congénitas, que es de 3 en cada grupo (en el grupo expuesto a litio: 2 defectos del tubo neural, y una meromelia; y en el grupo control: un defecto del septo ventricular, una dislocación congénita de cadera, y una parálisis cerebral con tortícolis). No hay diferencias significativas en cuanto al número de abortos terapéuticos, si bien uno de los que hubo en el grupo expuesto al litio fue consecuencia de la existencia de una forma grave de la anomalía de Ebstein. Los investigadores concluyen que el litio no es un teratógeno humano importante y que si hay alteraciones afectivas graves, puede seguir utilizándose durante el embarazo, siempre que se hagan los ensayos de screening adecuados, incluyendo ultrasonidos de nivel II y ecocardiografía fetal^{1,4,5}.

Un trabajo de 1994 evalúa el riesgo de teratogenia de la exposición al litio en el primer trimestre del embarazo. Se incluyen cuatro estudios caso-control en los cuales no hubo ningún caso de la anomalía de Ebstein en 207 embarazos expuestos frente a dos casos en 398 embarazos no expuestos. Los autores concluyen que el riesgo de teratogenia tras la exposición al litio durante el primer trimestre del embarazo es menor de lo que previamente se había comunicado. Los autores de otro estudio publicado en 1995 concluyen que el riesgo de teratogenia con litio, es bajo en mujeres tratadas controladas estrechamente, pero el tratamiento debería ser probablemente interrumpido en el período de la organogénesis cardíaca (2º a 4º mes de embarazo)¹.

En un estudio de vigilancia hecho sobre un total de 229.101 embarazos, durante el período de 1985 a 1992, con 62 neonatos expuestos a litio durante el primer trimestre del embarazo, se observaron 2 defectos mayores al nacer (esperados 3), uno de ellos polidactilia, y no se observaron alteraciones como defectos cardiovasculares, hendidura labial, espina bifida, reducción de miembros o hipospadias^{1,2}.

Cabe reseñar que en un registro danés con 225 gestantes expuestas a litio se describieron 25 (11%) malformaciones mayores en los recién nacidos, de las cuales 18 (72%) eran cardíacas. De estas, 6 eran anomalías de Ebstein⁴.

Los efectos tóxicos (no teratógenos) más frecuentemente comunicados del litio sobre el feto y el neonato son: cianosis, hipotonía, bradicardia, depresión tiroidea con bocio, flutter auricular, hepatomegalia, anomalías del

ECG, cardiomegalia, hemorragia gastrointestinal, diabetes insípida, polihidramnios, convulsiones, shock. La mayoría de estos efectos tóxicos se autolimitan, recuperándose la normalidad en 1-2 semanas^{1,2}.

En resumen, el litio debe evitarse durante el embarazo si es posible, especialmente durante el período de organogénesis cardíaca. En aquellos casos en que su utilización es inevitable, se deben realizar las pruebas de screening adecuadas, incluyendo ultrasonidos de nivel II y ecocardiografía fetal. El uso del litio en el período cercano al parto puede producir toxicidad grave en el neonato, la cual es usualmente reversible. Se desconocen los efectos a largo plazo en el desarrollo postnatal de la exposición in útero al litio, lo cual justifica que se realicen investigaciones en este sentido^{1,6}.

El litio está clasificado en la **categoría D** de riesgo fetal^{1,4,7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5th Ed. Lippincott Williams-Wilkins. Baltimore, 1998.
2. Iqbal MM, Prakash S, Ryan WG, Ryals T, Passman E. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J* 2001; 94(3):305-322.
3. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2002.
4. Lithium. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 113. Englewood, Colorado (edition expires 09/02).
5. Martindale The Drug Complete Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
6. American Society of Health-System Pharmacists. American Health-System Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2002.
7. Base de datos del medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2002. <http://www.portalfarma.com>

LOPERAMIDA

No se han localizado artículos publicados que relacionen el uso de loperamida con defectos congénitos. Estudios en animales (ratas y conejos) usando dosis 30 veces superiores que en humanos no han revelado teratogenicidad¹⁻⁴.

En un estudio de supervivencia realizado por Michigan Medicaid sobre 229 pacientes, se produjeron 101 embarazos con 108 recién nacidos expuestos a loperamida durante el primer trimestre. Seis (5,6%) anomalías mayores fueron observadas (cinco esperadas), tres de las cuales fueron defectos cardiovasculares (uno esperado). Ninguna anomalía fue observada en las otras cinco categorías (hendidura oral, espina bifida, polidactilia, reducción de miembros e hipospadias) para las cuales se disponía de datos específicos. El número de anomalías cardiovasculares sugiere una posible asociación, pero otros factores, incluyendo enfermedades de la madre, uso concomitante de otros fármacos, y azar, pueden estar relacionados¹.

En otro estudio internacional más reciente sobre el uso de loperamida durante el embarazo no se encontró evidencia de teratogenicidad. Mujeres que usaron loperamida, aguda o crónicamente, durante el embarazo (n=105 casos) fueron comparadas con un grupo control (n=105 controles) por edad, hábito de fumar y de beber. Los investigadores siguieron ambos grupos prospectivamente y compararon los resultados. La mayoría (85%) de exposiciones a loperamida ocurrieron durante el primer trimestre, mientras que el 20% tomaron loperamida crónicamente a lo largo del embarazo. La incidencia de malformaciones mayores (0% y 1%), malformaciones menores (3% y 3%), abortos espontáneos (3,8% y 1,9%) fueron estadísticamente similares entre casos y controles, respectivamente².

Loperamida está catalogado como **categoría B** según la FDA^{1,2,4,5}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 50 Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
2. Loperamida. Drug Information. Drugdex (R) System. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol.112. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (06/2002).
3. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2002.
4. Loperamide. USP DI[®]. Drug Information for the Health Care Professional, 22 Ed 2002. URL: www.rima.es
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.

LOPRAZOLAM

Loprazolam es una benzodiazepina (BZD) de vida media intermedia y acción corta efectiva en procesos que cursan con ansiedad-depresión^{1,2}. Su actividad y usos son similares a diazepam. Apenas existe información específica sobre los posibles efectos teratogénicos de loprazolam, por lo que consideraremos los de las BZD en general.

Las BZD pueden causar daño fetal cuando se administran a la mujer embarazada. En varios estudios se ha relacionado el uso de BZD (Clordiazepóxido y diazepam) durante el primer trimestre del embarazo con aumento de la incidencia de anomalías congénitas, principalmente hendidura labial y/o paladar¹⁻⁸. De 1.427 recién nacidos con malformaciones comparados con 3.001 controles, el uso en el primer trimestre de BZD (siendo diazepam el más usual), se asoció con hernia inguinal, defectos cardíacos y estenosis pilórica⁵. Con todo, el significado exacto de esta relación es difícil de cuantificar, debido al amplio uso de las benzodiazepinas, junto con lo relativamente raro de la aparición de estos efectos y por el hecho de que muchos de estos tratamientos eran de larga duración, por lo que la probabilidad de que el feto expuesto esporádicamente desarrolle algún defecto es desconocida³. Así, otros estudios epidemiológicos no han podido confirmar relación entre diazepam y labio y/o paladar hendido^{1,6}. Tampoco se ha observado un riesgo incrementado de malformaciones en un estudio de cohorte prospectivo incluyendo 137 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre frente a un número equivalente de controles⁹.

Los resultados del seguimiento de 272 gestaciones mostraron 15 malformaciones entre los 186 nacidos vivos: 4 defectos cardíacos y 6 casos de hernia inguinal, sugiriéndose una posible relación con las propiedades relajantes musculares de las BZD¹⁰. Otro estudio prospectivo reciente incluyó 460 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre no encontrándose un incremento significativo en las anomalías congénitas respecto al grupo control (3.1% vs 2.6%), aunque se observaron algunos casos más de defectos cardíacos en el grupo expuesto al fármaco¹¹.

En definitiva, mientras no se realicen estudios de suficiente envergadura como para proporcionar resultados más concluyentes, no puede considerarse que la exposición en útero se encuentre asociada con un aumento clínicamente significativo de defectos mayores y en muchos casos se las recomienda para trastornos severos (ansiedad, insomnio)⁶.

Se ha de considerar también, en tratamientos prolongados, la posibilidad de aparición de síndromes de abstinencia y flacidez neonatal en el recién nacido^{1,3,7}. De hecho, se ha detectado en niños de madres que tomaron alprazolam durante el embarazo, un síndrome de abstinencia transitorio similar al que se produce con otras BZD^{12,13}.

Loprazolam se encuentra clasificada por la FDA en la **categoría D** en cuanto a teratogenia: evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, aconsejándose evitar su uso excepto en situaciones en las que el beneficio esperado supere el riesgo^{3,14}. También se considera contraindicado en el embarazo en el German Risk Category (Gr4, Gr9) salvo que el beneficio pueda superar el riesgo¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Health-System Pharmacists Society. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2001.
 2. Martindale The Drug Complete Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
 3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore, 1998.
 4. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
 5. Saltó A, Franquesa N. Embarazo: tiempo de prudente espera. *El Farmacéutico* 1998; 212:57-84.
 6. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
 7. Eskes T, Finster M. *Drug Therapy During Pregnancy*. Butterworths. Londres, 1985.
 8. Diazepam. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 111. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/02).
 9. Pastuszak A, Koren G, Milich V et al. Prospective assessment of pregnancy outcome following first-trimester exposure to benzodiazepines. In: Koren G, ed. *Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1994:77-88.
 10. Ormond K, Pergament E. Update: Benzodiazepines in pregnancy. *ITIS RISK / Newsletter (Illinois Teratogen Information Service)* 1999; 7(4). URL: www.fetal-exposure.nwu.edu/news.html.
 11. Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, Lukashova I. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic?. *Reprod Toxicol* 1998; 12:511-5.
 12. Barry WS, Clair SM: Exposure to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987; 1: 1.436-1.437.
 13. Anderson PO, MCGuire GG: Neonatal alprazolam withdrawal possible effects of breast feeding. *DICP Ann Pharmacother* 1989; 23: 614.
 14. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos*. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
- Loprazolam. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol 111. Englewood, Colorado (ed. exp 03/02).

LORATADINA

Loratadina es un antihistamínico de segunda generación utilizado en el tratamiento de la alergia¹⁻⁴. Estudios en ratas y conejos a dosis 75 y 150 veces superiores a las dosis terapéuticas humanas, respectivamente, no han puesto de manifiesto evidencias de malformación fetal^{4,5}. En un trabajo realizado para determinar el efecto de la loratadina sobre el desarrollo de los órganos reproductores masculinos durante la organogénesis se administraron dosis orales de loratadina de 4, 12 ó 24 mg/kg a ratas gestantes desde el día 7 de la gestación al día 4 postnacimiento, abarcándose así el periodo donde se produce la formación y maduración andrógeno dependiente de los órganos sexuales masculinos. En el día 21 postnacimiento se valoraron en los machos una serie de puntos relacionados con la formación andrógeno dependiente. Se llegó a la conclusión de que la loratadina no afecta al desarrollo de los órganos sexuales masculinos andrógeno dependientes, no apareciendo malformaciones externas como hipospadias (Abertura congénita de la uretra en la cara inferior del pene). En principio no parece que la loratadina tenga actividad antiandrogénica in vivo⁶.

Un estudio realizado en Suecia concluye que los recién nacidos varones de madres expuestas a la loratadina o un antihistamínico no sedante tienen el doble de riesgo de padecer hipospadias que recién nacidos de madres no expuestas. En base a esto se evaluó posteriormente la asociación loratadina e hipospadias en Estados Unidos durante el periodo 1997-2001, llegándose a la conclusión de que no había un mayor riesgo de aparecer hipospadias entre los recién nacidos de madres expuestas a loratadina o a otro antihistamínico y madres no expuestas⁷. En una nota editorial se reseña que este estudio no es del todo concluyente y que son necesarios más estudios sobre la seguridad de la loratadina.

La FDA recibió notificación de seis casos de efectos adversos después de la exposición a loratadina durante el embarazo, dos casos de paladar hendido, un caso de microftalmia con tamaño anormalmente pequeño de las orejas, uno de sordera, uno de displasia del tricúspide y uno de hernia diafragmática. Una relación directa del uso de loratadina y estos efectos no puede ser establecida con los datos disponibles⁴.

En un estudio observacional de cohortes realizado en Inglaterra 18 mujeres embarazadas tomaron loratadina durante el primer trimestre de embarazo, los resultados fueron 2 interrupciones voluntarios de embarazo y 16 recién nacidos sanos⁴.

Un estudio prospectivo multicéntrico evaluó la seguridad del uso de loratadina en el primer trimestre de embarazo. El número total de pacientes que estuvieron expuestas a loratadina durante el primer trimestre fue de 161, la dosis media diaria usada fue de 10 mg/día y la dosis total durante el primer trimestre fue de 50 mg (10-1470 mg). Así mismo se analizó un grupo de 161 mujeres que no habían estado expuestas a este medicamento. Los resultados muestran que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos analizados. En el grupo de loratadina los resultados fueron: 140 recién nacidos sanos, 18 abortos espontáneos, 3 interrupciones voluntarias de embarazo y una muerte fetal. Hubieron 5 malformaciones fetales mayores frente a las 6 aparecidas en el grupo control. Las malformaciones que presentaron los recién nacidos cuyas madres habían tomado loratadina fueron: Un defecto en los riñones, estenosis de la válvula aórtica, anomalía cromosómica (mujer de 35 años que estaba tomando loratadina durante 2 años, pero la alteración cromosómica está relacionada mas directamente con la edad que con el fármaco), una hernia inguinal bilateral y dislocación congénita de cadera. De acuerdo con los resultados no parece que existe una relación dosis dependiente de la loratadina con un mayor riesgo de la aparición de malformaciones fetales⁸.

En otro estudio prospectivo de cohorte se compara la exposición a loratadina durante el embarazo frente a exposición a otros antihistamínicos y a un grupo control. El número de embarazadas expuestas a loratadina fue de 210 de las que aproximadamente un 78% estuvieron expuestas en el primer trimestre, 12% en el segundo y 10% en el tercero. En este grupo hubieron 4 recién nacidos con malformaciones fetales: En uno de ellos tras la exposición en el primer trimestre apareció un Síndrome de Tourette, la madre además estuvo expuesta a fenitoina,

carbamazepina y ciprofloxacino. En otro la exposición tuvo lugar a las 16 semanas de embarazo y el recién nacido presentaba hemangiomas en la cara. En los otros dos casos la exposición fue en el tercer trimestre de gestación y en ambos hubo un defecto en el septo ventricular⁹. No existiendo diferencias estadísticamente significativas en la aparición de malformaciones fetales en los 3 grupos (2,3% de malformaciones en el grupo de loratadina, 4,0 % en el de otros antihistamínicos y 3,0% en el grupo no expuesto). Sin embargo el número de abortos espontáneos sí fue estadísticamente superior en el grupo de loratadina.

Loratadina se ha incluido en la **categoría B** de riesgo fetal según la FDA y la **B₁** según la Australian Drug Evaluation (ADEC)¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
2. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.
3. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2004.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 6th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore. 2002.
5. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
6. McIntyre BS, Vancutsem PM, Treinen KA, Morrissey RE. Effects of perinatal loratadine exposure on male rat reproductive organ development. *Reprod Toxicol.* 2003; 17 (6): 691-7.
7. Evaluation of an association between loratadine and hypospadias United States 1997-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004; 53 (10): 219-21.
8. Moretti ME, Caprara D, Couthino CJ, Bar-Oz B, Berkovich M, Addis A, Jovanovski E, Schüler-Faccini and Koren G. Fetal safety of loratadine use in the first trimestre of pregnancy: A multicenter study. *J. Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(3): 479-483.
9. Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovih A Moerman L, Aron J, Wajnberg R and Ornoy A. Pregnancy outcome after gestacional exposure to loratadine or antihistamines: A prospective controlled cohort study. *J. Allergy Clin Immunol.* 2003; 111 (6): 1239-1243.
10. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/04).

Lorazepam pertenece a las benzodiazepinas (BZD) de acción corta. Los estudios con lorazepam en conejos han mostrado resorción fetal, aumento de la pérdida fetal y algunas anomalías congénitas, aunque estos efectos también se produjeron en los controles¹. No parece haber mostrado teratogenia en ratas^{2,3}. Así, tras la administración durante la organogénesis no se ha observado un incremento de malformaciones⁴. Lorazepam atraviesa la placenta alcanzando en el cordón concentraciones similares a las séricas maternas¹⁻³.

Se ha descrito un caso de exposición a lorazepam (7,5-12,5 mg/día) y clozapina (200-300 mg/día) durante todo el embarazo, presentando una ligera hipotonia al nacimiento relacionada con el lorazepam que se resolvió a los 5 días del nacimiento, pero no se mencionan anomalías congénitas¹.

Estudios prospectivos en un pequeño número de gestantes no han evidenciado un patrón definido de malformaciones tras la exposición a lorazepam durante el primer trimestre². Otra publicación ha puesto de manifiesto la posible asociación entre lorazepam y atresia anal. A partir de la información recopilada en un registro francés de embarazos, los autores refieren que 5 de los 6 casos de atresia anal observados tras el uso de benzodiazepinas, corresponden a la exposición a lorazepam ($p=0,01$)⁵.

Las BZD pueden causar daño fetal cuando se administran a la mujer embarazada. En varios estudios se ha relacionado el uso de BZD (Clordiazepóxido y diazepam) durante el primer trimestre del embarazo con aumento de la incidencia de anomalías congénitas, principalmente hendidura labial y/o paladar^{1,6-11}. De 1.427 recién nacidos con malformaciones comparados con 3.001 controles, el uso en el primer trimestre de BZD (siendo diazepam el más usual), se asoció con hernia inguinal, defectos cardíacos y estenosis pilórica⁸. Con todo, el significado exacto de esta relación es difícil de cuantificar, debido al amplio uso de las benzodiazepinas, junto con lo relativamente raro de la aparición de estos efectos y por el hecho de que muchos de estos tratamientos eran de larga duración, por lo que la probabilidad de que el feto expuesto esporádicamente desarrolle algún defecto es desconocida¹. Así, otros estudios epidemiológicos no han podido confirmar relación entre diazepam y labio y/o paladar hendido^{3,9}. Tampoco se ha observado un riesgo incrementado de malformaciones en un estudio de cohorte prospectivo incluyendo 137 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre frente a un número equivalente de controles¹².

Los resultados del seguimiento de 272 gestaciones mostraron 15 malformaciones entre los 186 nacidos vivos: 4 defectos cardíacos y 6 casos de hernia inguinal, sugiriéndose una posible relación con las propiedades relajantes musculares de las BZD².

Un estudio realizado sobre 460 embarazadas expuestas a benzodiazepinas durante el primer trimestre comparado con 424 embarazadas control no expuestas reveló que el número de interrupciones de embarazo espontáneas y voluntarios fue mayor en el grupo de benzodiazepinas. Sin embargo el número de casos con malformaciones fue de 11 de 355 recién nacidos en el grupo de estudio y de 10 de 382 en el grupo control sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Las malformaciones que aparecieron en el grupo expuesto fueron: cuatro casos de enfermedad coronaria congénita (un defecto en el septo ventricular, una estenosis de la válvula pulmonar y dos inespecíficos, con una muerte neonatal; en estos dos casos la madre también estuvo expuesta a carbamazepina), dos casos de polidactilia, dos de hidronefrosis, uno de atresia esofágica, una parálisis cerebral y un síndrome de Down¹³.

Un metanálisis realizado sobre estudios de cohortes caso-control sobre la exposición a benzodiazepinas durante el primer trimestre de embarazo reveló que en 9 de estos estudios no había relación directa entre la exposición a benzodiazepinas y la aparición de malformaciones fetales y paladar hendido. Sin embargo, en otros 9 estudios sí que se muestra una relación entre la exposición y la aparición de malformaciones mayores y paladar hendido¹⁴.

Cinco mujeres embarazadas se intentaron suicidar durante la 3-4 semana de gestación con una dosis de diazepam que varió de 90-200 mg. Los 5 niños que nacieron fueron normales, sólo en un caso se detectó que los testículos no habían descendido pero parecer ser que esto no estuvo relacionado con la exposición¹⁵. Otro caso publicado es el de una mujer de 36 años con esquizofrenia que durante cinco años estuvo tratada con antipsicóticos atípicos, diazepam y otros medicamentos. A las 37 semanas de gestación dio a luz a una niña normal y sana¹⁶.

En definitiva, mientras no se realicen estudios de suficiente envergadura como para proporcionar resultados más concluyentes, no puede considerarse que la exposición en útero se encuentre asociada con un aumento clínicamente significativo de defectos mayores y en muchos casos se las recomienda para trastornos severos (ansiedad, insomnio)⁹. Lorazepam se encuentra clasificado por la FDA en la **categoría D** en cuanto a teratogenia: evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, aconsejándose evitar su uso excepto en situaciones en las que el beneficio esperado supere el riesgo¹⁷⁻¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
2. Ormond K, Pergament E. Update: Benzodiazepines in pregnancy. ITIS RISK / Newsletter (Illinois Teratogen Information Service) 1999; 7(4). URL: www.fetal-exposure.org/f/news.html.
3. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2006.
4. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore-London, 1992.
5. Bonnot O, Vollet SE, Godet PF, Robert E. Maternal exposure to lorazepam and atresia anal in newborns? Results from a hypothesis generating study of benzodiazepines and malformations (abstract). Teratology 1999; 59:439-40.
6. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th Ed. Pharmaceutical Press. London 2005.
7. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 2005.
8. Saltó A, Franquesa N. Embarazo: tiempo de prudente espera. El Farmacéutico 1998; 212:57-84.
9. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
10. Eskes T, Finster M. Drug Therapy During Pregnancy. Butterworths. Londres, 1985.
11. Diazepam. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Vol. 127. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 03/06).
12. Pastuszak A, Koren G, Millich V et al. Prospective assessment of pregnancy outcome following first-trimester exposure to benzodiazepines. In: Koren G, ed. Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1994:77-88.
13. Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, Lukashova I. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic?. Reprod Toxicol 1998; 12:511-5.
14. Dolovich LR, Addis A, Vaillantcourt JM et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ 1998; 317:839-43.
15. Czeizel AE, Mosonyi A. Monitoring of early human fetal development in women exposure to large doses of chemicals. Environ Mol Mutagen 1997; 121:833-4.
16. Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, Ulku C, Kesim M, Kalyoncu NI. Use of polypharmacotherapy in pregnancy: a prospective outcome in a case. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004 May; 28(3):603-5.
17. Barry WS, Clair SM: Exposure to benzodiazepines in utero. Lancet 1987; 1: 1.436-1.437.
18. D'Arcy PF, Griffin JP. Iatrogenic Disease, 30 Ed. Oxford Medical Publication. Oxford 1986.
19. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.

MAGNESIO LACTATO

Magnesio es un elemento esencial para la actividad de algunas enzimas y para la función normal de los sistemas nervioso y cardiovascular¹. Las sales de magnesio utilizadas como laxantes, son aceptadas como inocuas, aunque debe evitarse su uso en embarazadas que padezcan afecciones cardiovasculares o renales (**categoría B**)².

No se dispone de información bibliográfica sobre posibles efectos teratogénos de magnesio lactato, por lo que hacemos referencia al sulfato como la sal de magnesio más estudiada. En general, la administración de sulfato de magnesio a la madre como anticonvulsivante o por sus efectos tocolíticos no supone un riesgo para el feto o recién nacido. El Collaborative Perinatal Project realizó el seguimiento de 141 gestantes expuestas a sulfato de magnesio, sin observarse evidencia de asociación a malformaciones congénitas³.

Según la FDA al magnesio sulfato se le asigna la **categoría B**²⁻⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Magnesium. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 121. Greenwood Village, Colorado (ed. exp. 09/04).
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6th Ed. Williams & Wilkins. Baltimore, 2002.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.



MAPROTILINA

Maprotilina es un antidepresivo tetracíclico que difiere de los tricíclicos en cuanto a estructura pero no a farmacología^{1,2}. Los estudios en animales a dosis 1-13 veces superiores a las usuales en humanos no han evidenciado efectos teratógenos, mutagénicos ni alteraciones de la fertilidad^{1,3-7}.

No existen estudios bien controlados en humanos con este fármaco. Aunque existe alguna referencia que atribuye malformaciones congénitas al uso de antidepresivos tricíclicos, los ensayos a gran escala no han puesto de manifiesto tal asociación⁸. Un estudio caso-control de 11 madres de niños con defectos congénitos, 5 de ellas tratadas con antidepresivos tri y tetracíclicos y las 6 restantes no tratadas, no demostró relación con anomalías en el sistema nervioso central cuando los fármacos habían sido administrados antes del embarazo y durante el primer trimestre del mismo⁸.

En 13 recién nacidos expuestos a maprotilina durante el primer trimestre se detectaron 2 malformaciones congénitas (15,4%), de 0,6 esperadas, una de las cuales fue hendidura oral (no esperada). No se observaron anomalías en ninguna de las otras 5 categorías de defectos. Aunque el número de casos es reducido, se sugirió una posible asociación del fármaco con la hendidura oral; sin embargo, otros factores concurrentes podían estar implicados³.

Maprotilina se encuentra clasificada con factor de **riesgo B** según la FDA^{1,3,4,7,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2002.
2. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2002.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 4ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
4. Physicians' Desk Reference. 56ª Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2002.
5. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
6. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7ª ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore-London, 1992.
7. Maprotiline. Drug Evaluation Monograph. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 115. Englewood, Colorado (03/03).
8. Martindale, The Complete Drug Reference. 32ª Ed. The Royal Pharmaceutical Society. London 1999.
9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.



MARIHUANA

La marihuana o haschis es un producto natural con propiedades alucinógenas que parece ser utilizado con cierta frecuencia durante el embarazo (3-16%), aunque sus efectos sobre el feto no han sido claramente establecidos, ya que se han descrito resultados adversos de embarazos tras el uso de cannabinoides, pero la mayoría parecen atribuibles a factores concomitantes tales como tabaco, alcohol o la asociación con otras drogas de abuso (LSD, cocaína...)¹⁻⁴. En principio no parece estar asociado el uso de marihuana con malformaciones congénitas mayores o menores, no existiendo un patrón definido^{1-2,6}.

Sí parece observarse retraso en el crecimiento fetal y se ha descrito una posible asociación con el desarrollo de leucemia no linfoblástica aguda en el niño^{2,5}. No obstante, se encuentran descritos casos de niños con diversos tipos de anomalías congénitas: ausencia de manos (exposición conjunta a marihuana y LSD), trisomía 13 con translocación D/D (la madre utilizó LSD, marihuana, barbituratos y anfetaminas a lo largo del embarazo y antes de la concepción), anomalías del SNC, como braquicefalia (LSD y marihuana), porencefalia (LSD, marihuana, alcohol y otras drogas), hamartoblastoma hipotalámico con malformaciones cardíacas y esqueléticas (marihuana y cocaína al principio de la gestación)². Alteraciones cromosómicas producidas por marihuana podrían causar anomalías congénitas, aunque la implicación clínica de este hecho es dudosa².

La marihuana se encuentra clasificada en la **categoría C** de riesgo fetal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. Chap 2. In: Speight TM, Holford NHG, ed. Avery's Drug Treatment. 4th Ed. Adis International. Aucland, 1997.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5^a Ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. Colorado.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 32^a Ed. Londres: Pharmaceutical Press; 1999.
4. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th Ed. The John Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
5. Marijuana-Teratogenicity/effects in pregnancy. Drug Consult. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 109. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/01).
6. Balle J, Olofsson MJ, Hilden J. Cannabis and pregnancy. Ugeskr Laeger. 1999; 6 :161 (36): 5024-8. (abstract Medline).



MEDROGESTONA

Medrogestona es un progestágeno sintético que se utiliza en la amenorrea, hemorragia uterina funcional e hipertrofia prostática^{1,2}. Al no existir información específica sobre los posibles efectos teratogénos de medrogestona, haremos referencia a progestágenos en general.

Los progestágenos se han utilizado durante el primer trimestre para prevenir el aborto o tratarlo, sin embargo, su uso no parece ser efectivo, pudiendo retrasar un aborto espontáneo. Hay evidencia de efectos adversos cuando se utilizan en las 4 primeras semanas del embarazo. Se ha sugerido una asociación entre la exposición durante el primer trimestre y anomalías genitales en fetos machos y hembras: riesgo aumentado (aproximadamente el doble) de hipospadias en fetos masculinos y virilización de los genitales externos en fetos femeninos. También se ha sugerido una posible asociación entre la exposición a hormonas sexuales femeninas y anomalías congénitas, incluyendo defectos cardiovasculares y límbicos¹.

La mayor parte de la información existente se relaciona con el uso conjunto de progestágenos con estrógenos, no siendo posible diferenciar los efectos producidos por cada uno individualmente. Las siglas VACTERL (vertebral, anal, cardíaca, traqueal, esofágica, renal y de los miembros) se han utilizado para describir las malformaciones fetales producidas por anticonceptivos orales compuestos por estrógeno más progestágeno, aunque dichas anomalías sólo ocurrirían en el 0,07% de los embarazos expuestos a estos fármacos. Algunos revisores concluyen que el riesgo de que se produzcan malformaciones no genitales tras la exposición in útero a anticonceptivos hormonales es pequeño³.

En cambio, el efecto de estrógenos y progestágenos sintéticos en el desarrollo de órganos sexuales está bien establecido: en concreto, la incidencia de masculinización en fetos hembra expuestos a progestágenos sintéticos se ha estimado en un 0,3%³. Si se produce embarazo tras el tratamiento, debe considerarse la posibilidad de embarazo ectópico¹, ya que se ha comunicado un incremento de embarazos ectópicos en mujeres tratadas con bajas dosis de progestágenos^{1,4}.

Medrogestona, al igual que la mayoría de progestágenos, está clasificado en la categoría de **riesgo X** según la FDA, y por lo tanto está contraindicado en el embarazo¹. El riesgo potencial embriotóxico y/o teratígeno supera el teórico beneficio terapéutico, por lo que el uso de este medicamento está contraindicado en mujeres embarazadas¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Base de datos del medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001. <http://www.portalfarma.com>
2. Martindale The Drug Complete Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5th Ed. Lippincott Williams-Wilkins. Baltimore, 1998.
4. American Society of Health-System Pharmacists. American Health-System Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2001.

MEDROXIPROGESTERONA

Medroxiprogesterona es un progestágeno derivado de progesterona¹⁻⁶. Los progestágenos atraviesan la placenta⁶.

La incidencia de anomalías congénitas asociadas al uso de progestágenos durante el embarazo es sólo ligeramente superior a la natural de la población general. Probablemente, incluso la progesterona esté exenta por completo de este riesgo, aunque es preferible evitar su uso durante los primeros 4 meses de embarazo igual que ocurre con el resto de progestágenos⁵⁻⁷.

Con el uso de dihidroxiprogesterona se han descrito con carácter aislado casos de ambigüedad genital, espina bífida, tetralogía de Fallot y trastornos psicosexuales en niños. Los fetos femeninos parecen presentar menor riesgo de malformaciones, aunque se ha descrito algún caso de virilización de genitales externos^{1,6-9}. Se han comunicado a la FDA 14 casos de ambigüedad genital, aunque la literatura los relaciona más con los derivados de testosterona³. Algún autor ha encontrado evidencia de que la progesterona a dosis de 5-250 mg/día podría asociarse ocasionalmente con hipospadias en fetos masculinos^{1,6,8}. La exposición durante el primer trimestre parece asociarse a un riesgo aumentado de este tipo de anomalías en fetos masculinos y femeninos (aproximadamente el doble)¹. También se ha sugerido una posible asociación entre la exposición a hormonas sexuales femeninas y malformaciones incluyendo defectos cardiovasculares y límbicos, aunque la mayoría de estudios no han puesto de manifiesto una asociación directa^{1,9}.

El Collaborative Perinatal Project monitorizó 886 madres expuestas a progestágenos durante el primer trimestre, incluyendo 130 relacionadas con medroxiprogesterona. Se observó un incremento en la frecuencia esperada de anomalías cardiovasculares (defecto del septo ventricular, atresia tricúspide) e hipospadias, aunque no pudo determinarse una clara asociación con malformaciones no genitales³. La evaluación de 407 recién nacidos expuestos a medroxiprogesterona durante el primer trimestre mostró un 3,7% de defectos mayores (15/13 observados/esperados), entre los que se encontraban 7/4 cardiovasculares, y 1/1 hendidura oral. No se observaron anomalías en otras categorías. Además del fármaco, otros factores como la propia enfermedad de la madre pudieron influir en su aparición³.

En otro estudio un 79,2% de recién nacidos (1.274 de un total de 1.608) estuvieron expuestos a medroxiprogesterona durante el primer trimestre. No se observaron diferencias entre el grupo expuesto y el control en la incidencia de anomalías (120 vs 123,9/1000, respectivamente) o en la de malformaciones congénitas mayores (63,4 vs 71,5/1.000)³. Tampoco se observó asociación entre progestágenos y malformaciones fetales en 988 niños expuestos en útero a varios progestágenos (60 a medroxiprogesterona)³. La exposición a dosis de 80 a 120 mg/día de medroxiprogesterona desde la semana 5-7 hasta la 18 de gestación, no se ha asociado con efectos teratogénicos en 1.016 embarazos, en los que se observó un 4,1% de anomalías respecto al 3,5% en los no expuestos, no siendo la diferencia estadísticamente significativa⁴.

Aunque muchos estudios no han demostrado un incremento del potencial teratogénico de progestágenos durante el primer trimestre, la posibilidad de anomalías genitales en fetos masculinos y femeninos no puede ser totalmente excluida⁶. Progesterona vía parenteral se encuentra clasificada en la **categoría X** de riesgo fetal según el propio fabricante y según la FDA, tal como señalan algunas fuentes bibliográficas^{3,4,6,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 2004.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 33th Ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2002.
3. Briggs GG; Freeman RK; Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
4. Medroxyprogesterone. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX(R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol.122. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (edition expires 12/2004).
5. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
6. Medroxyprogesterone. Drug information for the Health Care Professional. USP DI. Vol. I. Thomson Micromedex, 2004.
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
8. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
9. Medroxyprogesterone. URL: http://www.otispregnancy.org/pdf/Depo_Provera.pdf.
10. Medroxyprogesterone. URL: <http://www.perinatology.com/exposures/druglist2.htm#Medroxyprogesterone>.

MEFLOQUINA

Mefloquina es utilizada en la profilaxis y tratamiento de la malaria. Ha demostrado ser teratogénica en ratas y conejos a una dosis de 100 mg/Kg/día y teratogena a dosis altas (80-160 mg/Kg/día) en ratones, ratas y conejos. Además es embriotóxica en estos últimos a dosis de 160 mg/Kg/día¹⁻⁴. Estudios de fertilidad realizados en ratas que han recibido mefloquina a dosis de 5, 20 y 50 mg/Kg/día han demostrado efectos adversos sobre la fertilidad en machos con dosis de 50 mg/Kg/día y en hembras con 20-50 mg/Kg/día^{2,3,5}.

No se han publicado estudios epidemiológicos de anomalías congénitas de niños nacidos de madres tratadas con mefloquina durante el embarazo^{1,2}. No obstante, el desarrollo de la enfermedad en gestantes no inmunizadas puede generar múltiples problemas: aborto, prematuridad, distress fetal, malaria congénita^{1,2,6}. Se han descrito algunos casos de uso durante el embarazo sin producir efectos adversos^{1,6}. En un estudio controlado y doble-ciego, 178 embarazadas fueron randomizadas a dos grupos: uno recibió dos dosis de mefloquina 500 mg/8 h y el otro quinina 600 mg/8 h durante 7 días. Un pequeño número fue tratado durante el primer trimestre. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a efectos adversos. Tres neonatos nacieron con malformaciones pero no parecían relacionadas con la terapia. Los investigadores concluyeron que el uso de mefloquina durante el embarazo era seguro y efectivo. Sin embargo, ante el reducido número evaluado se recomendó utilizar con precaución durante las primeras 12-14 semanas de gestación¹.

El seguimiento prospectivo de 98 embarazos expuestos a mefloquina (no se indica el periodo) evidenció 5 anomalías congénitas diversas, pero la incidencia no apoya una asociación entre teratogenia y el uso del fármaco¹. La exposición a mefloquina durante el primer trimestre ha revelado 24 anomalías fetales y 17 abortos espontáneos en 358 embarazos, aunque tampoco pudo establecerse una relación causal⁷. Un estudio sobre 20 gestantes en el tercer trimestre del embarazo, de las cuales 10 recibieron mefloquina como profilaxis a dosis de 250 mg/ semana y otras 10 a dosis de 125 mg/semana, ha demostrado que no produce ningún efecto adverso en los niños monitorizados hasta los 2 años de edad⁸. En las operaciones militares llevadas a cabo por los EEUU en Somalia, algunas mujeres soldado tomaron mefloquina inadvertidamente antes de cerciorarse de su embarazo. En las 72 gestantes evaluadas se produjeron 17 abortos electivos, 12 abortos espontáneos (proporción elevada), 1 embarazo molar y 23 normales que dieron a luz niños sanos y sin malformaciones⁹.

Una evaluación de 236 embarazadas que tomaron algún antimalárico durante el primer trimestre evidenció un 9.1% de abortos espontáneos y un 0% de anomalías en las 118 tratadas con mefloquina. Por otra parte, la información procedente de una base de datos proporcionó como resultados un 4.8% y 7.8% de malformaciones en 331 y 153 gestantes tratadas con mefloquina y sulfadoxina-pirimetamina, respectivamente, no siendo significativas las diferencias entre ambos. La conclusión a la que se llega es que en función de la experiencia clínica disponible, el riesgo derivado de tomar mefloquina durante el primer trimestre no es superior al resto de antimaláricos y en cambio sí se reducen los riesgos asociados a la malaria¹⁰.

Los resultados procedentes de un estudio de vigilancia post-comercialización que corresponden a 1.627 mujeres expuestas a mefloquina antes o durante el embarazo, han puesto de manifiesto una prevalencia de malformaciones del 4% que no difiere de la observada en la población general, las cuales no muestran ningún patrón específico¹¹. En el caso de 208 gestantes tratadas no se asoció aborto, bajo peso al nacer, retraso neurológico o anomalías congénitas al uso de mefloquina, sólo se observó un incremento de muerte fetal¹².

Se recomienda que se administre profilaxis de malaria en gestantes que viajen o sean residentes en áreas endémicas de malaria, utilizando mefloquina preferentemente en el segundo y tercer trimestres del embarazo y limitándola en el primer trimestre sólo cuando el beneficio clínico supere el potencial riesgo sobre el feto^{1,4,13,14}.

Se encuentra clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal^{1-3,13}. Las mujeres con posibilidad de concebir que viajen o sean residentes en áreas endémicas y que reciban quimioprofilaxis con mefloquina deben ser advertidas de que tomen precauciones anticonceptivas fiables mientras estén tomando la profilaxis y en los dos meses siguientes a la última dosis^{2,5}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs GG; Freeman RK; Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
2. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2ª ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.
3. Physicians' Desk Reference. 56ª Ed. Medical Economics Company. USA, 2002.
4. Martindale, *The Complete Drug Reference*. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
5. American Society of Hospital Pharmacy. AHFS Drug information. USA 2002.
6. Pergament E, Ormond K, DeMarco K. Travel and pregnancy. *RISK Newsletter* 1998; 6(3).
URL: <http://www.fetal-exposure.nwu.edu/TRAVEL.html>.
7. Palmer KJ et al. Mefloquine: a review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993; 45: 430-75.
8. Nosten F, Karbwang J, White NJ et al. Mefloquine antimalarial prophylaxis in pregnancy: dose finding and pharmacokinetic study. *Br J Clin Pharmacol*, 1990; 30: 79-85.
9. Smoak BL, Writer JV, Keep LW, Cowan J, Chanteloirs JL. The effects of inadvertent exposure of mefloquine chemoprophylaxis on pregnancy outcomes and infants of US Army servicewoman. *J Infect Dis* 1997; 176: 831-3.
10. Phillips-Howard PA, Steffen R, Kerr L et al. Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy. *J Travel Med* 1998; 5:121-6.
11. Vanhauwere B, Maradit H, Kerr L. Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam) use in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58:17-21.
12. Nosten F, Vincenti M, Simpson J et al. The effects of mefloquine treatment in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1999; 28:808-15.
13. Mefloquine. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX(R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 106. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (edition expires 12/2000).
14. Wilson ME. Malaria prophylaxis in young children and pregnant women. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:101-2.

MERCAPTOPURINA

Mercaptopurina es un antineoplásico antimetabolito indicado en enfermedades inflamatorias intestinales¹⁻⁴. Se ha mostrado teratogeno en animales a dosis similares o mayores a las usuales en humanos⁵. En ratas, ratones y conejos a dosis de 31-125 mg/Kg, 400-900 mg/Kg y 25-250 mg/Kg, respectivamente, se han detectado malformaciones oculares, de miembros, a nivel del sistema nervioso central, paladar hendido, así como rupturas cromosómicas, tras la exposición a los 11-12 días de gestación^{5,6}. Cabe reseñar que mercaptopurina causa aberraciones cromosómicas *in vitro* e *in vivo* e induce mutaciones letal-dominantes en ratones macho^{3,5}.

Existen referencias del uso de mercaptopurina en 79 embarazos que incluían 34 casos de exposición durante el primer trimestre. Algunos terminaron en aborto o parto de recién nacido muerto, pero del resto sólo se observó un caso de anomalía congénita, siendo los defectos paladar hendido, microftalmia, hipoplasia de ovarios y de glándula tiroidea, opacidad corneal, citomegalia, retraso en el crecimiento intrauterino o atelectasis pulmonar, aunque en realidad las malformaciones podrían ser atribuidas a la combinación con busulfan^{7,8}.

En una serie de 28 gestantes tratadas con mercaptopurina después del primer trimestre, 3 madres fallecieron sin llegar a parir, 1 dio a luz un recién nacido muerto y 1 abortó, pero no se observó ningún caso de anomalías congénitas^{3,4}. Una revisión del riesgo teratogeno de mercaptopurina recopila los resultados de diversas series de casos. En una se evaluaron 14 gestantes en tratamiento con mercaptopurina y otros antineoplásicos durante el embarazo, no detectándose ninguna anomalía congénita. Tampoco se incrementó la frecuencia de éstas entre los niños de 72 mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal y tratadas con mercaptopurina durante el embarazo⁵. En esta revisión se incluyen los resultados de 53 gestantes que tomaron mercaptopurina en diversos momentos del embarazo. Un 7,5% resultaron en aborto espontáneo, uno de los fetos con malformaciones congénitas, y el 4,1% de los neonatos vivos presentó anomalías. En el caso de un gemelo se observó macrocefalia, hipertelorismo y probable focomelia tras la ingesta de mercaptopurina, como terapia de leucemia, a lo largo del embarazo. 2 de los casos listados en la tabla fueron recién nacidos muertos y en uno de ellos se observó polidactilia⁵.

La administración de mercaptopurina durante el primer trimestre parece incrementar el riesgo de aborto, pero el de malformaciones en los fetos supervivientes es desconocido^{1,3,4}. Sin embargo, alguna referencia señala que aproximadamente un 10-20% de fetos expuestos a antineoplásicos durante el primer trimestre podrían presentar malformaciones congénitas mayores, de tipo cardíaco, del tubo neural, del paladar, oculares, de oídos, del sistema hematopoyético o del tracto genital, en comparación al 3% en la población general². Dicho riesgo es menor durante el segundo y tercer trimestres, pero aún puede favorecer el nacimiento de neonatos muertos, retraso en el crecimiento fetal, prematuridad y mielosupresión maternal o fetal². Los datos de una revisión indican que un 40% de los niños expuestos a antineoplásicos habían tenido bajo peso al nacer⁷.

Un reciente estudio de cohortes retrospectivo ha evaluado el efecto de la terapia con mercaptopurina en 79 mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal, correspondientes a un total de 171 embarazos. Se recogieron los resultados según la exposición o no al fármaco, dividiéndose en 4 grupos. En la tabla se muestran los resultados de dos de los grupos relativos a la exposición a mercaptopurina (MP) y según el momento de ésta⁹:

	MP en el momento de la concepción	MP durante todo el embarazo
Resultado gestación		
Aborto espontáneo	4	1
Aborto por defecto fetal	1	0
Embarazo anembrionario	1	0
Parto pretérmino	0	4
Parto a término	17	10
Resultado neonatal		
Bajo peso al nacimiento	0	1
Defecto mayor	0	1
Infecciones	2	2
Neoplasia	0	0
Anomalías congénitas mayores (total)	1	1
	Anomalía cromosómica: aborto	Hidrocefalia

Este estudio indica que mercaptopurina utilizada antes o en el momento de la concepción, o durante el embarazo no está asociado con un incremento de prematuridad, aborto espontáneo, anomalías congénitas o infecciones, considerando que la exacerbación de la enfermedad puede conllevar mayor riesgo tanto para el feto como para la madre. Los autores indican que las gestantes podrían dejar el tratamiento si su enfermedad ha estado inactiva durante un periodo prolongado de tiempo, pero en caso contrario sugieren, aunque los datos sean muy limitados, que mercaptopurina podría ser seguro durante el embarazo⁹. Sin embargo, tal como señala una editorial posterior, esta conclusión debe interpretarse con mucha precaución dada la variedad de casos analizados y la escasez del tamaño de muestra¹⁰.

El riesgo para la madre de la enfermedad no tratada puede ser mayor que el potencial riesgo de anomalías para el feto². No obstante, aunque la experiencia en humanos es limitada, no puede excluirse completamente la posibilidad de daño fetal causado por mercaptopurina teniendo en cuenta los efectos en animales^{3,5}. Mercaptopurina se encuentra clasificado en la **categoría D** de riesgo fetal^{1,3,7,8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 33th. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
3. Physician's Desk Reference. 57th Ed. Medical Economist Data, EEUU, 2003.
4. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
5. Polifka JE, Friedman JM. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. Teratology 2002; 65:240-61.
6. 6-mercaptopurine. http://www.motherisk.org/cancer/6_mercaptopurine.php3.
7. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
8. Mercaptopurine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 122. Greenwood Village, Colorado (ed. exp.12/04).
9. Francella A, Dyan A, Bodian C et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. Gastroenterology 2003; 124:9-17.
10. O'Connell JB. Additional discussion on the safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. Gastroenterology 2004; 126:1493.

MESALAZINA

Estudios *in vitro* en linfocitos humanos no han evidenciado alteraciones cromosómicas por mesalazina (ácido 5-aminosalicílico: 5-ASA, mesalamina)¹. Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos usando dosis de mesalazina oral 5 y 8 veces superiores a las normales en humanos no han revelado evidencia de daño fetal^{2,3}.

En general parece existir escaso potencial teratogénico asociado al fármaco, aunque se ha comunicado una posible afectación renal⁴. En una mujer a la que se administró mesalamina 4 g/día desde el tercero hasta el quinto mes de embarazo (posteriormente se redujo a 2 g/día) se detectó una lesión renal con algunos glomérulos colapsados⁵. No obstante, existe experiencia de su uso sin efectos adversos en el feto. En un estudio en 17 gestantes (19 embarazos), 10 con colitis ulcerosa y 7 con enfermedad de Crohn, en las que se utilizó mesalamina oral 0,8-2,4 g/día no se observó ninguna anomalía fetal y todos los niños nacieron con índice de Apgar y peso normales. En uno de los casos se produjo un aborto pero ya existían antecedentes sin haber tomado mesalamina⁶. Los mismos autores realizaron un seguimiento de 19 embarazos en los que se utilizó mesalazina tópica (supositorios 500 mg/ día o enema 4 g cada 3 semanas), suponiendo que la acción local y las menores concentraciones plasmáticas resultarían más favorables para el feto. En todos los casos, los recién nacidos fueron sanos sin ningún tipo de malformación congénita y continuaron así tras un periodo medio de seguimiento de 2 años⁷.

En un estudio de cohorte prospectivo y controlado se comparó un grupo de 165 gestantes en tratamiento con mesalazina a una dosis diaria media de 2 g (800 mg-3.3 g/día), en 146 casos durante el primer trimestre y mantenido en el 72% de casos durante todo el embarazo, con otras 165 embarazadas sin ingesta del fármaco que sirvieron de control. No se produjeron diferencias significativas en el número de neonatos nacidos vivos ni en la incidencia de malformaciones mayores o menores entre ambos grupos. En concreto, no se observó ningún caso de anomalías renales. Se produjo un defecto mayor en el grupo tratado frente a 5 anomalías en el control⁸.

De 138 embarazadas (153 gestaciones) con enfermedad inflamatoria intestinal un 77% de recién nacidos no presentó malformaciones y se produjeron 3 casos de hipotrofia y 4 abortos terapéuticos por malformación mayor (2,8%). El porcentaje de embarazos normales fue similar entre las gestantes que continuaron con la terapia y las que no: 72 vs 73% en caso de tratamiento con mesalazina u olsalazina (n=30) y 60 vs 75% cuando el tratamiento fue azatioprina (n=22), respectivamente. Los autores concluyen que el embarazo puede desarrollarse normalmente sin interrumpir la terapia con estos fármacos⁹. La administración de sulfasalazina (un profármaco de mesalazina) a mujeres embarazadas no se ha visto asociada a incrementos en la incidencia de malformaciones fetales con respecto a la población general¹⁰.

El seguimiento de 153 fetos de madres con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con mesalamina u olsalazina dio como resultado 115 casos de neonatos normales, sin malformaciones, 17 nacimientos prematuros, 3 casos de hipotrofia y 14 pérdidas de embarazo, en 4 de las cuáles se practicó aborto terapéutico por malformación (2,8%). Se determinó que el resultado de los embarazos no difería de forma significativa de la población normal, así como que no era necesario interrumpir la terapia durante el embarazo¹¹.

Del mismo modo, en 123 gestantes (126 fetos), 96 de las cuales fueron tratadas con mesalazina durante el primer trimestre a una dosis diaria media de $2,1 \pm 0,8$ g, se observaron 3 casos de malformaciones congénitas no asociadas con el fármaco, concluyendo que resulta seguro el uso de microgránulos a dosis bajas durante el embarazo¹².

Por tanto, la administración oral de mesalazina durante el embarazo no parece estar asociada a riesgo teratogénico en humanos y los beneficios maternos de la terapia superan el potencial riesgo para el feto. Teniendo en

cuenta además que en el caso evaluado en este informe la exposición prácticamente se limita a las primeras semanas de embarazo y las dosis son muy bajas. Se encuentra clasificado, según el fabricante, en la **categoría B** de riesgo fetal^{2,3,9,13,14}. Algún autor lo asigna a la **categoría C** señalando que no se han observado casos de defectos dismorfogénicos fetales en humanos¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mackay JM, Fox DP, Brunt PW, Hawksworth GM, Brown JE: In vitro induction of chromosome damage by sulphasalazine in human lymphocytes. *Mutat Res* 222:27-36, 1988.
2. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
4. Mesalamine-induced fetal renal insufficiency. Drug Consults. Drug Information. Drugdex (R) System. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 122. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (12/2004).
5. Colombel JF, Brabant G, Gubler MC et al: Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? (letter) *Lancet* 1994; 344:620-621.
6. Habal FM, Hui G & Greenberg GR: Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. *Gastroenterology* 1993; 105:1057-1060.
7. Bell CM, Habal FM. Safety of topical 5-aminosalicylic acid in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2201-02.
8. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G et al. The safety of mesalamine in human pregnancy; a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998; 114:23-28.
9. Tennenbaum R, Marteau P, Elefant E et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23:464-9.
10. Physician's Desk Reference. 57th Ed. Medical Economist Data. EEUU, 2003.
11. Tennebaum R, Marteau P, Elefant E et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23:464-9.
12. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lemann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:1101-8.
13. Brodgen RN, Sorkin EM. Mesalazine: A review. *Drugs* 1989; 38 (4):500-23.
14. Mesalamine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 122. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (12/2004).
15. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.

METAMIZOL

No existen estudios ni tampoco ninguna comunicación de malformación fetal que se le pueda imputar a metamizol. Tampoco existe información sobre su posible riesgo teratogénico ya que no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos^{1,2}. Estudios en ratas mostraron una baja incidencia de efectos teratogénicos³. En una fuente bibliográfica¹ no se recomienda su uso durante los 3 primeros meses (falta de estudios de teratogenia) y las 6 últimas semanas de embarazo (inhibición de la síntesis de prostaglandinas), aceptándose tan sólo bajo estricta vigilancia clínica. El uso de metamizol durante otros períodos del embarazo sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras¹. En otra fuente bibliográfica se indica que se utilizará en el primer trimestre del embarazo sólo bajo criterio médico⁴. En caso de ser necesario administrar este medicamento durante la gestación se recomienda utilizarlo un tiempo limitado y a dosis bajas por motivos de prudencia².

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale. The Complete Drug Reference. 34th. The Pharmaceutical Press. London, 2005.
2. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
3. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Maryland, 1992.
4. Vademecum Internacional. 40^a ed. MediMedia Medicom. Madrid; 1999.



METFORMINA

Metformina es un antidiabético oral derivado de la biguanida^{1,2}. No se han observado alteraciones en los estudios teratológicos en ratas albino y conejos a dosis hasta dos veces superiores a la usual en humanos³⁻⁶. Aunque un estudio describe la relativa seguridad de metformina oral durante el embarazo, los efectos a largo plazo del tratamiento materno con metformina sobre la morbilidad (malformaciones congénitas) y mortalidad fetal no se encuentran claramente establecidos, siendo necesarios más estudios controlados en humanos^{2,6}. Estos fármacos no están indicados en las gestantes diabéticas, siendo preferible el control de la glucemia con la dieta o combinación con insulina, dado que ésta posee un peso molecular elevado y no atraviesa la placenta^{1-3,7-9}.

Se aconseja que una embarazada diabética tratada y controlada con sulfonilureas o biguanidas cambie la terapia a insulina, dado que, aparte de los posibles efectos teratogénos que pudieran estar relacionados con los antidiabéticos orales, éstos atraviesan la placenta y estimulan la producción de insulina en el feto, lo que origina un estado grave de hipoglucemia fetal y al nacimiento^{7,10}.

Por otra parte, debe controlarse adecuadamente la glucemia en la madre, ya que la diabetes no tratada puede producir aumento de malformaciones congénitas en fases tempranas del embarazo (de 5 a 8 semanas de gestación), con una alta morbilidad perinatal y mortalidad en la fase final del embarazo^{3,5-8,10}. Así, la probabilidad o el riesgo es tres veces mayor en los hijos de madre diabética respecto a los de no diabética. Se afectan principalmente el tubo neural (espina bífida), esqueleto y aparatos genitourinario, gastroduodenal y cardiovascular¹⁰.

Metformina se encuentra clasificada en la **categoría B** de riesgo fetal según la FDA^{2,3,5,8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 32ª Ed. The Royal Pharmaceutical Society. Londres 1999.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 1999.
3. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2ª ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1997.
4. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Maryland, 1992.
5. Physicians' Desk Reference. 52th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 1998.
6. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 1999.
7. Saltó A, Franquesa N. Embarazo: tiempo de prudente espera. El Farmacéutico 1998; 212:57-84.
8. Metformine. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX(R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol.103. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (edition expires 03/00).
9. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.



METILPREDNISOLONA

No existe información específica sobre metilprednisolona, por lo que nos remitimos a los glucocorticoides en general cuyo uso no ha evidenciado una mayor frecuencia de efectos dismorfogénicos¹⁻³. El tratamiento con corticoides se ha relacionado en algunas ocasiones con algunas malformaciones congénitas entre las cuales se incluyen hendidura del paladar, reducción del peso de las glándulas adrenales, placenta y timo, incremento del peso del hígado, y disminución del perímetro craneal^{2,4,5}.

En estudios en animales, generalmente a dosis mucho más altas que las recomendadas para la terapia oral, se ha asociado un aumento en la incidencia de abortos espontáneos, insuficiencia placentaria y paladar hendido tras la administración de corticosteroides durante la gestación. De este último efecto se ha descrito una incidencia en mujeres embarazadas de un 1%^{5,6}. Sin embargo, estudios posteriores caso-control no han confirmado este dato, existiendo una amplia casuística clínica que apoya el uso de corticosteroides durante la gestación⁷.

No se ha establecido asociación entre la terapia corticoidea y efectos tales como retraso del crecimiento intrauterino, insuficiencia placentaria y muerte fetal; probablemente estén más relacionados con la propia enfermedad de la madre. Diversos estudios no han podido relacionar la administración del fármaco durante la gestación con un aumento en la incidencia de niños de bajo peso al nacer. En una revisión de 70 embarazos, 55 dependientes de corticoides, no se pudo demostrar ningún aumento de riesgo respecto a complicaciones fetales o maternas^{1,5,7,8}. En un estudio llevado a cabo con prednisona, no se hallaron efectos adversos en niños de madres que tomaron una media de 8 mg de prednisona al día.

Metilprednisolona en particular no está clasificado por la FDA aunque otros corticoides relacionados como beta-metasona y prednisolona o prednisona tienen asignado un factor de **riesgo C y B**, respectivamente^{1,5,9}. El Comité de Evaluación de Medicamentos Australiano (ADEC) incluye metilprednisolona en la **categoría A**³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario, 22ª ed. Traducción de USP DI 14th ed; 1994. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.
2. Martindale, The Complete Drug Reference. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
3. Methylprednisolone. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 113. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (09/2000).
4. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information 2002.
5. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
6. Davies DM. Textbook of adverse drug reactions, 4ª Ed. Oxford Medical Press. Oxford, 1991.
7. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, Massachusetts: Publishing Sciences Group, Inc, pp 358, 360, 477, 493. 1977.
8. Mawhinney H, Spector SL. Optimum Management of asthma in pregnancy. Drugs, 1986; 32(2): 178-187.
9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.



METOCLOPRAMIDA

Estudios de reproducción en animales utilizando dosis 250 veces superiores a la humana no han revelado evidencia de daño fetal¹⁻³. No existen estudios adecuados en humanos pero se han publicado casos de exposición a metoclopramida durante el primer trimestre o en diversos periodos de la gestación hasta la semana 28 de gestación, no observándose incremento en la incidencia de anomalías congénitas, aunque atraviesa la placenta alcanzando concentraciones fetales equivalentes al 50% de las maternas^{1,3}.

El uso durante el embarazo se considera aceptado, clasificándose en la **categoría B** de riesgo fetal^{1,3,4}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
2. American Society of Hospital Pharmacist. American Hospital Formulary service. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2000.
3. Metoclopramide. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 104. Englewood, Colorado (06/2000).
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 4ª Ed. Baltimore, Williams-Wilkins, 1994.

METOTREXATO

Metotrexato es un antagonista del ácido fólico. Hay estudios que demuestran sus efectos teratogénos especie específicos, con embriotoxicidad en gatos, y embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas, ratones y conejos. En un estudio se comparó el efecto teratogénico del metotrexato en monos y ratones. De los 25 monos a los que se le administró metotrexato a diferentes dosis en el periodo de 17 a 45 días de gestación, sólo en uno de los recién nacidos hubo evidencia de embriotoxicidad, con evidencia de anormal osificación en los huesos largos y en los huesos del torax. En las ratas las malformaciones afectan al caudal vertebral y afecta a más del 75 % de los fetos expuestos a metotrexato entre los días 9 y 11 de una gestación de 21 días¹. En el caso de los conejos la administración del fármaco entre los días 8 y 9 causó expulsión de los fetos, entre los días 10-12 causó anomalías que incluían hidrocefalia, microftalmia, fisura en el labio y el paladar y displasia vertebral. La administración en los días 12-15 dio lugar a displasias en los miembros distales².

Las primeras evidencias de que los antagonistas del ácido fólico son teratogénos en humanos se basaron en casos de mujeres embarazadas que estaban medicadas con aminopterina. A los efectos que causó la aminopterina se le denominó "síndrome aminopterina" que está caracterizado por la aparición de hidrocefalia, anencefalia, retraso mental, espina bífida, sinostosis de la sutura lambdaidea, parcial o ausencia de osificación de huesos, paladar hendido, extremidades cortas, ojos más anchos de lo normal, sindactilia, fontanelas más grandes de lo habitual, tabique nasal más ancho del normal y dextroposición del corazón³.

En el caso del metotrexato existen numerosas referencias bibliográficas que ponen de manifiesto sus efectos teratogénos, aunque cabe reseñar que no en todos los casos se producen malformaciones. Así en una revisión del efecto del metotrexato durante el embarazo, el periodo de fertilidad y la lactancia⁴ se llega a la conclusión de que el metotrexato es un fármaco teratogénico, las malformaciones que produce se manifiestan fundamentalmente en el cráneo y en las extremidades pero sus efectos son imprevisibles ya que su efecto depende de otros factores como la edad de la mujer, la dosis, el periodo de exposición. En las mujeres expuestas durante el primer trimestre aparecieron 10 casos de un total de 42 con malformaciones congénitas.

Existen referencias bibliográficas de la exposición de este agente antineoplásico en 27 mujeres embarazadas, 11 de ellas en el primer trimestre. En tres de ellas se produjeron malformaciones en el recién nacido y una de ellas sufrió un aborto espontáneo. Los defectos congénitos que aparecieron en dos de los recién nacidos fueron⁵:

Ausencia de las suturas lambdaidea y coronal, oxicefalia, ausencia del hueso frontal, posición anormal de las orejas, hipertelorismo, posición del corazón a la derecha, ausencia de dedos en los pies, crecimiento retardado, la parte posterior de la fontanela presenta un espacio muy ancho, mandíbula hipoplástica y múltiples anomalías en las costillas.

En el otro caso aparece oxicefalia por ausencia de la sutura coronal, zona anterior de la fontanela más grande de lo habitual, depresión y aumento de la anchura puente nasal, posición de las orejas más bajo de lo habitual, dedos largos palmeados y anchura de los ojos anormal.

Se realizó un seguimiento a 62 mujeres embarazadas que habían estado expuestas a metotrexato para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Los resultados de 23 de ellas analizadas previamente fueron los siguientes: 13 niños normales, 4 niños con defectos congénitos (anomalías a nivel del esqueleto y del corazón), 4 abortos espontáneos y 2 interrupciones voluntarias del embarazo. Posteriormente se evaluó el efecto sobre las 39 restantes de las cuales hubo 21 nacimientos normales, 3 niños con malformaciones congénitas inespecíficas, 7 abortos espontáneos y 8 interrupciones voluntarias de embarazo⁶.

Una mujer de 20 años con artritis reumatoide juvenil fue tratada con metotrexato durante 5 años, recibía ácido fólico a una dosis de 1 mg/día. Se quedó embarazada y el feto estuvo expuesto a 100 mg/día durante 8 semanas; una ecografía cardíaca al feto a las 20 semanas reveló la existencia de un defecto en el septo ventricular, una probable doble salida del ventrículo derecho y sospecha de una estenosis en la arteria pulmonar. La niña nació en la semana 35 con un peso de 1,7 Kg. La exploración de la niña reveló un retraso en el crecimiento intrauterino, múltiples anomalías del esqueleto y un murmullo sistólico grado II-III/IV. Dos semanas después se le realizó una cateterización cardíaca que demostró la existencia de una doble salida del ventrículo derecho, defectos en los septos ventriculares y auriculares, estenosis pulmonar, ductus arteriosus y una anomalía arteria subclavia derecha. La niña murió a los seis meses por la infección de un virus respiratorio sincitial³.

En otro caso una mujer de 39 años con cáncer de mama fue tratada con ciclofosfamida, metotrexato y 6-fluoruracilo desde la semana 6 hasta la semana 24 de gestación. A las 30 semanas nació un varón con una malformación menor⁷.

También se ha descrito la existencia de malformaciones a nivel del paladar (hendidura incompleta del paladar) y deformaciones asimétricas en los dedos de ambos pies⁸.

Existen casos de exposición a bajas dosis en las que han existido alteraciones malformaciones en el feto. En la revisión comentada anteriormente³ aparecen un total de 4 casos con malformaciones sobre un total de 13 casos encontrados en la bibliografía, la dosis de metotrexato fue menor a 20 mg a la semana. Una mujer de 16 años recibió dos dosis de metotrexato de 7,5 mg a las 3,5 semanas de gestación, a las 18 semanas fue sometida a una ecografía y se detectaron en el feto numerosas anomalías. Se interrumpió el embarazo, la autopsia reveló anomalías cráneo-faciales, esqueléticas, cardiopulmonares y gastrointestinales⁹. También hay casos en los que la exposición a bajas dosis no dio lugar a malformaciones. Un estudio de 10 embarazadas que estuvieron expuestas durante el primer trimestre de gestación a bajas dosis de metotrexato dio lugar a los siguientes resultados: tres abortos espontáneos, 2 interrupciones voluntarias del embarazo y 5 nacimientos de niños normales con crecimiento normal y sin ninguna alteración física¹⁰.

Finalmente cabe tener en cuenta que las consecuencias de la administración de citostáticos a largo plazo pueden estar relacionadas con la capacidad de estos fármacos de causar algún tipo de anomalía congénita derivada de alteraciones cromosómicas, ya que una vez finalizado el tratamiento se obvia su efecto directo de inhibición de la proliferación celular sobre el feto¹¹. Así, existen referencias acerca de su posible implicación en anomalías cromosómicas¹¹.

Cabe reseñar que las alteraciones cromosómicas sexuales causan infertilidad mientras que las anomalías de cromosomas autosómicos (tanto en el número como en la estructura) son la causa de pérdida fetal y malformación congénita mejor definida. Cualquier variación de lo que se considera como cariotipo normal es peligrosa, pudiendo tener graves consecuencias entre las que destacan: retraso en el desarrollo, caracteres dismorfológicos, malformaciones múltiples y retraso mental¹⁴.

Metotrexato se encuentra clasificado en la **categoría X** de riesgo fetal según la FDA, y en la **categoría D** según la ADEC^{5,17}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson JG, Scott WJ, Ritter EJ, Frandkin R. Comparative distribution and embryotoxicity of methotrexate in pregnant rats and rhesus monkeys. *Teratology* 1979; 19:71-80
2. Jordan RL, Wilson JG, Schumacher HJ. Embryotoxicity of the folate antagonist methotrexate in rats and rabbits. *Teratology* 1977; 15:73-80.
3. Buckley LM, Bullaboy CA, Leitchman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum* 1997 May; 40 (5); 971-3.
4. Loyd ME, Carr M, McElhatton P, Hall GM, Hughes RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *Q J Med* 1999; 92: 551-563.
5. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*, 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2002.
6. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003; 30(2):241-46.
7. Giannakopoulou C et al. Multimodal cancer chemotherapy during the first and second trimester of pregnancy: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Jul; 91 (1):95-97.
8. Granzow JW, Thaller SR, Panthaki Z. Cleft palate and toe malformations in a child with fetal methotrexate exposure. *J Craniofac Surg.* 2003 Sep; 14 (5): 747-8.
9. Nguyen C, Duhl AJ, Escallon CS, Blakemore KJ. Multiple anomalies in a fetus exposed to low-dose methotrexate in the first trimester. *Obstet Gynecol.* 2002 Apr; 99 (4): 599-602.
10. Kozlowsky RD et al. Outcome of first trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med.* 1990 Jun; 88 (6): 589-92.
11. Lindsow R, Wulf HC, Wantzin GH et al. Sister chromatid exchange in patients treated with methotrexate for psoriasis. *J Invest Dermatol* 1984; 82:458-9.
12. Ryan TJ et al. Chromosomal abnormalities produced by methotrexate. *Br J Dermatol* 1965; 77:541.
13. Voorhees JJ, Janzen MK, Harrell ER et al. Cytogenetic evaluation of methotrexate treated psoriatic patients. *Arch Dermatol* 1969; 100:269-74.
14. Jensen MK. Chromosome studies in patients treated with azathioprine and amethopterin. *Acta Med Scand* 1967; 182:445-55.
15. Martin RH, Rademaker AW, Leonard NJ. Analysis of chromosomal abnormalities in human sperm after chemotherapy by karyotyping and fluorescence in situ hybridization (FISH). *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 80:29-32. (abstract Medline).
16. Farreras P. *Medicina Interna. Volumen I.* 14^a Ed. Harcourt. Barcelona, 2000.
17. Methotrexate. *Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System.* Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/04).



METOXALENO

El metoxaleno (8-metoxipsoraleno) es un derivado estructural del psoraleno con actividad fotosensibilizadora. Se desconoce el mecanismo exacto de respuesta eritrogénica, melanogénica y citotóxica en la epidermis, pero puede implicar un aumento de la actividad de la tirosinasa en las células que producen melanina, así como inhibición de la síntesis de ADN, de la división celular y del recambio epidérmico. La eficacia de la pigmentación requiere la presencia de melanocitos funcionales. Es utilizado en combinación con rayos UVA de longitud de onda larga en el intervalo de 320 a 400 nm¹⁻³.

Un estudio realizado en 1991 sobre 1380 pacientes (892 hombres y 488 mujeres) describe que la incidencia de abortos espontáneos no tiene diferencias significativas con la población no expuesta. Tampoco fueron descritas malformaciones en la descendencia de los pacientes expuestos. En otro estudio realizado en 1993 se comparan 689 niños nacidos antes del tratamiento, 502 niños concebidos y nacidos después del tratamiento, y 14 niños cuyas madres recibieron la terapia durante el embarazo. No aparecieron anomalías congénitas en los 14 niños expuestos al tratamiento mientras en los otros dos grupos los defectos congénitos fueron de un 3,6% (25 de 689) y de un 3,2% (16 de 502). El bajo peso al nacer en el grupo de niños expuestos al metoxaleno se asocia a la propia enfermedad de las madres⁴.

El metoxaleno combinado con radiación UVA es mutagénico y carcinogénico, pero no muestra una teratogenia significativa en humanos. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el útero expuesto a metoxaleno no han sido objeto de estudios. Solo se recomienda su uso cuando sea estrictamente necesario ya que se estima que su utilidad terapéutica no justifica el potencial riesgo, muy especialmente si se asocia a radiación ultravioleta (terapia PUVA)⁴⁻⁷.

Según la FDA está clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal^{2-5,7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference, 32ª Ed. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
2. Información de medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2ª ed. Española. Ministerio de Sanidad y consumo. Madrid, 1995.
3. Methoxalen. Drug Evaluations Monographs. Drugdex® system. Drug Information. Micromedex Computerized clinical Information system®. Micromedex Inc. Vol. 108. Englewood, Colorado (ed. Exp. 06/01).
4. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en el embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
6. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2001.
7. Physicians' Desk Reference PDR. 54th ed. Medical Economics Company. USA, 2000.

METRONIDAZOL

Metronidazol es un antiinfeccioso con acción bactericida, amebicida y tricomonicidea del grupo de los nitroimidazoles que actúa alterando el N de los gérmenes susceptibles e impidiendo su síntesis¹⁻².

Metronidazol ha demostrado efecto mutágeno en bacterias y carcinógeno en roedores; sin embargo, no se han evidenciado tales efectos en otros animales ni en humanos³⁻⁷. En humanos atraviesa la placenta y alcanza concentraciones plasmáticas similares en la madre y el feto^{3,5,7}.

Existen diversos estudios que evalúan el uso de metronidazol durante la gestación y muestran que no existe evidencia significativa de un incremento en el riesgo de malformaciones^{4,5,8-11}.

Una embarazada tratada con metronidazol durante las semanas 6-7 de gestación, alumbró un niño con paladar hendido, atrofia óptica y otras alteraciones, aunque la madre había estado tomando también un antiemético y no fue posible establecer relación con el fármaco¹². En un seguimiento de 206 gestantes que tomaron 250-500 mg de metronidazol oral para el tratamiento de *Trichomonas vaginalis* durante el primer trimestre de gestación, no se observó aumento en la incidencia de efectos teratógenos^{4,10}. En 1987, la FDA había recibido comunicación de 27 resultados adversos, entre los que se incluían anomalías: cerebrales (6), de miembros (5), genitales (4), no especificadas (3), cráneoestenosis (1), neuropatía periférica (1), defecto ventricular (1), uropatía obstructiva (1) y anomalía cromosómica (1). No obstante, también se habían registrado 1.020 casos del uso de metronidazol durante el primer trimestre sin asociarse a malformaciones congénitas⁴.

Otro estudio puso de manifiesto un total de 100 defectos mayores (4.1%), de 97 esperados, en 2.445 recién nacidos expuestos al fármaco en los tres primeros meses de embarazo. Los datos disponibles de 1.322 casos expuestos y 1.328 casos no expuestos a metronidazol muestran una incidencia de anomalías similar en ambos grupos, concluyéndose que el uso del fármaco no parece incrementar el riesgo⁴.

En un meta-análisis realizado en 1995 se evaluaron los estudios publicados incluyendo 1.336 casos expuestos a metronidazol. El ratio de malformaciones congénitas obtenido entre gestantes expuestas vs no expuestas durante el primer trimestre fue de 0.93 (IC 95%, 0.73 a 1.18), concluyéndose que metronidazol podía ser considerado no teratógeno y utilizado sin riesgo cuando fuese necesario en este periodo del embarazo¹³. Recientemente se ha publicado un ensayo evaluando 1.041 y 665 gestantes tratadas con metronidazol de un total de 30.663 y 17.300 incluidas en el grupo control y en el grupo de análisis, respectivamente. Aunque se encontraron algunos casos de niños con labio (con o sin paladar) hendido no se pudo relacionar con el fármaco, estableciéndose su utilización no comporta asociación significativa con anomalías congénitas¹⁴.

En resumen, la evidencia de estudios caso-control, el análisis de la recopilación de datos de estudios de cohorte y la experiencia acumulada durante 30 años de casos expuestos durante el primer trimestre del embarazo, sugiere que metronidazol no se encuentra asociado con riesgo teratógeno clínicamente importante. Sin embargo, se han comunicado resultados que implican al fármaco en la aparición de algunas malformaciones (como paladar hendido)^{3,5,12}. Por ello, basándose en los resultados controvertidos, los propios fabricantes, la CDC y otros organismos recomiendan evitar su utilización durante el primer trimestre para tratamiento de trichomoniasis, siendo necesario valorar la relación beneficio/riesgo en otras indicaciones^{3,4,6-8,15,16}. Aún así, algunas fuentes bibliográficas asignan a metronidazol la **categoría de riesgo B**^{4,8,15-17}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Drug Complete Reference. 34^a Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 2005.
2. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Ed. Einsa. Madrid, 2005.
3. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2006.
4. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
5. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. Chap. 2. In: Speight TM, Holford HG. Avery_s Drug Treatment. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
6. Aselton P, Jick H, Milunsky A et al. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985; 65:451-55.
7. Antibiotic therapy during pregnancy. Drug Consults. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 127. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 03/06).
8. Metronidazole. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 127. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 03/06).
9. Hoyt JA, Byrd RA, Brophy GT et al. A reproduction study of fluoxetine hydrichloride (l) administered in the diet to rats. *Teratology* 1989; 39:459.
10. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Maryland, 1992.
11. Piper JM, Mitchel EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynecol* 1993; 82:348-52.
12. Greenberg F. Possible metronidazole teratogenicity and clefting. *Am J Med Genet* 1985; 22:825.
13. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(2 Pt 1):525-9.
14. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:322-7.
15. Physicians' Desk Reference. 57th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2005.
16. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
17. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI 2004. Thomson Micromedex, 2004.

MIANSERINA

Antidepressivo tetracíclico con marcada acción sedativa. Los estudios en animales no reflejan evidencia de riesgo de malformaciones^{1,2}. No existe información específica sobre sus posibles efectos teratogénos en humanos en la bibliografía consultada, y no puede asignarse a ningún grupo terapéutico como los antidepressivos tricíclicos ya que sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas no coinciden²⁻⁴.

En ausencia de datos en la especie humana, la administración de mianserina se desaconseja durante el embarazo².

No se ha localizado la correspondiente categoría de riesgo fetal asignada por la FDA, sin embargo la Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) la ha clasificado como perteneciente a la **categoría B2** (no existen estudios adecuados en animales, pero los datos disponibles no sugieren evidencia de un incremento en el riesgo para el feto)¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mianserine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 111. Englewood, Colorado (ed.exp. 03/02).
2. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
3. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 32ª Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 1999.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed Einsa. Madrid 1991.

MIDAZOLAM

Midazolam es una benzodiazepina de acción corta que se utiliza para la inducción de la anestesia¹⁻².

A continuación valoraremos los posibles efectos de las BZD en general. Las BZD pueden causar daño fetal cuando se administran a la mujer embarazada. En varios estudios se ha relacionado el uso de BZD (Clordiazepóxido y diazepam) durante el primer trimestre del embarazo con aumento de la incidencia de anomalías congénitas, principalmente hendidura labial y/o paladar^{1,2,6-10}. De 1.427 recién nacidos con malformaciones comparados con 3.001 controles, el uso en el primer trimestre de BZD (siendo diazepam el más usual), se asoció con hernia inguinal, defectos cardíacos y estenosis pilórica⁷. Con todo, el significado exacto de esta relación es difícil de cuantificar, debido al amplio uso de las benzodiazepinas, junto con lo relativamente raro de la aparición de estos efectos y por el hecho de que muchos de estos tratamientos eran de larga duración, por lo que la probabilidad de que el feto expuesto esporádicamente desarrolle algún defecto es desconocida¹. Así, otros estudios epidemiológicos no han podido confirmar relación entre diazepam y labio y/o paladar hendido^{4,8}. Tampoco se ha observado un riesgo incrementado de malformaciones en un estudio de cohorte prospectivo incluyendo 137 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre frente a un número equivalente de controles¹¹.

Los resultados del seguimiento de 272 gestaciones mostraron 15 malformaciones entre los 186 nacidos vivos: 4 defectos cardíacos y 6 casos de hernia inguinal, sugiriéndose una posible relación con las propiedades relajantes musculares de las BZD³. Otro estudio prospectivo reciente incluyó 460 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre no encontrándose un incremento significativo en las anomalías congénitas respecto al grupo control (3.1% vs 2.6%), aunque se observaron algunos casos más de defectos cardíacos en el grupo expuesto al fármaco¹².

En definitiva, mientras no se realicen estudios de suficiente envergadura como para proporcionar resultados más concluyentes, no puede considerarse que la exposición en útero se encuentre asociada con un aumento clínicamente significativo de defectos mayores y en muchos casos se las recomienda para trastornos severos (ansiedad, insomnio)⁸. Un meta-análisis de estudios de cohorte relacionados con la exposición a BZD durante el primer trimestre no mostró asociación con malformaciones mayores (9 estudios) o hendidura oral (5 estudios); sin embargo, el meta-análisis de estudios caso-control puso de manifiesto un riesgo incrementado en ambos casos¹³.

Se ha de considerar también, en tratamientos prolongados, la posibilidad de aparición de síndromes de abstinencia y flacidez neonatal en el recién nacido^{1,4,9}. De hecho, se ha detectado en niños de madres que tomaron alguna BZD durante el embarazo un síndrome de abstinencia transitorio^{14,15}.

Estudios realizados con midazolam en ratas y conejos a dosis 10 y 5 veces respectivamente superiores a las normales en humanos, no han mostrado evidencia de teratogenia en ambas especies ni de alteraciones de la fertilidad en ratas. No se han localizado comunicaciones que describan el uso de midazolam durante el primer o segundo trimestre del embarazo.^{1,4,19,20}

Midazolam atraviesa la placenta, aunque este paso parece ser, al menos por vía oral e IM, más lento que el de otras benzodiazepinas como diazepam, oxazepam o lorazepam¹. No se recomienda su uso parenteral para procedimientos obstétricos o durante el parto^{4,19}. Midazolam se encuentra clasificado con la **categoría D** de riesgo fetal^{1,18,19}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
2. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th Ed. The Royal Pharmaceutical Society. Londres 1999
3. Ormond K, Pergament E. Update: Benzodiazepines in pregnancy. ITIS RISK / Newsletter (Illinois Teratogen Information Service) 1999; 7(4). URL: www.fetal-exposure.org/news.html.
4. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2002.
5. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore-London, 1992.
6. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
7. Saltó A, Franquesa N. Embarazo: tiempo de prudente espera. *El Farmacéutico* 1998; 212:57-84.
8. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
9. Eskes T, Finster M. Drug Therapy During Pregnancy. Butterworths. Londres, 1985.
10. Diazepam. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 115. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/03).
11. Pastuszak A, Koren G, Milich V et al. Prospective assessment of pregnancy outcome following first-trimester exposure to benzodiazepines. In: Koren G, ed. *Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1994:77-88.
12. Ormoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, Lukashova I. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic?. *Reprod Toxicol* 1998; 12:511-5.
13. Dolovich LR, Addis A, Vaillantcourt JM et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998; 317:839-43.
14. Barry WS, Clair SM: Exposure to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987; 1: 1.436-1.437.
15. Anderson PO, MCGuire GG: Neonatal alprazolam withdrawal possible effects of breast feeding. *DICP Ann Pharmacother* 1989; 23: 614.
16. D'Arcy PF, Griffin JP. *Iatrogenic Disease*, 30 Ed. Oxford Medical Publication. Oxford 1986.
17. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos*. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
18. Midazolam. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 115. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/03).
19. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2002*. Madrid, 2002.
20. Physicians' Desk Reference. 56th Ed. Medical Economics Company. USA, 2002.

MINOCICLINA

Minociclina es un antibiótico bacteriostático del grupo de las tetraciclinas, que difunde a través de la barrera placentaria, de hecho las tetraciclinas atraviesan la placenta en un 50-100%. Este grupo de antibióticos debe ser utilizado con extrema precaución en mujeres embarazadas¹⁻⁶. Los problemas atribuidos tras su administración durante el periodo gestacional se pueden clasificar en tres grupos importantes: efectos adversos sobre los dientes y huesos del feto, toxicidad hepática sobre la madre y la aparición de defectos congénitos^{1,4}.

En un estudio de vigilancia englobando 229.101 embarazos un gran número de recién nacidos habían estado expuestos durante el primer trimestre a antibióticos del grupo de las tetraciclinas. En el caso de minociclina en un total de 181 expuestos se detectaron 8 (4,4%) de defectos mayores (7 esperados). Por categorías fueron: anomalías cardiovasculares 2/2, hendidura oral 1/0,5, espina bifida 0/0, polidactilia 0/0,5, reducción de miembros 0/0,5 e hipospadias 0/0,5. Los resultados no sugieren una asociación entre estos antibióticos y las malformaciones observadas⁴.

En relación a las tetraciclinas en general: El paso transplacentario de la tetraciclina ya fue demostrado por primera vez en 1950. Posteriormente se observó que tras su uso los dientes del feto se teñían de un color marrón-amarillento y que se producía destrucción del esmalte y, además, en niños prematuros se detectó que las tetraciclinas inhibían el crecimiento del peroné. Todo ello era causado porque dichas moléculas presentan la capacidad de quelar al calcio presente en los dientes y huesos. La administración de otros representantes del grupo (doxiciclina, oxitetraciclina) fundamentalmente en el segundo y tercer trimestres se ha relacionado con defectos del tubo neural, paladar hendido y anomalías múltiples, aunque el número de casos es demasiado pequeño para establecer una asociación concluyente⁴.

Se ha descrito el caso de un niño con múltiples anomalías cuya madre había sido tratada con una tetraciclina durante las primeras 8 semanas de embarazo⁵.

El riesgo relativo de teratogenia relacionada con dientes y huesos en embarazos de 4 meses o más es del 50% de los fetos expuestos para la tetraciclina y del 12,5% para la oxitetraciclina. Si la exposición al fármaco es anterior a las 14-16 semanas de gestación, se desconoce el riesgo⁷.

En general, las tetraciclinas suelen estar contraindicadas durante el embarazo⁸. El riesgo de malformaciones puede ser bajo aunque no completamente excluido⁵. Minociclina se encuentra encuadrada en la **categoría D** de riesgo de la FDA y en la **D** de la ADEC (australiana)⁴⁻⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 34th Ed. The Pharmaceutical Press. London 2005.
2. American Society of Hospital Pharmacist. American Hospital Formulary service. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2006.
3. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7th Ed. Baltimore, Williams-Wilkins, 2005.
5. Minocycline. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.
7. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
8. Antibiotic therapy during pregnancy. Drug Consults. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).



MIRTAZAPINA

Antidepresivo tetracíclico, análogo de mianserina, cuya acción deriva de su capacidad de modificar la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica¹⁻⁶. Se han realizado estudios en animales a dosis varias veces superiores a las usuales en humanos (en ratas y conejos 20 y 17 veces superiores a la máxima recomendada en humanos, respectivamente), no habiéndose registrado efectos teratogénicos en las especies estudiadas. Sólo un cierto incremento de pérdida post-implantación⁵. También se ha observado en animales que atraviesa la placenta¹.

No se han realizado estudios controlados y apenas se dispone de experiencia publicada en humanos^{3,4,7}. Una reciente publicación pone de manifiesto la necesidad de tratar los desórdenes relacionados con depresión y ansiedad durante el embarazo y aunque considera los inhibidores de la recaptación de serotonina como tratamiento de elección, mencionan algunos de los más recientes como terapia alternativa⁸. Por otra parte, no hay evidencia de teratogenia relacionada con los antidepresivos tetracíclicos relacionados estructuralmente, aunque su seguridad en humanos no ha sido establecida⁹. En el caso de mianserina no se han descrito en animales y la experiencia en 5 embarazos comunicados en los que se utilizaron dosis terapéuticas de este fármaco, muestra que todos los neonatos fueron normales⁹. Mirtazapina se encuentra clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal y su uso durante el embarazo se encuentra en principio contraindicado ante la falta de experiencia disponible³⁻⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 34th Ed. The Pharmaceutical Press. London 2005.
2. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2006.
3. Vademecum Internacional. MediMedia Medicom. Madrid, 2003.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.
5. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2005.
6. Mirtazapine. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 129. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 09/06).
7. British National Formulary. British Medical Association. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Pharmaceutical Press. Great Britain, Vol. 41, 2001.
8. Brown CS. Depression and anxiety disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28(2): 241-68.
9. D'Arcy PF, Griffin JP. *Iatrogenic Disease*, 3rd Ed. Oxford Medical Publication. Oxford 1986.

MISOPROSTOL

Misoprostol es un derivado de la prostaglandina E₁ que además de protector de la mucosa digestiva posee acción abortiva producida por aumento de la frecuencia e intensidad de las contracciones uterinas lo que también favorece la expulsión total o parcial del contenido uterino¹⁻⁶. Aunque no se ha mostrado mutágeno, fetotóxico o teratógeno en animales a dosis superiores a las usuales en humanos (625 y 63 veces en ratas y conejos, respectivamente), en la mujer embarazada puede causar hemorragia uterina y contracciones que pueden provocar el aborto^{4,6}.

El seguimiento de 229.101 embarazos de los que 5 habían estado expuestos a misoprostol durante el primer trimestre mostró un defecto cardiovascular (de ninguno esperado)⁶. Existe una referencia acerca del uso indiscriminado de misoprostol como abortivo en Brasil, en la que se pone de manifiesto las graves complicaciones que pueden presentarse en la madre (hemorragia vaginal grave, contracciones uterinas, perforación uterina) y que pueden requerir hospitalización. La dosis usual ha sido de 800 mcg (dos comprimidos de 200 mcg orales y 2 comprimidos vía vaginal), aunque algunas mujeres llegaron a ingerir hasta 9.200 mcg (46 comprimidos)⁶. En 5 neonatos expuestos a misoprostol oral y/o intravaginal durante el primer trimestre se observaron malformaciones congénitas que consistieron en un defecto en la región frontotemporal del cráneo. La dosis total fue de 1.200 mcg (6 comprimidos) en dos de las madres y 400-600 mcg en los otros tres casos^{1,5,6}.

Otras 29 gestantes que no consiguieron abortar tras el uso de misoprostol durante el primer trimestre a una dosis media de 4000 mcg (20 comprimidos), siendo el intervalo de 200 mcg a 11.200 mcg (56 comprimidos), fueron monitorizadas durante el resto de su embarazo y los resultados observados fueron: 3 abortos espontáneos (segundo trimestre), 3 embarazos con feto muerto, 17 niños normales y 6 casos en los que se perdió el seguimiento⁶.

Igualmente, se han descrito 7 casos de anomalías de miembros (pies y manos) tras el uso de misoprostol con la misma finalidad a dosis entre 600 y 1.800 mcg, observándose en 4 casos parálisis bilateral de varios nervios craneales que llevaron a diagnosticar un síndrome de Möbius (Moebius o Mobius: parálisis facial congénita con o sin malformaciones en los miembros). La exposición a misoprostol se produjo entre los días 30 y 60 post-concepción y los autores atribuyen las anomalías a la interrupción vascular en útero inducida por misoprostol (vasoconstricción de la arteria uterina y consecuente alteración de la frecuencia cardíaca fetal)^{6,7}. El riesgo de este síndrome asociado o no a diversas malformaciones de miembros se ha descrito ampliamente en la literatura tras el uso de misoprostol en el primer trimestre^{6,8-17}.

En un estudio sobre anomalías congénitas realizado en Latinoamérica se detectaron 8 casos de exposición a misoprostol entre 5.708 neonatos malformados y 4 casos entre 5.708 neonatos no malformados (grupo control). De los 8 expuestos malformados se registraron 2 con síndrome de Down (dosis de 1.400 y 4.000 mcg) y 2 con anomalías menores que no pudieron relacionarse con el fármaco, mientras que en los 4 restantes sí se asociaron las anomalías al uso de misoprostol, entre las cuales se describen ausencia de falanges o dedo pulgar, hipoplasia digital, sindactilia parcial, equinovarus, hipertelorismo ocular, hendidura labial y/o palatina⁶.

Se ha descrito un caso de anomalías en los miembros (ausencia de falanges, amputación de una pierna bajo la rodilla), onfalocelo en un feto expuesto a 1.200 mcg de misoprostol a las 7 semanas de gestación¹¹. Un estudio caso-control compara la frecuencia de exposición prenatal a misoprostol entre madres de niños brasileños con anomalías derivadas de alteraciones en la circulación vascular y un grupo control con otro tipo de anomalías, observándose la exposición en el 34.4% y 4.3% de niños, respectivamente, lo que muestra una asociación significativa entre el uso de misoprostol y dichos defectos¹².

También se ha descrito artrogriposis (flexión o contractura permanente de una articulación), incluyendo pie torcido, (equinovarus), rigidez de articulaciones, hipoplasia o atrofia muscular de los miembros, ausencia de reflejos de los tendones, inducido por misoprostol en 15 embarazadas que tomaron 400-4.800 mcg del fármaco vía oral o vaginal entre la 8 y 12 semanas de gestación, poniendo de manifiesto posibles riesgos de los que se debe informar adecuadamente¹³.

Un estudio epidemiológico ha evaluado 4.673 recién nacidos con malformaciones de etiología desconocida y 4.980 controles llevado a cabo por el Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations, no encontrándose diferencias significativas en la incidencia de exposiciones entre el grupo de malformados (34/4, 673) y no malformados (23/4, 980). El estudio confirma un aumento en la frecuencia de defectos en las extremidades como constricciones en anillo, artrogriposis, hidrocefalia, holoprosencefalia y extrofia de la vejiga, aunque no se detectaron casos de síndrome de Möbius. En conclusión parece existir asociación entre el uso de misoprostol y cuatro de los cinco defectos descritos en la bibliografía, indicando un riesgo teratogéno real¹⁴.

En 17 de 42 niños expuestos en el primer trimestre de gestación se observó equinovarus con defectos de nervios craneales, 10 de los cuáles presentaban artrogriposis más extensa limitada a las piernas o bien a anomalías de miembros (terminal transverse-limb defects) con o sin síndrome de Möbius. La dosis más frecuente utilizada fue 800 mcg, en un intervalo de 200-16.000 mcg)⁹.

Una reciente publicación pone de manifiesto que el uso de misoprostol durante la embriogénesis puede incrementar hasta 30 veces el riesgo de aparición del síndrome de Mobius, pero que se trata de una malformación que se presenta en raras ocasiones de forma que de 1.000 gestantes podría no aparecer ningún caso¹⁵.

Por último, exponemos con mayor extensión un estudio que compara la frecuencia de uso de misoprostol durante el primer trimestre entre las madres de 96 niños con síndrome de Möbius y las madres de 96 niños con defectos del tubo neural. El 49% (47) y el 3% (3) de las madres, respectivamente, habían ingerido misoprostol en el primer trimestre (OR 29.7; 95% IC, 11.6 - 76.0). De los 47 casos de síndrome de Moebius, 20 madres lo tomaron vía oral solamente (OR 38.8; 95% IC, 9.5 - 159.4); sólo se tienen datos de 37 que lo usaron 1 día y 3 durante 4, 6 y 10 días, respectivamente. De la misma forma, los datos de las dosis utilizadas con mayor frecuencia fueron 200-800 mcg, aunque en algún caso se llegó a 3.600 mcg. Los autores refieren como posible causa de este síndrome la interrupción vascular de la arteria subclavia durante las semanas 4 a 6 del desarrollo embrionario, aunque pueden estar implicados otros factores como ruptura de membranas, etc. También puede llevar a isquemia del cerebro del embrión que causa dicho síndrome. Como existen casos referentes a otras etapas de gestación (8, 14 semanas, etc.) se sugiere que el periodo de susceptibilidad es mayor del que inicialmente se pensaba. A pesar de posibles sesgos en el estudio, los autores concluyen que existe asociación entre el uso de misoprotol como abortivo y un riesgo incrementado de síndrome de Möbius, aunque el riesgo teratogéno absoluto de misoprostol sea bajo¹⁰.

En definitiva, misoprostol es un potente estimulante uterino inductor del aborto, pero en caso de no producirse éste posee un potencial teratogéno importante derivado de su mecanismo de acción, el cuál puede comprometer la circulación vascular fetal y puede ocasionar anomalías en los nervios craneales, de modo que parece incrementarse el riesgo de aparición del síndrome de Möbius (parálisis facial congénita) con o sin diversos defectos en los miembros (equinovarus, artrogriposis, "terminal transverse-limb defects"). En la bibliografía se refiere que el periodo de mayor riesgo podría encontrarse entre la semana 4 a 11-14 de gestación^{6,8-17}.

Misoprostol se encuentra clasificado en la **categoría X** de riesgo fetal según la FDA^{1,4-6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Misoprostol. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 109. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/01).
2. Martindale, The Drug Complete Reference. 32th ed. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
3. American Hospital Formulary Service. Drug Information. American Society Health-System Pharmacists. Bethesda, 2001.
4. Physician's Desk Reference. 55th. Medical Economics Company. USA, 2001.
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
6. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
7. Yip SK, Tse AOK, Haines CJ et al. Misoprostol's effect on uterine arterial blood flow and fetal heart rate in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 95:232-35.
8. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344: 38-47.
9. Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SMM, Da Paz JA, Huson SM, Holmes LB. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998; 351:1624-7.
10. Pastuszak AL, Schuler L, Spexk-Martins CE, Coelho KE, Cordello KE, Vargas F et al. Use of misoprostol during pregnancy and Mobius' syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998; 338:1553-4.
11. Genest DR, Di Salvo D, Rosenblatt MJ, Holmes LB. Terminal transverse limb defects with tethering and omphalocele in a 17 week fetus following first trimester misoprostol exposure. *Clin Dysmorphol* 1999; 8:53-8.
12. Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni VF, Sugayama SM et al. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000; 95:302-6.
13. Coelho KE, Sarmiento MF, Veiga CM et al. Misoprostol embryotoxicity: clinical evaluation of fifteen patients with arthrogryposis. *Am J Med Genet* 2000; 95:297-301.
14. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:519-23.
15. Koren G, Schuler L. Taking drugs during pregnancy. How safe are the unsafe?. *Can Fam Physician* 2001; 47:951-3.
16. Fawcett LB, Buck SJ, Brent RL. Limb reduction defects in the AJJ mouse strain associated with maternal blood loss. *Teratology* 1998; 58:183-9.
17. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55:503-10.



MONTELUKAST

Montelukast es un antagonista selectivo de receptores leucotriénicos, en especial de los cisteinil-leucotrienos, que se utiliza por vía oral para el tratamiento del asma¹⁻³.

Montelukast atraviesa la barrera placentaria tras dosis oral en ratas y conejas^{2,4,5}. Sin embargo, estudios realizados en estos animales de experimentación y utilizando dosis que implican exposiciones sistémicas varias veces superiores (más de 300 veces) a las terapéuticas humanas, no han puesto de manifiesto efectos teratogénos^{2,4,5}.

En la bibliografía no se encuentran estudios adecuados y bien controlados efectuados en mujeres embarazadas, por lo que debe utilizarse durante la gestación sólo cuando se considere necesario^{2,4,5}.

Montelukast está clasificado con la **categoría B** de riesgo fetal²⁻⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 32ª Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 1999.
2. Montelukast. Physicians' Desk Reference. 54th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2001.
3. Montelukast. Drug Evaluation Monograph. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 109. Englewood, Colorado (09/01).
4. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: 2001.
5. American Health-System Pharmacists Society. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2001.



NADOLOL

Nadolol es un bloqueante no selectivo de receptores b-adrenérgicos¹⁻⁸ que se utiliza en el manejo de la hipertensión, angina de pecho, ciertas arritmias cardíacas y en la profilaxis de la migraña². Todos los b-bloqueantes atraviesan la barrera placentaria y alcanzan concentraciones plasmáticas en el feto inferiores o semejantes a los niveles plasmáticos maternos³.

Estudios en conejos han revelado evidencias de embriotoxicidad y fetotoxicidad pero no así en ratas y hámsters a dosis de hasta 5 a 10 veces (en mg/kg) mayores a las recomendadas en humanos^{1,4,5,7}.

En una revisión de 1988 se relacionó el uso de propranolol y atenolol durante el embarazo con crecimiento intrauterino retardado y disminución del peso placentario fundamentalmente a partir del segundo trimestre. Aunque no se ha demostrado esta toxicidad con otros b-bloqueantes, las pequeñas diferencias farmacológicas entre este grupo hace pensar que estos efectos ocurrirían en todos ellos⁵.

En un artículo se describió el uso de 20 mg/día de nadolol y una combinación de dos diuréticos (triamtereno/hidroclorotiazida) en una mujer embarazada con nefropatía e hipertensión. El recién nacido presentó retraso en el crecimiento, taquipnea y suave hipoglucemia. A las 4,5 horas del parto apareció depresión respiratoria, baja frecuencia cardíaca e hipotermia. Se pensó que la causa de uno o de todos estos efectos indeseables pudo ser debida al bloqueo b-adrenérgico. Sin embargo, las patologías que presentaba la madre así como la acción de los diuréticos (posible hipoglucemia por hidroclorotiazida) hizo pensar que no fueran atribuibles exclusivamente a nadolol⁵.

Por otra parte, algunas características de nadolol observadas en la población adulta como una semivida plasmática larga (17-24h), ausencia de metabolismo (se excreta inalterada por los riñones) y una baja unión a proteínas plasmáticas (30%) podrían aumentar su toxicidad en el feto y el recién nacido. Esto parece indicar que otros b-bloqueantes serían más seguros durante el embarazo aunque también se ha observado un bloqueo b-adrenérgico mantenido con acebutolol y atenolol⁵.

Se ha clasificado a nadolol en la **categoría C** de riesgo teratogénico de la FDA^{1-4,7} aunque en otra fuente se le ha considerado de **riesgo C** en el primer trimestre de embarazo y **riesgo D** a partir del segundo trimestre (debido a la posibilidad de bajo peso de la placenta)⁵. Por lo tanto, nadolol sólo debe utilizarse cuando el beneficio esperado supere al riesgo teratogénico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nadolol. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2001.
2. Catálogo Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
3. Maternal and Fetal Clinical Pharmacology. Avery's Drug Treatment. 4th Ed, 1997.
4. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, AHSP, 2001.
5. Briggs GG; Freeman RK; Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
6. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 32^a Ed. The Pharmaceutical Press. London 1998.
7. Nadolol. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 111. Englewood, Colorado (ed. exp.03/02).
8. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2^a ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.

NAPROXENO

Naproxeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINEs) perteneciente al grupo de los arilpropiónicos. En animales, naproxeno a dosis hasta 6 veces superiores a la usual en humanos no ha mostrado anomalías en el desarrollo fetal¹. Dosis de 0.23-0.28 veces la dosis recomendada en humanos no evidenció efectos teratogénicos en monos, ratas y conejos². Se han registrado efectos tóxicos en animales tanto en la madre como en el feto (reducción del peso fetal, del crecimiento y de la supervivencia)². Una investigación en ratones mostró que varios AINEs, incluido naproxeno, podían inducir paladar hendido². Naproxeno es capaz de atravesar la barrera placentaria y acceder a la circulación fetal².

Existe el caso de un niño con paladar hendido cuya madre estuvo expuesta a naproxeno, bisoprolol y sumatriptan desde la semana 5 de embarazo³.

Un estudio de 279.374 recién nacidos entre los años 1995-1998 reveló que en 2.787 mujeres habían estado expuestas a AINEs durante el primer trimestre de embarazo. Se produjeron 94 casos de malformaciones de las cuales 74 fueron graves e incluían defectos cardiovasculares, paladar hendido, hipospadias, polidactilia, etc. Los recién nacidos con defectos cardiovasculares cuyas madres habían estado expuestas a naproxeno fueron 14 (1 trasposición de las grandes venas, 1 anomalía de Ebstein, 4 defectos en el septo ventricular, 1 defecto en el septo auricular, 2 defectos en ambos septos, 1 defecto endocárdico, 1 estrechamiento de la aorta y 3 defectos no especificados). No parece existir una relación directa entre el empleo de AINEs y la aparición de estas malformaciones a nivel cardíaco. Aparecieron 6 casos de paladar hendido (5 habían estado expuestos a naproxeno y 1 a ibuprofeno) con lo que se atribuyó un riesgo de 1/200 recién nacidos con paladar hendido tras exposición de la madre a naproxeno, sin embargo la relación directa no fue establecida⁴.

Un estudio sobre 229.101 embarazos mostró que 1.448 estuvieron expuestas a naproxeno durante el primer trimestre. Aparecieron un total de 70 malformaciones mayores (62 de ellas esperadas), los defectos más importantes se clasificaron en seis categorías, fueron los siguientes (observados/esperados): 14/14 defectos cardiovasculares, 2/2 paladares hendidos, 0/1 espina bifida, 3/4 polidactilia, 2/2 reducción tamaño miembros y 3/3 hipospadias. Los datos no sugieren una relación directa entre la exposición al fármaco y los defectos congénitos².

En general, y debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas que producen, los AINEs pueden causar constricción y cierre prematuro del ductus arterioso del feto cuando se administran de forma crónica en el último trimestre de gestación, lo que puede originar hipertensión pulmonar primaria en el recién nacido^{1,2,5-8}. Aunque este riesgo se ha constatado solo para algunos puede extenderse a todos, dado que comparten igual mecanismo de acción (naproxeno tiene un fuerte efecto constrictor)^{1,3}. Se han detectado 3 casos de recién nacidos cuyas madres estuvieron expuestas la semana 30 de gestación durante un periodo de 2-6 días, los niños presentaron hipertensión primaria pulmonar, hipoxia severa, aumento del tiempo de coagulación, hiperbilirrubinemia y función renal alterada debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Uno de los recién nacidos murió de una hemorragia subaracnoidea y la autopsia reveló ductus arterioso pequeño y contraído^{2,9}. Sin embargo, no parece que el uso ocasional, a excepción del último trimestre, sea responsable de efectos adversos fetales⁵. Así, el feto parece resistente a dicho cierre antes de la 34 ó 35 semana de gestación por lo que es improbable que se produzca toxicidad cardiovascular en este periodo².

Naproxeno se encuentra clasificado en la **categoría B** de riesgo fetal, incluyéndose en la **D** si se administra en el tercer trimestre del embarazo por la FDA^{1,2,6,9}. La ADEC lo clasifica en la **categoría C**⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Información de Medicamentos (USP 2ª Ed Española). Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 6ª Ed. Baltimore, Williams-Wilkins, 2002.
3. Kajantie E, Somer M. Bilateral cleft lip and palate, hypertelorism and hypoplastic toes. Clin Dysmorphol. 2004;13:195-6.
4. Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol. 2001;15:371-5.
5. Martindale, The Drug Complete Reference. 33th Ed. The Pharmaceutical Press. London 2002.
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
7. American Society of Hospital Pharmacist. American Hospital Formulary service. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2004.
8. Physicians' Desk Reference. 57ª Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
9. Naproxen. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (09/04).

NARATRIPTAN

Naratriptán es un fármaco antimigrañoso estructuralmente similar a serotonina, que actúa como agonista selectivo de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, produciendo una constricción de los vasos sanguíneos craneales, distendidos e inflamados durante el ataque de migraña¹⁻⁶.

Se observó toxicidad en ratas y conejos con dosis orales que producían concentraciones plasmáticas de entre 2,5 y 11 veces las humanas recibiendo la dosis máxima diaria recomendada de 5 mg. La toxicidad consistió en letalidad embrional, mortalidad de las crías y retraso en el crecimiento. En ratas, dosis de 10, 60 y 360 mg/kg/día durante el período de organogénesis (11,70 y 470 veces la concentración plasmática máxima recomendada), se asociaron a un aumento de mortalidad embrional y de osificación irregular de cráneo, estenebras y costillas. La exposición a las dosis más altas (60 y 340 mg/kg/día) al final de la gestación disminuyó la viabilidad y el crecimiento². Concentraciones plasmáticas entre 2,5 y 140 veces las producidas por la dosis máxima diaria en humanos, desarrollaron toxicidad a todas las dosis ensayadas. Se encontraron muerte embrional, mayor número de costillas y osificación incompleta².

Se desconoce si naratriptán cruza la barrera placentaria humana. Sin embargo, su peso molecular relativamente bajo (aproximadamente 372) sugiere que el principio activo cruzará al feto².

El laboratorio registró los datos de 40 embarazadas expuestas a naratriptán, 35 de las cuales durante el primer trimestre de la gestación y el resto durante el segundo. Los resultados incluyeron: 35 nacimientos vivos, 3 abortos espontáneos, 1 aborto voluntario y 1 niño (expuesto a naratriptán y sumatriptán en el 1er trimestre) con pequeño defecto en el septo ventricular que cerró espontáneamente.

En conclusión, naratriptán no tiene efectos teratogénos en animales pero sí produce toxicidad embrional y fetal dependiente de las dosis. La experiencia en humanos, sin embargo, es muy limitada, por lo que se recomienda evitar su uso durante el embarazo. Naratriptán está clasificado dentro de la **categoría C^{1,2,6}** de riesgo fetal por la FDA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
3. Martindale, The Complete Drug Reference. 34ª Ed. The Royal Pharmaceutical Society. London 2005.
4. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2006.
5. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2005.
6. Naratriptan. Drug Evaluation Monographs. Micromedex Inc Vol. 127, Englewood, Colorado (ed.exp 03/06).
1. Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 7th Ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
7. Dictionaire Vidal. Editions du Vidal. Paris, 2005.

NEBIVOLOL

Nebivolol es un bloqueante beta-1-adrenérgico cardioselectivo de larga duración de acción antihipertensiva. Los estudios en animales no han registrado efectos teratógenos, aunque se han comunicado casos de toxicidad materna y ligero retraso en el crecimiento. No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos.

Los beta-bloqueantes atraviesan la placenta y pueden reducir la perfusión placentaria con riesgo de inmadurez fetal y parto prematuro. Existen casos aislados en los que se han utilizado durante el embarazo detectándose en neonatos una disminución de la presión sistólica y del ritmo cardíaco (bradicardia), bajo peso al nacer e hipoglucemia transitoria. En general, constituyen una alternativa de segunda línea adecuada para el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo y su uso durante el primer trimestre parece asociarse a bajo peso al nacimiento².

Nebivolol no se encuentra asignado a ninguna categoría de riesgo.

Por si puede servir de orientación, hacemos referencia a otro beta-bloqueante similar: **atenolol**, bloqueante beta-adrenérgico también cardioselectivo, que atraviesa la barrera placentaria y alcanza niveles en el cordón similares a los niveles plasmáticos de la madre³⁻⁷.

En estudios realizados en animales, utilizando atenolol a dosis mucho más altas que las habituales en la terapia oral (dosis 25 veces mayor que la máxima recomendada en humanos), se ha observado un incremento en la resorción fetal pero no se ha descrito ninguna malformación^{4-6,8}. La seguridad del uso del atenolol para el tratamiento de la hipertensión en embarazadas ha sido documentada por varios investigadores⁸.

El seguimiento de 105 recién nacidos expuestos a atenolol durante el primer trimestre de embarazo mostró un total de 12 (11,4%) defectos mayores de 4 esperados. Las categorías a las que pertenecían incluyeron (observados/esperados): anomalías cardiovasculares 3/1, hendidura oral 1/0, espina bífida 0/0, polidactilia 0/0, malformación de miembros 1/0 e hipospadias 4/0. Aunque en el último caso podría existir asociación con el fármaco, otros factores, como la propia enfermedad de la madre, parecen estar involucrados⁶. Diversos ensayos no han atribuido malformaciones al uso de atenolol durante el embarazo, aunque la exposición realmente no se produjo en el primer trimestre⁶.

La administración de atenolol durante periodos prolongados en mujeres embarazadas para el tratamiento de la hipertensión leve o moderada ha sido asociada con retraso del crecimiento uterino^{4,5,7}. Además, algunos autores han observado la existencia de bloqueo beta (bradicardia) en el recién nacido después de exposición al atenolol⁶⁻⁸. Los efectos adversos resultan más acusados cuando se inicia la terapia con atenolol al principio del embarazo.

Un análisis retrospectivo reveló un peso significativamente menor en los recién nacidos de madres tratadas con este fármaco respecto al uso de otro antihipertensivo ($p < 0,05$). Los autores concluyeron que no debería administrarse atenolol durante el embarazo⁹. También presentaron un peso menor, de forma estadísticamente significativa, los neonatos cuyas madres habían tomado atenolol durante la concepción o el primer trimestre, respecto a aquellas tratadas con bloqueantes de los canales de calcio o no tratadas, en un estudio de cohorte retrospectivo incluyendo 491 embarazos. Además, la mayor parte de los neonatos eran pequeños para la edad gestacional¹⁰.

Atenolol está clasificado según el fabricante en la **categoría D** de riesgo fetal⁵⁻⁷; aunque alguna fuente le asigna la **B** y la mayor parte de beta-bloqueantes se incluyen en la **C** o incluso en la **B**^{1,11}. Por tanto, el beneficio terapéutico de este fármaco puede ser eventualmente superior al riesgo potencial teratogénico, pudiendo estar justificado su uso en embarazadas bajo riguroso control médico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
2. Montan S. Drugs used in hypertensive diseases in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16:111-5.
3. Martindale. The Complete Drug Reference. 33th. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
4. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2004.
5. Physicians' Desk Reference. 57^a Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
6. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 6^a Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 2002.
7. Atenolol. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System[®]. Micromedex Inc. Vol. 122. Greenwood Village, Colorado (ed. exp.12/04).
8. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7^a ed. The Johns Hopkins University Press. Bethesda, 1992.
9. Lydakos C, Lip GYH, Beevers M et al. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12:541-47.
10. Bayliss H, Churchill D, Beevers M, Beevers DG. Anti-hypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for "pharmacological programming" in the first trimester?. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21:161-74. (abstract)
11. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.

NITROGLICERINA / CAFEÍNA

Nitroglicerina está principalmente indicada para la prevención o tratamiento de la angina de pecho. La experiencia con este fármaco durante el embarazo es limitada^{1,2,3}. Además, por ser un vasodilatador de acción rápida se ha utilizado para el control de la hipertensión severa durante la cesárea. Se ha comunicado la ausencia de daño fetal tras el uso de nitroglicerina sublingual durante el embarazo¹.

Se han realizado estudios reproductivos en ratas y conejos con nitroglicerina, sin encontrarse efectos fetales o cambios postnatales¹.

Nitroglicerina no parece representar un riesgo para el feto, si bien el número de mujeres tratadas durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, es limitado. Con las menores dosis utilizadas, se puede producir un descenso transitorio en la presión sanguínea materna, que no parece ser suficiente para comprometer la perfusión placentaria. Nitroglicerina se ha mostrado como un agente tocolítico efectivo, de inicio rápido y acción corta¹⁻³. Su uso en forma de parches transdérmicos puede ser también efectivo cuando se requieren largos períodos de tocolisis^{2,3}. Sea cual sea la ruta de administración, sin embargo, se requieren estudios adicionales para determinar cuál es la dosis efectiva más segura¹.

Nitroglicerina está clasificada con la **categoría C** de riesgo fetal^{2,4}. Si bien, y dado que se han realizado estudios con animales, alguna fuente la clasifica con la **categoría B**¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
2. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.
3. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
4. Nitroglycerin. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 112 (exp. 06-02). Micromedex Inc. Englewood, Colorado.

NORFLOXACINO

Norfloxacinó es un antibiótico de la familia de las fluorquinolonas que actúa inhibiendo la DNA-girasa bacteriana y, por lo tanto, la replicación bacteriana^{1,2}.

Estudios en animales con dosis varias veces superiores a las humanas han mostrado efectos embriocidas y maternotóxicos¹. En ratas, la administración de altas dosis durante varios períodos de la gestación no produjeron un aumento de malformaciones congénitas, efectos adversos en la fertilidad y fetotoxicidad. En conejos y monos no se produjo embriotoxicidad pero sí se observó un aumento en la muerte fetal. Otros estudios sobre fertilidad en ratas, conejos y monos a dosis de 6 a 50 veces superiores a la dosis recomendadas en humanos no evidenciaron teratogenicidad, a dosis 10 veces superiores a las recomendadas en monos sí que aumentó la muerte de los embriones³.

No se observaron efectos teratógenos en 28 mujeres expuestas a norfloxacinó en el primer trimestre de gestación. En el grupo de exposición a fluorquinolonas se observó un aumento en el número de cesáreas por distrés fetal y los recién nacidos fueron más pesados comparados con un grupo control³.

En otro estudio sobre la exposición a fluorquinolonas durante la gestación había 61 mujeres expuestas a norfloxacinó, 38 a ciprofloxacino y 5 a otras fluorquinolonas. No se observaron diferencias con respecto a un grupo control en: nacimientos vivos, interrupciones voluntarios de embarazo, abortos espontáneos, cesáreas, distrés fetal, resultados anormales y aumento de peso de las gestantes. Sí que se observó un aumento medio de 162 g superior en el grupo expuesto frente al control y los embarazos duraron una semana más³.

Un estudio prospectivo mostró la existencia de 549 mujeres expuestas a fluorquinolonas durante el embarazo (318 a norfloxacinó). 509 de ellas estuvieron expuestas durante el primer trimestre. De las 549 expuestas los resultados fueron: 56 abortos espontáneos, 79 interrupciones voluntarias de embarazo, 415 recién nacidos sanos, 15 prematuros, 6 con crecimiento uterino retardado, 20 con defectos congénitos y 18 con desórdenes postnatales como bajo peso o malformaciones. Los defectos congénitos que aparecieron tras la exposición durante el primer trimestre a norfloxacinó fueron:

- Defectos abdominales y torácicos: pulmones fuera de su cavidad y pericardio visible.
- Acrondoplasia.
- Agenesia uretral y renal, hipoplasia pulmonar.
- Hernia supraumbilical.
- Duplicidad intestinal.
- Defecto en el septo ventricular.
- Hipospadias penoscrotal³.

Un estudio observacional en el que 139 mujeres habían estado expuestas a norfloxacinó, 79 durante el primer trimestre, aparecieron 5 nacimientos con defectos mayores uno de ellos tras exposición fuera del primer trimestre. De estos defectos ninguno fue incluido en una de las siete categorías de defectos mayores³.

Finalmente en un estudio multicéntrico en el que se compararon 200 mujeres expuestas (93 a norfloxacinó) y 200 controles aparecieron 3 y 5 malformaciones congénitas respectivamente por lo que no existieron diferencias estadísticamente significativas. Estas malformaciones fueron dos casos de defecto septo ventricular y el otro en el ductus arteriosus. Sí aumento la incidencia en abortos espontáneos (18 vs 10 p=0.02) y abortos inducidos (9 vs 2 p=0.06)³.

Norfloxacinó está clasificado en la **categoría C** de la FDA^{1,3,4} y en la **B³** según la ADEC⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 2004.
2. Martindale, The Drug Complete Reference. 33th ed. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
4. Norfloxacin. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 122. Englewood, Colorado (ed. exp. 12/04).

OLANZAPINA

Olanzapina es un antipsicótico del grupo de las tienobenzodiazepinas, eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia y psicosis relacionadas¹⁻⁶. En un estudio en ratas sobre la farmacocinética de olanzapina, concretamente sobre la distribución, se confirma que el fármaco y/o sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria, puesto que se detectaron cantidades apreciables en los embriones. Sin embargo, de este estudio no se desprenden datos sobre su capacidad teratogena⁷. Un estudio reciente confirma que olanzapina también atraviesa la barrera placentaria en humanos en un porcentaje que va desde el 5 al 14% si bien no se detectaron metabolitos oxidados del fármaco en el líquido de perfusión placentario⁸. No obstante, otros estudios en ratas y conejos no han revelado evidencia de teratogenia a dosis respectivas 9 y 30 veces superiores a las usuales en humanos, aunque se ha observado un aumento de resorciones y fetos no viables y disminución del peso fetal^{6,9}.

En los ensayos clínicos realizados con olanzapina se han registrado 7 embarazos que han dado como resultado 2 nacimientos normales, 1 muerte neonatal debida a anomalías cardiovasculares, 3 abortos terapéuticos y 1 espontáneo⁶. También se han publicado dos casos de gestantes tratadas desde la semana 18 y 25 de gestación hasta el parto, no observándose efectos adversos durante el embarazo y siendo los recién nacidos normales y sanos^{10,11}.

El seguimiento prospectivo de 23 gestantes ha mostrado un 13% de abortos espontáneos, un 5% de prematuros, otro 5% de muertes en útero (1 caso de ruptura de membranas a las 37 semanas en una gestante con diabetes gestacional, trombocitopenia, hepatitis y polimedicaada) y un 80% de nacimientos normales, no observándose en ningún caso malformaciones mayores. En el mismo estudio se han proporcionado los resultados retrospectivos de 9 embarazos en los que se produjeron 2 abortos espontáneos, 1 neonato normal, 2 malformaciones mayores: un caso de síndrome de Down causado por no disyunción cromosómica (aunque no se considera propiamente teratogenia) y otro caso de displasia renal unilateral, con poca probabilidad de estar asociado a un efecto teratogeno dado que la afectación sería típicamente bilateral. En general, consideran que el uso de olanzapina durante el embarazo no implica un riesgo añadido para el feto, aunque aconsejan reservarlo para casos estrictamente necesarios^{9,12}.

Olanzapina se encuentra clasificada en la **categoría C** de riesgo fetal según la FDA^{3,6,9}. En general, en espera de disponer de mayor experiencia, se recomienda utilizarlo si el beneficio para la madre supera el potencial riesgo sobre el feto^{6,9,10}. Algunos autores señalan que es preferible utilizar antipsicóticos típicos de alta potencia (ej: haloperidol) como tratamiento de primera línea durante el embarazo, debido a la escasa experiencia con los atípicos como clozapina y olanzapina^{4,13}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fulton B, Goa K. Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs* 1997; 53 (2):281-298.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
3. Olanzapine. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 109. Englewood, Colorado (edition expires 09/01).
4. American Health-System Pharmacists Society. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2001.
5. Martindale The Drug Complete Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
6. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.
7. Chay SH, Herman JL. Disposition of the novel anti-schizophrenic drug [14C] olanzapine in male Fischer 344 and female CD rats following single oral dose administration. *Arzneimittelforschung* 1998; 48 (5): 446-454. (abstract Medline)
8. Schenker S, Yang Y, Mattiuz E, Tatum D, Lee M. Olanzapine transfer by human placenta. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 691-7.
9. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, Ryals T, Passman TE. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates and nursing infants. *South Med J* 2001; 94:304-22.
10. Kirchheiner J, Berghofer A, Bolk-Weischedel D. Healthy outcome under olanzapine treatment in a pregnant woman. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33:78-80.
11. Nagy A, Tenyi T, Lenard K, Herold R, Wilhelm F, Trixler M. Olanzapine and pregnancy. *Orv Hetil* 2001; 142:137-8. (abstract Medline)
12. Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(4): 399-403.
13. Trixler M, Tenyi T. Antipsychotic use in pregnancy. What are the best treatment options?. *Drug Saf* 1997; 16 (6): 403-410.

OMEPRAZOL

El omeprazol es un fármaco antsecretor inhibidor de la bomba de protones (ATPasa-H⁺-K⁺) de las células parietales de la mucosa gástrica. Está indicado en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal, en la esofagitis por reflujo gastroesofágico, en el síndrome de Zollinger-Ellison y en la erradicación de *Helicobacter Pylori*¹⁻³. Se ha descrito en varios estudios que atraviesa la placenta⁷. Estudios realizados en ratas a dosis 138 mg/kg/día (aproximadamente 345 veces mayor que la dosis usual en humanos) y en conejos a 69 mg/kg/día (172 veces la dosis usual humana) no demostraron ninguna evidencia de un posible potencial teratogéno de omeprazol. En conejos, utilizando dosis 17-172 veces superiores a la usual en humanos, produce aumentos dosis-dependientes en letalidad embrionaria, reabsorción fetal e interrupción del embarazo. Se ha comunicado toxicidad embrio-fetal y desarrollo de toxicidad postnatal dosis-dependiente en la descendencia de ratas tratadas con omeprazol durante la gestación a dosis 34-345 veces superior a la dosis humana⁴⁻⁸.

Los inhibidores de la bomba de protones no están recomendados durante el embarazo excepto en casos severos intratables de reflujo gastroesofágico o posiblemente previo a la anestesia durante el parto. En estas situaciones, los estudios de teratogenia en animales sugieren que lansoprazol puede ser la mejor elección, siendo más seguro que omeprazol debido a la falta de teratogenicidad en modelos animales⁸⁻¹¹.

La FDA ha recibido comunicaciones de 11 casos de defectos específicos, siguientes a embarazos expuestos a omeprazol: 4 con anencefalia y 1 con hidranencefalia que se desarrolló de *ново* tras iniciar el tratamiento con omeprazol en la semana 13 de gestación⁴. Un artículo publicado en 1995 describe el uso de omeprazol, 20 mg diariamente para tratar el reflujo gastroesofágico, en una mujer durante dos embarazos consecutivos que terminaron por anomalías congénitas graves; anencefalia en uno y graves deformaciones en los pies en el otro⁴. En otra publicación se hace referencia a una mujer con síndrome de Zollinger-Ellison que fue tratada en 2 de sus tres embarazos con omeprazol (desde la semana 11 en un caso y a lo largo de todo el embarazo en el otro) dió a luz niños sanos⁴.

En un estudio de cohortes en la población no se ha hallado incremento estadísticamente significativo en el riesgo de malformaciones, bajo peso al nacer, o partos prematuros en embarazadas (n=51) expuestas a inhibidores de la bomba de protones (la mayoría habían recibido omeprazol y sólo unas pocas lansoprazol). Sin embargo, la insuficiente potencia y variables que pueden llevar a confusión limitan este estudio¹².

En otro estudio en el que se evaluó la magnitud del posible riesgo fetal relacionado con el uso de omeprazol durante el embarazo en un total de 955 recién nacidos expuestos al fármaco entre 1995 y 1999 (863 al principio de la gestación), se observó que 5 niños nacieron muertos y que el porcentaje de defectos cardíacos se incrementó un poco, pero se indica que estos efectos pueden ser casuales. Se concluye que en este estudio y en otros anteriores no se han obtenido razones para preocuparse tras la exposición a omeprazol durante el embarazo¹³.

Un estudio de cohortes incluyendo 2.236 embarazos demostró que el uso de antiácidos (cimetidina, ranitidina y omeprazol) durante el primer trimestre no se estaba asociado a un incremento de malformaciones congénitas. El riesgo relativo (comparado con no expuestos) para malformaciones congénitas no genéticas asociado con omeprazol fue de 0.9 (95% IC: 0.6-2.3)¹⁴.

En definitiva, la ausencia de teratogenicidad en animales y de malformaciones en algunos casos de recién nacidos expuestos a omeprazol durante el embarazo, podría indicar que no es un teratogéno mayor en humanos. No obstante, el patrón poco usual de malformaciones registrado por la FDA y la falta de mayor experiencia en humanos aconseja evitar su uso si es posible al menos durante la primera mitad del embarazo.

Omeprazol se encuentra clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal según la FDA^{4,6,8,15}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 2001.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 32th Ed. Londres: Pharmaceutical Press; 1999.
3. Flórez J. Farmacología humana. Masson S.A. 3^a Ed. Barcelona; 1997.
4. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5th Ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998.
5. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7^a Ed. The Johns Hopkins University Press. Bethesda, 1992.
6. Omeprazole. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex computerized Clinical Information System[®]. Micromedex Inc. Vol 109. Englewood, Colorado (09/2001).
7. American Hospital Formulary Service. Drug Information 2001. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists; 2001.
8. Physicians Desk Reference 55th ed. USA: Medical Economics Company; 2001.
9. Broussard CN, Richter JE. Treating gastro-esophageal reflux disease during pregnancy and lactation: what are the safest therapy options?. *Drug Saf* 1998 Oct; 19 (4): 325-37.
10. Cappell MS. Gastric and duodenal ulcers during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27:169-95.
11. Katz PO. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27:153-67.
12. Nielsen GL, Sorsensen HT, Thulstrup AM et al: The safety of proton pump inhibitors in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(8):1085-1089.
13. Kallen BA. Use of omeprazole during pregnancy: no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96:63-8.
14. Ruigomez A, Garcia Rodríguez LA & Cattaruzzi C: Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol* 1999; 150 (5):476-481.
15. Información de Medicamentos (Actualización USP 2^a Ed Española). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1995.

ORLISTAT

El orlistat es un inhibidor potente y específico de las lipasas gástrica y pancreática, enzimas encargadas de la hidrólisis de los triglicéridos. Al inhibir a la enzima impide la formación de ácidos grasos y monoglicéridos y, por lo tanto la absorción de los mismos, reduciendo la absorción de lípidos hasta en un 30%. Está indicado para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso. Se utiliza a una posología de 120 mg/8 horas^{1,2}.

Estudios sobre los efectos teratógenos en ratas y conejos a unas dosis 23 y 47 veces superiores a la dosis diaria recomendada en humanos revelan la no existencia de efectos teratógenos ni embriotoxicidad. En dos estudios en ratas a dosis 6 y 23 veces la dosis recomendada en humanos, el orlistat fue asociado a un aumento de tamaño de los ventrículos cerebrales; mientras que a una dosis 12 veces mayor no apareció evidencia de daños en la fertilidad³.

Se desconoce si orlistat atraviesa la barrera placentaria. Como el peso del orlistat es bajo podría llegar al feto, sin embargo la baja biodisponibilidad oral del fármaco da lugar a que muy poca cantidad acceda a la circulación sistémica de la madre, por lo que serían ínfimas las cantidades que alcanzarían al feto. Orlistat parece presentar bajo riesgo para el feto o el embrión³.

No existen referencias bibliográficas del efecto del orlistat en la mujer embarazada. Sin embargo, debido a su efecto farmacológico disminuye la absorción de vitaminas liposolubles (vitamina A, D y E) por lo que es necesario tomar suplementos de estas vitaminas 2 horas antes de la ingesta del fármaco, de no ser así podrían aparecer efectos adversos en el feto como consecuencia de la deficiencia de estas vitaminas³.

En general, se considera inadecuado el uso de medicamentos para reducir peso durante la gestación. Orlistat está clasificado en la **categoría B** de riesgo fetal por la FDA^{1,2,4}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 32th Ed. The Royal Pharmaceutical Society. London 2002.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2004.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2002.
4. Orlistat. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/04).



PANTOPRAZOL

Antiulceroso similar a omeprazol. Los estudios en animales han puesto de manifiesto que atraviesa la placenta, sin embargo no han mostrado efectos teratógenos o fetotóxicos^{1,2}. Dosis de 15 mg/Kg produjeron retraso en el desarrollo esquelético del feto². No existen datos en humanos.

Si hacemos referencia a su análogo omeprazol, estudios realizados en ratas a dosis 138 mg/kg/día (aproximadamente 345 veces mayor que la dosis usual en humanos) y en conejos a 69 mg/kg/día (172 veces la dosis usual humana) no evidenciaron ningún potencial teratógeno. En conejos, utilizando dosis 17-172 veces superiores a la usual en humanos, produce un aumento dosis-dependiente de letalidad embrionaria, reabsorción fetal e interrupción del embarazo. Se ha comunicado toxicidad embrio-fetal y desarrollo de toxicidad postnatal dosis-dependiente en la descendencia de ratas tratadas con omeprazol durante la gestación a dosis 34-345 veces superior a la dosis humana³⁻⁶.

No existen ensayos bien controlados en humanos sobre los posibles efectos teratogénos de omeprazol. Atraviesa la placenta y se ha descrito un estudio en el que se administró omeprazol a dosis simple de 80 mg la noche previa a practicar la cesárea. No se observaron efectos adversos atribuibles al fármaco en los recién nacidos⁴.

Está catalogado dentro de la **categoría C** de riesgo fetal según el fabricante, aunque se ha encontrado asignado a la **B** en alguna fuente bibliográfica³⁻⁷, y se recomienda que se administre durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dictionaire Vidal. 73th ed. Editions du Vidal. Paris, 1997.
2. Pantoprazole. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 114. Englewood, Colorado (ed. exp 12/02).
3. Physicians' Desk Reference. 56^a Ed. Medical Economics Company. USA, 2002.
4. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Valproic acid. En: Drugs in pregnancy and lactation, 5_ Ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998.
5. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Maryland, 1992.
6. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2^a ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed Einsa. Madrid 1991.



PARACETAMOL

Paracetamol es un analgésico y antipirético derivado del p-aminofenol, actúa inhibiendo la enzima ciclooxigenasa la cual actúa en la síntesis de prostaglandinas^{1,2}.

Estudios en animales utilizando el paracetamol vía oral no mostró efectos la aparición de malformaciones y efectos fetotóxicos¹.

Paracetamol atraviesa la placenta en humanos. No existe evidencia clara de teratogenia ya que la incidencia de malformaciones congénitas descritas es significativamente reducida^{3,4}. No obstante, se han observado casos en los que la exposición a paracetamol durante el primer trimestre del embarazo se asocia a dislocación de la cadera⁴. En cambio, en 697 casos de 6.509 mujeres en estudio utilizando paracetamol durante el primer trimestre, asociado o no a codeína, no se observó evidencia ninguna de malformaciones³.

En un estudio de 9.146 mujeres embarazadas que habían estado expuestas a paracetamol durante el primer trimestre aparecieron 423 (4,6%) malformaciones de las cuales 416 eran esperadas. Entre ellas aparecieron 87 defectos cardiovasculares, 16 paladares hendidos, 4 espinas bifidas, 30 polidactilias, 14 defectos reducción de miembros y 16 hipospadias. No existió relación directa entre la aparición de malformaciones y el uso de paracetamol³.

Otro estudio en 55 embarazadas expuestas a paracetamol durante 30 días antes de la concepción o en el primer trimestre reveló la aparición de 6 casos de malformaciones fetales que incluían: un defecto en el septo ventricular, 2 dislocaciones de cadera, una hernia diafragmática, una megalocornea y una estenosis del conducto lacrimal. No se evidenció una relación directa entre el uso del paracetamol y la aparición de estos efectos³.

Se han descrito efectos adversos en el feto tales como anemia, metahemoglobinemia y toxicidad hepática que aparecen con mayor probabilidad con el uso prolongado a altas dosis del medicamento^{4,5}. Por tanto, se acepta generalmente como inocuo para el feto siempre que se utilice a dosis convencionales, ya que se desconoce tanto la cantidad de paracetamol que pasa al feto después de ingerir una dosis superior a la recomendada como la capacidad del feto para metabolizar al fármaco^{1,5,6}. Se encuentra clasificado con factor de **riesgo B** según la FDA^{1,3,7} y en la **categoría A** según la ADEC⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
2. Martindale, The Drug Complete Reference. 33th ed. The Pharmaceutical Press. London, 2002.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7^a Ed. Williams and Wilkins. Philadelphia, 2005.
4. D'Arcy PF, Griffin JP. Iatrogenic Disease, 30 Ed. Oxford Medical Publication. Oxford 1986.
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.
6. Mangurten HH. Effects of maternal drugs on the fetus and newborn. Hosp Formul 1992; 27:807-20.
7. Acetaminophen. Drug Evaluation Monograph. In: Klasko RK (Ed). Drugdex® System. Vol.126. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 09/2005).

PAROXETINA

Paroxetina es un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) que ejerce su acción inhibiendo selectivamente la recaptación de serotonina¹. Estudios en animales con paroxetina no han mostrado un incremento en malformaciones a dosis 50 veces superior a la dosis usual en humanos². En conejos y ratas hembras a las que se les administró dosis varias veces superiores a las recomendadas en humanos, se halló toxicidad en la madre pero no efectos teratogénicos en las crías³⁻⁷.

En otros estudios de reproducción con ratas y conejos, paroxetina no fue teratogena a dosis de 50 mg/kg/día y 6 mg/kg/día, respectivamente, equivalentes a 9,7 y 2,2 veces la máxima recomendada en humanos en mg/m² para la depresión y ansiedad y 8,1 y 1,9 veces, respectivamente, la máxima dosis recomendada en humanos para desórdenes obsesivo-compulsivos⁵. En ratas a dosis de 0,19 veces la máxima recomendada en humanos para depresión y ansiedad y 0,16 veces para desórdenes obsesivo-compulsivos, se observó un incremento en las muertes de las crías cuando paroxetina se usó durante el último trimestre y la lactancia aunque la causa de las muertes se desconoce. En un estudio en ratones, se administró paroxetina (30 mg/kg/día) antes de la concepción y durante la gestación, no encontrándose anomalías faciales aunque sí se encontraron descensos en el peso de las crías al nacer cuando se comparó con el grupo control⁵.

Por su bajo peso molecular, la paroxetina cruza la barrera placentaria humana⁵.

Se han publicado estudios en humanos que consisten en una serie de casos de 3 niños expuestos, datos de postcomercialización siguiendo a 63 mujeres expuestas en el primer trimestre y un estudio prospectivo de cohortes examinando resultados en 98 mujeres expuestas en el primer trimestre. Ninguno de estos estudios mostró un incremento en las malformaciones, no se dieron abortos espontáneos, niños nacidos muertos o prematuridad incrementada².

En 1998, en Inglaterra, un estudio observacional de cohortes describió los resultados de los embarazos en mujeres a las que se les había prescrito uno o más de los 34 nuevos fármacos. Paroxetina fue tomada durante el primer trimestre en 63 gestantes. Los resultados de estos embarazos incluyen 8 abortos espontáneos, 11 abortos programados, 1 muerte intraútero, 2 nacimientos de niños muertos, 3 casos sin seguimiento y 41 niños normales. No se notificó ningún defecto en el nacimiento⁵.

Sin embargo, la FDA ha recibido 10 casos de anomalías incluyendo 4 defectos en los pies (pie zambo) y 2 casos de hemangioma cutáneo^{5,8}.

En un artículo acerca de un estudio epidemiológico retrospectivo se recogen los datos comunicados de malformaciones congénitas asociadas al tratamiento con ISRS recopilados por los centros de vigilancia de EEUU. El riesgo en las 527 pacientes en tratamiento con paroxetina fue mayor [(4,36%) OR: 2,20 (1,34-3,63)] que en aquellas tratadas con otros antidepresivos, siendo el riesgo de malformaciones en la población del 3%. La afectación de diferentes sistemas (gastrointestinal, genitourinario y sistema nervioso central) se produjo por igual; sin embargo, el riesgo de *malformaciones cardiovasculares* fue superior con paroxetina respecto al resto de antidepresivos (OR 2,08; IC 95% 1,03-4,23), y el defecto más característico fue la alteración en el septo ventricular: en 10 de los 14 neonatos con malformación, se observaron defectos de este septo⁹. El detalle de los resultados recogidos en dicho artículo se muestran en el siguiente cuadro:

Table 1: Risk of major congenital malformation in infants according to the antidepressant medication used maternally during the first trimester*

Drug	Maternal users	Infant malformations	Malformations per 100 live births	Adjusted odds ratio (95% CI) †
Amitriptyline	146	1	6.8	0.27 (0.04-1.96)
Bupropion	248	6	24.2	0.99 (0.42-2.30)
Citalopram	188	7	37.2	1.39 (0.62-3.11)
Fluoxetine	820	18	22.0	0.82 (0.48-1.39)
Nefazodone	41	1	24.4	0.94 (0.13-6.96)
Paroxetine	527	23	43.6	2.20 (1.34-3.63)
Sertraline	507	7	13.8	0.48 (0.22-1.05)
Trazodone	49	2	40.8	1.98 (0.47-8.39)
Venlafaxine	129	2	15.5	0.59 (0.14-2.42)
> 1 type of antidepressant	406	14	34.5	1.42 (0.79-2.55)

* Categories of specific antidepressants are mutually exclusive. Data were taken from a GlaxoSmithKline report² (available at <http://ctr.gsk.co.uk/summary/paroxetine/epip083.pd> [accessed 2005 Oct 26] and also at www.cmaj.ca/cgi/content/full/173/11/1320/DC1). Because no major congenital malformations were observed among the offspring of participants exposed to clomipramine, desipramine, doxepin, fluvoxamine, imipramine, mirtazapine, nortriptyline or protriptyline, data for these antidepressants are not shown. † Adjusted for age and sex of infant, calendar year of delivery and a maternal diagnosis of pre-eclampsia or eclampsia. The comparator group is the rate of malformations among infants of users of any other antidepressant in the first trimester. CI = confidence interval.

Un registro no publicado del Laboratorio GlaxoSmithKline incluyó 2 estudios retrospectivos de cohortes y 1 de casos-control (controles sanos) correspondientes a gestantes tratadas durante el primer trimestre con antidepressivos. El análisis de cohortes secundario se centró en el riesgo de malformaciones relacionado con cada antidepressivo, entre los que se incluía paroxetina, e incluyó a 5.956 recién nacidos. *Paroxetina se asoció con un riesgo 1,8 veces incrementado (OR 1,82; IC 95% 1,17-2,82) de anomalías congénitas y 1,5 veces (OR 1,52; IC 95% 0,81-2,92) de malformaciones cardíacas. La prevalencia respectiva tras la exposición en el primer trimestre fue del 4% y 2%. Los autores señalaron el potencial riesgo, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.* Además, los estudios presentaban limitaciones como la ausencia de control (no expuestos) comparador en el estudio de cohortes, el diseño retrospectivo o posibles dificultades en la identificación de la anomalía. Otras comunicaciones no publicadas procedentes del registro nacional sueco indican que el riesgo de anomalías cardíacas se duplica comparado con la población general¹⁰.

Todo ello generó la comunicación de una alerta por parte del propio Laboratorio¹¹ e inicialmente de las autoridades sanitarias canadienses sobre los riesgos en el primer trimestre. En ella aparecen los resultados de un análisis preliminar según el cuál existe un incremento de 2,2 veces en el riesgo de aparición de malformaciones congénitas en global (OR 2,20; IC 95% 1,34-3,63), y de 2,08 veces para defectos cardíacos (OR 2,08; IC 95% 1,03-4,23) asociados con el uso de paroxetina comparado con otros antidepressivos. La alerta original se adjuntó al final del informe.

En cambio, un meta-análisis reciente pone de manifiesto que el uso de ISRS no incrementa el riesgo de malformaciones mayores, menores ni anomalías cardiovasculares, siendo más significativa la posibilidad de aborto espontáneo¹². En otra publicación se indica que dichos resultados proceden de estudios no publicados de los que no se pueden extraer conclusiones definitivas, y en cambio otros publicados no encuentran asociación entre el uso de paroxetina y las anomalías cardíacas. Incluso no se ha referido esta asociación con los ISRS como clase. Se señala que si hay riesgo, éste es mínimo, siendo que las malformaciones cardiovasculares son comunes en la población general (1%), y muchos casos de defectos del septo se resuelven espontáneamente. Las consecuencias de no tratar la depresión durante el embarazo pueden ser más perjudiciales tanto para la madre como para el feto¹³.

Otro meta-análisis de estudios de cohortes prospectivos comparativos se planteó como objetivo cuantificar la relación entre un mayor riesgo de malformaciones congénitas y la exposición materna durante el primer trimestre a los antidepresivos de últimas generaciones (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina, venlafaxina, mirtazapina, entre otros), respecto a madres no expuestas. Los datos combinados muestran un riesgo relativo de 1,01 (IC 95% 0,57-1,80), lo que no aumenta el riesgo sobre el de la población general (1-3%)¹⁴.

Efectos en el neonato

En un estudio realizado en el año 2002 se describieron los resultados de 55 mujeres en tratamiento con paroxetina (dosis media 20 mg/día) en el tercer trimestre. Doce neonatos tuvieron complicaciones requiriendo cuidados intensivos y la prolongación de la estancia hospitalaria. Las complicaciones, incluyendo distres respiratorio (N=9), hipoglucemia (N=2) y cirrosis (N=1)⁵.

Se ha descrito un caso de toxicidad neonatal (nerviosismo e hipertoniá) en un niño cuya madre consumió 30 mg de paroxetina durante 6 meses durante el embarazo². En un estudio de vigilancia postcomercialización realizado en Inglaterra no se encontraron anomalías congénitas en los niños nacidos vivos (de un total de 44 neonatos expuestos)⁵. Un estudio prospectivo examinó los efectos de los ISRS en el comportamiento neurológico de 17 neonatos expuestos durante la gestación. Tras ajuste por edad gestacional, se halló que los niños expuestos *in utero* diferían significativamente con respecto a los controles en términos de timidez, alteración del comportamiento y del sueño⁵.

El uso de ISRS después del primer trimestre también se ha asociado con un efecto adverso grave como es la hipertensión pulmonar del recién nacido, lo que requeriría una vigilancia estrecha si se han utilizado estos fármacos durante la gestación¹⁵.

Paroxetina está clasificada por alguna fuente dentro de la **categoría C5**,⁸ de riesgo fetal de la FDA, aunque otras lo clasifican en la B (ADEC)^{5,7-8}. Sin embargo, en función del riesgo mostrado en la evidencia publicada más reciente, aunque hay experiencia contradictoria y es necesario recabar más información, la FDA ha emitido una alerta de salud pública en la que se indica el *potencial riesgo de malformaciones cardíacas asociado al uso de paroxetina en el primer trimestre*, la necesidad de informar de ello y la conveniencia de si es posible suspender el tratamiento¹⁶. Algunos autores señalan la necesidad de replantearse el cambio de la **categoría C** a la **categoría D** de la FDA¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. The Pharmaceutical Press. 34th Ed. London, 2005.
2. Ormond K. Prozac (fluoxetine) and other selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs). JAMA. 1998 (8):609-10.
3. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda 2006.
4. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th Ed. Johns Hopkins University Press. Bethesda, 1992.
5. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
6. Dicctionnaire Vidal. Editions Du Vidal. París, 2005.
7. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
8. Paroxetine. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 129. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 09/06).
9. Williams M. Paroxetine (Paxil) and congenital malformations. CMAJ. 2005; 173: 1320-21.
10. Thormahlen GM. Paroxetine use during pregnancy: Is it safe?. Ann Pharmacother 2006 Aug 22; Epub ahead of print. [Published online 22 Aug 2006].
11. GlaxoSmithKline. New safety information regarding paroxetine: findings suggest increased risk over other antidepressants, of congenital malformations following first trimester exposure to paroxetine. September, 2005. Disponible en: http://www.gsk.ca/en/health_info/PAXIL_PregnancyDHCPL_E-V4.pdf. (visitado 19/09/2006).
12. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. Reprod Toxicol 2006 May 21; [Epub ahead of print].
13. Einarson A, Koren G. Counseling pregnant women treated with paroxetine. Concern about cardiac malformations. Can Fam Physician 2006; 52:593-4.
14. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005; 14:823-7.
15. Tango R, Berney P, Schulz P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in pregnancy. Rev Med Suisse 2006; 2:981-5.
16. Paroxetine. FDA Public Health Advisory. December, 2005. Disponible en: www.fda.gov/cder/drug/advisory/paroxetine200512.htm.

PENTOXIFILINA

Pentoxifilina es un derivado sintético de la xantina utilizado como vasodilatador periférico y cerebral¹⁻⁹. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogéno. En ratas y conejos a dosis de hasta 24-25 y 10-11 veces superiores a la máxima usual en humanos (durante los días 6 a 15 y 6 a 18 de gestación, respectivamente), pentoxifilina no ha evidenciado malformaciones fetales, observándose un cierto incremento de resorpciones en ratas con la mayor dosis^{2,5,9,10}.

No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos^{2,5,8}. En un seguimiento de 229.101 embarazos (entre 1985 y 1992), 34 recién nacidos estuvieron expuestos a pentoxifilina durante el primer trimestre, observándose un 14,7% (5/1 observado/esperado) de malformaciones mayores incluyendo 2/0 anomalías cardiovasculares y 1/0 de espina bifida. No se detectó ninguno en el resto de categorías. Aunque el número de exposiciones es pequeño, el número total y el tipo de defectos específicos podrían sugerir una cierta asociación, sin embargo existen otras circunstancias que podrían haber influido (enfermedad de la madre, uso de medicación concurrente)⁸.

Pentoxifilina se encuentra clasificada en la **categoría C** según la FDA^{5,6,8,9} y se recomienda utilizarla cuando el beneficio supere el potencial riesgo sobre el feto, por ello algunas fuentes lo consideran contraindicado durante el embarazo^{3,5,7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
2. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2001.
3. Vademecum Internacional. MediMedia Medicom. Madrid, 2001.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
5. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2001.
6. Pentoxifylline. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 110. Englewood, Colorado (ed. exp. 31/12/01).
7. British National Formulary. British Medical Association. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Pharmaceutical Press. Great Britain, Vol. 41, 2001.
8. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5th Ed. Lippincott Williams-Wilkins. Baltimore, 1998.
9. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2^a ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.
10. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.



PIRACETAM

Piracetam actúa a nivel del SNC y se le atribuye un efecto nootrópico¹. Los estudios en animales de experimentación no han mostrado efecto teratogénico.

No se han hallado estudios en humanos en las fuentes usuales ni en las bases de datos documentales disponibles por lo que sólo se recomienda su utilización durante la gestación cuando no existen otras alternativas, por ellos en algunas fuentes aparece contraindicado²⁻⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
2. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 20 ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
4. Dictionnaire Vidal. 73th. Editions du Vidal. Paris, 1997.



PIRIDOSTIGMINA

Parasimpaticomimético con actividad anticolinesterásica, indicado en el tratamiento de la miastenia gravis (MG). Su estructura química se caracteriza por la presencia de un grupo de amonio cuaternario que es ionizado a pH fisiológico, por lo que no cabe esperar que atraviese la barrera placentaria en cantidad significativa^{1,2}.

En un estudio realizado en animales se observa que la frecuencia de malformaciones congénitas no aumenta en descendientes de ratas tratadas durante la gestación con piridostigmina en un rango de dosis similar al utilizado en humanos². No se han observado malformaciones congénitas tras utilizar éste fármaco en humanos, aunque no existen estudios epidemiológicos sobre anomalías congénitas en niños nacidos de madres tratadas con piridostigmina durante el embarazo²⁻⁴. Lo único descrito es un síndrome miasténico transitorio en un 10-20% de recién nacidos de madres con miastenia gravis que tomaban fármacos anticolinesterásicos durante el embarazo, cuando éstos se administran a dosis elevadas en el periodo próximo o durante el parto^{1,2-5}. Existe alguna referencia de neonatos en los que se asocia la miastenia neonatal con artrogriposis múltiple distal, hipotonía severa y distress respiratorio, aunque la mayoría de casos muestran signos leves y transitorios⁷.

Se ha descrito un caso de microcefalia en un neonato cuya madre había ingerido hasta 8 veces la dosis diaria recomendada en humanos (más de 40 mg/Kg/día) de piridostigmina durante el embarazo. La madre tenía antecedentes de 10 años de miastenia gravis tratada únicamente con piridostigmina durante el periodo gestacional. A pesar de tener un cariotipo normal, se observaron otros rasgos dismórficos como acortamiento del cuello, tórax ensanchado y criptorquidismo y camptodactilia bilateral⁷.

Un estudio retrospectivo de cohortes realizado entre los años 1967 y 2000, y publicado recientemente investigó las consecuencias de la miastenia gravis en el embarazo, parto y recién nacido. Hubo un total de 127 partos de 79 pacientes con miastenia gravis frente a 1.988.865 partos de mujeres no diagnosticadas de MG como grupo de referencia. Cinco (3,9 %) de los 127 niños de madres con MG sufrieron defectos clasificados como severos, frente al 1,9% en el grupo de referencia. Las cuatro madres que dieron a luz a esos cinco niños con defectos severos habían tomado piridostigmina durante el embarazo⁸.

Existen pocos datos disponibles sobre sus posibles efectos sobre el feto más aún teniendo en cuenta lo difícil de recoger casos con miastenia gravis y embarazo. Piridostigmina está clasificada según la FDA con factor de **riesgo C** y en alguna fuente bibliográfica está considerado como tratamiento de elección durante la gestación^{1,2,4,5,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 34th Ed. The Pharmaceutical Press. London 2005.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7^a Ed. Williams & Wilkins. Baltimore, 2005.
3. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI 2004. Thomson Micromedex, 2004.
4. Pyridostigmine. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 127. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 03/06).
5. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information 2006.
6. Dinger J, Prager B. Arthrogriposis multiplex in a newborn of a myasthenic mother-case report and literature. Neuromuscul Disord 1993; 3:335-9. (Abstract Medline)
7. Niesen CE, Shah NS. Pyridostigmine-induced microcephaly. Neurology 2000; 54:1873-74.
8. Midelfart Hoff J, Kjersti Dalveit A, Erik Gilhus N. Myasthenia gravis: Consequences for pregnancy, delivery and newborn. Neurology, Vol 61, N ° 10, November 25, 2003. American Academy of Neurology.
9. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.



PIRIDOXINA

Vitamina hidrosoluble incluida en el complejo B (B6 o piridoxina) que actúa como coenzima esencial interviniendo en el metabolismo de aminoácidos, carbohidratos y lípidos. Se utiliza principalmente para el tratamiento de las deficiencias de piridoxina (dosis usual 150 mg/día)^{1,2}, aunque también está asociada a otras indicaciones con diferentes posologías. En este caso se utiliza en combinación con clorazepato y gabob como tratamiento de neurosis (ansiedad, insomnio, histeria) a dosis de 75 mg/6-8-12 horas³.

Durante el embarazo es frecuente que aparezca déficit de piridoxina sin presentar síntomas clínicos. Piridoxina atraviesa la placenta y llega al feto mediante transporte activo. Como el resto de vitaminas del complejo B, las concentraciones de piridoxina en el feto y recién nacido son mayores y directamente proporcionales a la ingesta materna. El déficit severo de vitamina B6 ha resultado teratógeno en animales de experimentación. No se han encontrado estudios de malformaciones en humanos asociadas a deficiencia de vitamina B6. Según la FDA se aconseja ingerir durante la gestación dosis de 2,4-2,6 mg/día⁴.

Un artículo publicado en 1976 describió un caso de anencefalia fetal resultante de una madre con alteraciones psiquiátricas tratada con altas dosis de piridoxina, otras vitaminas y nutrientes, pero la relación entre el defecto y las vitaminas es desconocido⁴. Otro artículo presentó un caso que sugería una relación entre altas dosis de piridoxina y focomelia. La paciente pesaba 47 Kg y tomaba 50 mg de piridoxina al día además de dosis desconocidas de lecitina y vitamina B12 a lo largo de 7 meses de embarazo⁴.

La exposición de dosis elevadas de piridoxina en el útero puede dar lugar al síndrome de dependencia de piridoxina en el neonato⁴. La piridoxina está clasificada por la FDA como **categoría A** a las dosis usuales, pero a dosis muy elevadas se clasifica como **categoría C**^{1,2,5,6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 33ª Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 2002.
2. American Society of American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2001.
3. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2003.
4. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 6ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
5. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
6. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.



PIROXICAM

Piroxicam es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) perteneciente al grupo de las oxicamas. En animales no se han observado efectos teratógenos utilizando dosis de hasta 10 mg/Kg/día de piroxicam, aunque en algunos casos se produjo retraso en el crecimiento fetal^{1,2}.

En general, y debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas que producen, los AINEs pueden causar constricción y cierre prematuro del ductus arterioso del feto cuando se administran de forma crónica en el último trimestre de gestación, lo que puede originar hipertensión pulmonar primaria en el recién nacido¹⁻⁶. Aunque este riesgo se ha constatado solo para algunos puede extenderse a todos, dado que comparten igual mecanismo de acción (piroxicam tiene un moderado efecto constrictor)^{2,4}. Sin embargo, no parece que el uso ocasional, a excepción del último trimestre, sea responsable de efectos adversos fetales⁴. Así, el feto parece resistente a dicho cierre antes de la 34 ó 35 semana de gestación por lo que es improbable que se produzca toxicidad cardiovascular en este periodo¹.

En un estudio evaluando 229.101 embarazos, 161 recién nacidos habían sido expuestos a piroxicam durante el primer trimestre de la gestación, observándose 6 defectos mayores (3.7%) cuando los esperados eran 7, de modo que no se encontró asociación con el uso del fármaco¹.

Piroxicam se encuentra clasificado en la **categoría B** de riesgo fetal, incluyéndose en la **D** si se administra en el tercer trimestre del embarazo^{1,2,4,7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
2. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Versión española USP DI 1994. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
3. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 32ª Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 1999.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.
5. American Society of Hospital Pharmacist. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2002.
6. Physicians' Desk Reference. 56ª Ed. Medical Economics Company. USA, 2002.
7. Piroxicam. Drug Evaluation Monographs. Drugdex(R)System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 113. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/02).

PREDNISONA

Prednisona es metabolizada a prednisolona y existe amplia experiencia del uso de ambos fármacos durante el embarazo^{1,2}. Estudios en animales, generalmente a dosis mucho más altas que las recomendadas para la terapia oral, han asociado un aumento de la incidencia de abortos espontáneos, insuficiencia placentaria, retraso del crecimiento intrauterino y paladar hendido tras la administración de corticosteroides durante la gestación³⁻⁵. De este último efecto se ha descrito una incidencia en mujeres embarazadas de un 1%^{4,6,7}.

En un estudio sobre 260 embarazadas en tratamiento con glucocorticoides se han descrito 2 casos de paladar hendido, 8 partos con muerte fetal, 1 aborto espontáneo y 15 partos prematuros⁸. Sin embargo, estudios posteriores caso-control no han confirmado estos datos, ya que podrían estar más relacionados con la propia enfermedad de base que con el uso de corticosteroides, existiendo una amplia casuística clínica que apoya el uso de corticosteroides durante la gestación⁴. En un estudio de vigilancia sobre 229.101 embarazos, se produjo la exposición en útero a prednisona en 143 casos, a prednisolona en 236 y a metilprednisolona en 222. El número respectivo de defectos congénitos en relación al número esperado fue de 11/6 (7.7%), 11/10 (4.7%) y 14/9 (6.3%), centrándose en el sistema cardiovascular (2/1, 2/2, 3/2), polidactilia (0/0, 0/1, 0/1), reducción de miembros (0/0, 0/0, 1/0) e hipospadias (1/0, 0/1, 1/1), respectivamente. Estos resultados no demuestran una asociación entre los fármacos y las anomalías mencionadas¹. Se encuentra descrito el caso de cataratas congénitas en un niño expuesto a prednisona a lo largo del embarazo. Sin embargo, es dudosa la posible relación con el fármaco¹. También se ha descrito un caso de alteración en la inmunidad del recién nacido cuya madre había sido tratada con 30 mg/día de prednisona durante el embarazo como tratamiento de una glomerulonefritis crónica, aunque se normalizó al cabo de un año².

No se ha establecido asociación entre la terapia corticoidea y efectos tales como retraso del crecimiento intrauterino, insuficiencia placentaria y muerte fetal; probablemente estén más relacionados con la propia enfermedad de la madre. Diversos estudios no han podido relacionar la administración del fármaco durante la gestación con un aumento en la incidencia de niños de bajo peso al nacer. En una revisión de 70 embarazos, 55 dependientes de corticoides, no se pudo demostrar ningún aumento de riesgo respecto a complicaciones fetales o maternas^{1,6,7,9}.

Se ha publicado un estudio prospectivo de 62 embarazos controlados de 38 mujeres con LES. Las gestantes fueron tratadas con 10 mg diarios de prednisona o más, y 100 mg de ácido acetil salicílico (reemplazado por heparina en el período preparto) en caso de presentar anticuerpos antifosfolípidos. Una mujer con bloqueo atrioventricular fue tratada con dexametasona. Los resultados incluyeron 10 abortos espontáneos no relacionados con brotes de lupus, 2 partos de feto muerto, 2 abortos inducidos, 29 partos prematuros y 19 partos a término. Se precisó cesárea en 9 casos. 2 niños prematuros presentaron infección severa. Otros prematuros presentaron retraso en el crecimiento. 2 niños manifestaron lupus neonatal cutáneo. Ningún niño murió ni sufrió bloqueo atrioventricular. El porcentaje de niños sanos coincidió con la media general de dicha población. No hay ninguna referencia en cuanto al desarrollo de malformaciones. Existe una alta incidencia de prematuridad, pero sin muerte materno-fetal¹⁰.

Aunque en la mayoría de casos publicados que describen el uso de prednisona y prednisolona durante la gestación no se han detectado anomalías, cuatro grandes estudios epidemiológicos han asociado el uso de corticosteroides en el primer trimestre de embarazo con hendidura orofacial no sindrómica. Entre ellos, un estudio de casos-control, evaluó la asociación de anomalías congénitas y el uso de corticosteroides durante el primer trimestre de embarazo y el mes previo a la concepción. Se identificaron los casos de muerte fetal/neonatal, hendidura orofacial, defectos cardíacos de conotruncal, defectos de tubo neural y anomalías en las extremidades, de un total de 552.601 nacimientos^{1,11}. Como controles se tomaron pacientes sin defectos en el nacimiento de la misma base de datos. Los resultados incluyeron hendidura orofacial N=662, defectos cardíacos de conotruncal N=207, defecto de tubo neural N=265, anomalías en las extremidades N=165 y controles N=734. Para determinar las exposiciones a fármacos durante el período periconcepcional se entrevistó telefónicamente a las madres

hasta una media de 3,7 años después del parto. El uso de corticosteroides se asoció con un aumento del riesgo de hendidura labial con o sin paladar hendido (odds ratio 4,3, 95% IC, 1,1-17,2) y hendidura de paladar (odds ratio 5,3, 95% IC, 1,1-26,5). No se observó un aumento de riesgo de otras anomalías presentadas. Estos datos, en conjunción con otros estudios epidemiológicos sugieren una posible asociación causal entre hendidura labial y palatal y uso de corticosteroides.

En resumen, aunque prednisona y prednisolona presentan aparentemente un riesgo bajo para el desarrollo del feto, estudios recientes han puesto de manifiesto cierto grado de efectos teratógenos. A pesar de que la evidencia disponible sostiene su uso para el control de diversas enfermedades maternas (en el caso de lupus eritematoso sistémico los corticosteroides figuran como tratamiento de elección¹²), las madres deben ser informadas del riesgo de tal forma que puedan participar activamente en la decisión de utilizar prednisona durante el embarazo. Algunas fuentes mantienen la prednisona como **categoría B**², aunque actualmente prednisona está clasificada según la FDA con factor de **riesgo C**¹, y con factor de **riesgo D**¹ durante el primer trimestre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7th Ed. Williams-Wilkins. Philadelphia 2005.
2. Prednisone. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).
3. Martindale, The Complete Drug Reference. 34th. The Pharmaceutical Press. London, 2005.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.
5. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI 2004. Thomson Micromedex. 2004.
6. Mawhinney H, Spector SL. Optimun Management of asthma in pregnancy. *Drugs*, 1986; 32(2): 178-187.
7. Davies DM. Textbook of adverse drug reactions, 4th Ed. Oxford Medical Press. Oxford, 1991.
8. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2005.
9. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Bethesda, 1992.
10. Lê Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies. *British Journal of Rheumatology* 1997, 36:772-777.
11. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selectes congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999;86,242-4.
12. Avery's Drug Treatment: a guide to properties, chice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management. 4th ed. New Zealand 1997.

PREGABALINA

Pregabalina es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) que actúa como un neuromodulador uniéndose a una subunidad auxiliar de los canales de calcio dependientes del voltaje en el sistema nervioso central disminuyendo la liberación de neurotransmisores excitadores. Está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos, en el tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria y en trastornos de ansiedad generalizada¹⁻⁵.

En los estudios llevados a cabo en animales pregabalina no fue teratogena ni en ratones ni en ratas ni en conejos. Sólo hubo toxicidad fetal en ratas y conejos a exposiciones lo suficientemente por encima de la exposición en humanos^{2,6} (dosis que proporcionaban unas concentraciones plasmáticas más de 5 veces superiores a las que se alcanzan en humanos con las dosis habituales³). En estudios de toxicidad prenatal/postnatal, la pregabalina indujo toxicidad en el desarrollo de las crías en ratas a exposiciones >2 veces la exposición máxima recomendada en el hombre^{2,6}. Se ha visto que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas², pero se desconoce en humanos³.

No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas. Se desconoce el posible riesgo en seres humanos. Por tanto, la pregabalina no debería utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto^{2-4,6}.

Está clasificado según su riesgo teratogénico en la **categoría C** por la FDA³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 34th Ed. The Royal Pharmaceutical Society. Londres 2005.
2. Lyrica®. Ficha técnica. Pfizer, 2004.
3. Pregabalin. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Vol. 129. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 09/06).
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.
5. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2006.
6. Lyrica®. Scientific discussion. EMEA, 2004.

PRIMIDONA

Primidona es un fármaco antiepiléptico y sedante que se metaboliza dando lugar a feniletilmalonamida y fenobarbital, al que se debe principalmente su acción anticonvulsivante¹⁻³. Se ha demostrado que tanto primidona como fenobarbital hacen disminuir el nivel de folato en ratas y en humanos y que existe una correlación inversa entre la concentración sérica de fenobarbital y la de folato⁴. Recientes trabajos realizados sobre ratas demuestran que la primidona es embrioletal y que únicamente el 43% de los animales mantuvieron sus embarazos^{5,6}.

En la literatura se describen 323 recién nacidos que fueron expuestos a primidona durante el primer trimestre de embarazo. De los 41 casos nacidos con malformaciones, sólo en 3 las madres fueron tratadas únicamente con primidona, siendo las anomalías observadas similares al síndrome fetal hidantoínico (puente de la nariz disminuido, hipertelorismo ocular). Uno de los estudios describe a 133 pacientes tratadas con primidona en combinación con otros antiepilépticos, y detecta 18 casos de malformaciones que incluían meningocele (1), labio leporino (4), labio leporino y paladar hendido (6) y enfermedades del corazón (7)⁷⁻⁹.

Por otra parte, en un estudio de supervivencia realizado sobre 229.101 embarazadas, 36 recién nacidos fueron expuestos a primidona durante el primer trimestre, y en 1 caso (2,8%) se detectó malformación⁷. En otro trabajo se describe un caso de nacimiento de un feto sin cabeza ni corazón en una paciente tratada con primidona que interrumpió el tratamiento en el tercer trimestre de embarazo¹⁰. Dos estudios realizados por el mismo grupo de autores sobre 983 y 870 recién nacidos respectivamente, mostraron que la mayor incidencia de anomalías al tomar un único antiepiléptico se detectaba en los casos tratados con primidona (14,3%) y que combinaciones específicas como fenitoína con primidona y fenobarbital producían una mayor incidencia de dichas anomalías. El segundo trabajo mostró que el riesgo de detectar una menor circunferencia craneal era significativamente mayor en los casos tratados con fenobarbital y primidona^{11,12}.

Fenobarbital se ha asociado con malformaciones cardíacas, labio hendido y microcefalia entre otras anomalías^{3,13}. En un ensayo con 1.415 mujeres que recibieron fenobarbital en el primer trimestre de embarazo no se encontró asociación estadísticamente significativa con la aparición de malformaciones tanto menores como mayores². Tras analizar las radiografías de los pies de 63 niños expuestos in útero a fenitoína, a fenobarbital y a ambos, con respecto a 56 niños no expuestos, apenas se detectaron anomalías en las falanges y metatarsianos de los pies en el grupo de niños expuestos. Por tanto, la presencia de epífisis cónicas o de hipoplasia en las falanges digitales de los pies no se puede considerar como una característica diferencial de la capacidad teratógena de fenobarbital¹⁴.

Además, se ha descrito la aparición de hemorragia neonatal con el uso de primidona como tratamiento único o asociada a otros antiepilépticos y que podría ser debida a la supresión de los factores dependientes de la vitamina K₁. En estos casos se recomienda la administración profiláctica de vitamina K₁ al niño inmediatamente después del parto^{2,7,9}. Existen otras complicaciones potenciales asociadas al uso de primidona durante el embarazo, tales como manifestaciones neurológicas, disminución del coeficiente de inteligencia y retardo en las percepciones, incluidas las de tipo visual, y en la sensibilidad motora fina^{4,7,15}.

Se acepta el uso de primidona en embarazadas pero con extrema precaución^{3,9}. Primidona se encuentra clasificado en la **categoría D** de riesgo fetal^{7,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
2. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2003.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2003.
4. Lewis DP, Van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ. Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I: Antiepileptic drugs, contraceptives, smoking and folate. *Ann Pharmacother* 1998; 32:802-16.
5. Pizzi WJ, Newman AS, Shansky A. Primidone-induced embryoethality and DRL deficits in surviving offspring. *Neurotoxicol Teratol* 1998; 20: 3-7.
6. Pizzi WJ, Alexander TD, Loftus JT. Developmental and behavioral effects of prenatal primidone exposure in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; 55: 481-7.
7. Briggs GG; Freeman RK; Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 5^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
8. Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. 7th Ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
9. Primidone. *Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX(R) System*. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 117. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/03).
10. Kutlay B, Bayramoglu S, Kutlar AI, Yesildaglar N. An acardiac acephalic monster following in-utero anti-epileptic drug exposure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65: 245-8.
11. Battino D, Kaneko S, Andermann E, Avanzini G, Canevini MP, Canger R et al. Intrauterine growth in the offspring of epileptic women: a prospective multicenter study. *Epilepsy Res* 1999; 36: 53-60.
12. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999; 33: 145-58.
13. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
14. Bokhari A, Connolly S, Coull BA et al. Effects on toes from prenatal exposure to anticonvulsants. *Teratology* 2002; 66(3):122-6.
15. Koch S, Titze K, Zimmermann RB, Schroder M, Lehmkuhl U, Rauh H. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia* 1999; 40: 1237-43.

PROPRANOLOL

Propranolol es un bloqueante no selectivo de receptores b-adrenérgicos, que disminuye la respuesta cronotrópica, inotrópica y vasodilatadora a la estimulación adrenérgica¹. Todos los b-bloqueantes atraviesan la barrera placentaria y alcanzan concentraciones plasmáticas en el feto inferiores o semejantes a los niveles plasmáticos maternos². Estudios en ratas han revelado embriotoxicidad y disminución de la supervivencia neonatal a dosis hasta 10 veces superiores a la usual en humanos, pero no se ha observado en conejos a dosis hasta 20 veces superiores. Su uso no ha sido asociado a efectos teratogénos^{1,3}.

En general, los b-bloqueantes no han sido implicados como causa de malformaciones fetales, aunque propranolol se ha asociado a retraso del crecimiento intrauterino (14%) y bajo peso al nacer, sobre todo a dosis superiores a 160 mg^{1,3-9}. También ha mostrado efectos adversos directos sobre el feto. En un análisis de 23 comunicaciones incluyendo 167 neonatos expuestos de forma crónica a propranolol en útero se describe la incidencia de tales efectos: bradicardia (7%), hipoglucemia (10%), hiperbilirrubinemia (4%), policitemia (1%), apnea y otros síntomas de bloqueo b-adrenérgico, aunque no se ha clarificado si pueden estar asociados a la propia enfermedad de la madre, otras medicaciones concomitantes o una combinación de todos los factores^{3,5,6}. Se han comunicado dos casos de anomalías (estenosis pilórica, crepitación ósea de cader) pero no se relacionaron con el tratamiento con propranolol³. El seguimiento de 274 recién nacidos expuestos a propranolol durante el primer trimestre mostró un total de 11 (4%) malformaciones mayores de 12 esperadas (incluyendo anomalías cardiovasculares e hipospadias pero no en otras categorías)³.

El propranolol se encuentra clasificado por la FDA en la **categoría C**^{5,9,10}. En general, ha sido usado durante el embarazo sin mostrar aparentemente efectos teratogénos, considerándose en algunos casos una terapia alternativa para la profilaxis de la migraña^{2,3,11}. No obstante, siempre conviene valorar si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto^{1,3,6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Propranolol. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Data. EEUU,2001.
2. Maternal and Fetal Clinical Pharmacology.Propranolol. Avery's Drug Treatment. 4th Ed,1997.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5th Ed. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Lippincott Williams&Wilkins, 1998.
4. Redmond GP. Propranolol and fetal growth retardation. Semin Perinatol 1982; 6: 142-7.
5. Propranolol. Drug Evaluation Monographs. Drugdex System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol 108. Englewood, Colorado. (ed. exp 06/01).
6. Drug use in Pregnancy. The Pharmaceutical J, 1995, (254): 24-27.
7. Propranolol effects in pregnancy. Drug Consults. Drugdex System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol 108. Englewood, Colorado. (ed. exp 06/01).
8. Therapy of chronic hypertension in pregnancy. Drug Consults. Drugdex System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol 108. Englewood, Colorado. (ed. exp 06/01).
9. Antiarrhythmic drugs in pregnancy and lactation. Drug Consults. Drugdex System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol 108. Englewood, Colorado. (ed. exp 06/01).
10. Propranolol.Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. 14th Ed. USP DI, 1995:528-246.
11. Aube M. Migraine in pregnancy. Neurology 1999; 53 (4 Suppl 1): S26-8.

PROPILTIOURACILO

Los fármacos antitiroideos administrados a la mujer embarazada cruzan la placenta y pueden causar hipotiroidismo y bocio en el feto. Estas acciones están descritas para los derivados del tiouracilo (propiltiouracilo), así como para los del tioimidazol (metimazol y carbimazol) en función muchas veces del período gestacional¹⁻⁷. Sin embargo, deben sopesarse los posibles riesgos de efectos adversos debido a los antitiroideos frente a los posibles efectos adversos debidos al hipertiroidismo continuo⁴.

Propiltiouracilo atraviesa la placenta en menor proporción que metimazol. El primer efecto que se detecta en neonatos tras el uso de propiltiouracilo es un hipotiroidismo leve que generalmente se resuelve de forma espontánea a los días del nacimiento⁴⁻⁶. Se ha estimado que un 1-5% de los niños nacidos de gestantes tratadas con este fármaco presentaron hipotiroidismo neonatal^{8,9}, sin embargo, fue más común una hipotiroxinemia clínicamente inaparente¹⁰.

El riesgo real de muerte fetal, bocio, hipotiroidismo o ciertas anomalías congénitas con la administración de estos antitiroideos al parecer es bajo, especialmente si las dosis administradas a la madre son bajas⁴. El hipotiroidismo y el bocio suelen producirse en el feto cuando se utilizan estos fármacos cerca del término del embarazo, ya que el tiroides del feto no sintetiza hormonas hasta la 11^a-12^a semana de la gestación^{3,4,6}. En el seguimiento a largo plazo de algunos niños expuestos en el útero a dosis terapéuticas maternas de propiltiouracilo, no se han observado anomalías graves ni disminución del rendimiento intelectual⁴.

Se recomienda la prescripción de la mínima dosis eficaz de antitiroideo en las embarazadas para mantener la función tiroidea en el tramo superior del intervalo normal, especialmente durante el último trimestre, para reducir el riesgo de hipotiroidismo y bocio en la madre y el feto. La hiperfunción tiroidea puede disminuir conforme progresa la gestación, permitiendo reducir la dosificación del antitiroideo y, en algunos casos suspenderla de 2 a 3 meses antes del parto⁴.

La incidencia de bocio fetal después del tratamiento con propiltiouracilo es aproximadamente del 12% (29 bocios/241 pacientes) aunque algunos de ellos seguramente se debieron a la coadministración de yoduros. Los bocios debidos al propiltiouracilo son normalmente pequeños y no impiden el flujo de aire. Sin embargo, se han descrito dos casos de bocio inducido por propiltiouracilo en el recién nacido de mayor severidad. Ambos presentaron compresión traqueal que deparó en muerte de uno de ellos y distress respiratorio en el otro⁶.

En un estudio de 35 recién nacidos expuestos a propiltiouracilo durante el primer trimestre se observó una (2,9%) malformación fetal mayor (una esperada) y un caso de hipospadias (ninguna esperada)⁶.

En otro estudio donde se comparaba propiltiouracilo con metimazol en el tratamiento del hipertiroidismo en el embarazo, la incidencia de malformaciones fetales de propiltiouracilo y metimazol fue de 3,0% y 2,7%, respectivamente. No se observó ningún defecto del cuero cabelludo y un recién nacido presentó hipotiroidismo marcado al nacer¹³.

El propiltiouracilo está catalogado con factor de **riesgo D** según la FDA^{4,6,7}. En definitiva y en una evaluación global parece ser el medicamento más aconsejable para el tratamiento del hipertiroidismo en las gestantes pues tiene un menor paso transplacentario respecto al metimazol y aunque el bocio en el neonato es de aparición más rápida, no ha estado implicado con alteraciones dérmicas (aplasia de cutis en el recién nacido) como el metimazol^{4,8-10,14}. Otros autores consideran que la eficacia y seguridad de propiltiouracilo y metimazol son las mismas¹³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 31ª Ed. The Royal Pharmaceutical Society. London, 1996.
2. Dukes MNG. Meyler's Side Effects of Drugs, 13ª Ed. Elsevier. Amsterdam, 1996.
3. Mangurten HH. Effects of maternal drugs on the fetus and newborn. *Hosp Formul* 1992; 27: 807-20.
4. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2ª ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
5. American Health-System Pharmacists Society. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2001.
6. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
7. Propylthiouracil. Drug Evaluation Monograph. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 112. Englewood, Colorado (06/02).
8. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GVD, et al. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989; 160: 63-70.
9. Becks GP, burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. *Med Clin North Am* 1991; 75: 121-150.
10. Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, et al. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med* 1981; 304: 525-528.
11. Hays DP. TERATOGENESIS: A review of basic principles with a discussion of selecte agent. Part iii, *DICP* 1981; 15: 639-650.
12. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
13. Wing DA, Millar LK, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Jan; 170(1 Pt1):90-5.
14. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of case of aplasia cutis. *Thyroid* 1994 Spring; 4(1):129-33.

PROPOFOL

Hipnótico utilizado en inducción y mantenimiento de anestesia por vía IV¹⁻³. Se administra generalmente en cesárea por lo que apenas se dispone de información de su uso en humanos durante el primer y segundo trimestres de embarazo³. Propofol atraviesa con rapidez la placenta y se distribuye al feto, alcanzando una proporción sangre fetal:materna de aproximadamente 0,7^{1,3}.

Estudios en animales no han mostrado evidencia de daño fetal³. Estudios en ratas y conejos a dosis 6 veces superiores a las terapéuticas humanas han registrado un aumento de la mortalidad materna y disminución de la supervivencia de las crías durante el periodo de lactancia^{1,4}. A dosis intravenosa aproximadamente equivalente a la de inducción en humanos (en mg/m²) no se ha observado daño fetal⁴.

No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos^{1,4}. Los resultados de los estudios se refieren a posibles efectos en el recién nacido, como hipotonía muscular^{2,3}.

Propofol se encuentra clasificado en la **categoría B** de riesgo fetal según la FDA y **C** según la ADEC (Australian Drug Evaluation Committee's)^{1,3,4}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2002.
2. Propofol. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 115. Englewood, Colorado (03/03).
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5ª Ed. Baltimore, Williams-Wilkins, 1998.
4. Physicians' Desk Reference. Medical Economics. USA, 2002.



PSEUDOFEDRINA

Pseudoefedrina es un fármaco simpaticomimético que atraviesa la placenta en cierta proporción¹. En general, las aminas simpaticomiméticas son teratogénicas para alguna especie animal, aunque no está demostrado en humanos². Otra fuente menciona que los estudios sobre animales no han registrado efectos teratogénos aunque sí se registró disminución del peso medio, de la longitud y del índice de osificación del esqueleto en el feto³.

El Collaborative Perinatal Project monitorizó a 50.282 parejas de madre e hijo, 3.082 estuvieron expuestos en el primer trimestre del embarazo a simpaticomiméticos. Se encontró asociación entre su uso y la aparición de malformaciones menores, hernia inguinal y pie deforme, aunque serían necesarios más estudios para confirmarlo². En cambio, de 39 fetos expuestos a pseudoefedrina durante los cuatro primeros meses de embarazo sólo se detectó un caso de anomalía⁴. No se observó un incremento en la frecuencia de malformaciones en 902 mujeres que tomaron el fármaco en el primer trimestre⁵.

No está establecida su inocuidad durante el embarazo clasificándose en la **categoría C** de riesgo fetal según la FDA^{2,5,6}. No obstante, algunos autores la incluyen en la **categoría B**^{3,7}.

BIBLIOGRAFIA

1. American Society of Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda 2002.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
3. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
4. Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 7th Ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
5. Pseudoephedrine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 112. Englewood, Colorado (exp. 06/02).
6. Physicians' Desk Reference. 55ª Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.

QUETIAPINA

Quetiapina es un antipsicótico tipo dibenzotiazepina utilizado en el tratamiento de psicosis, esquizofrenia, manía y trastornos bipolares¹.

Se han llevado a cabo estudios en ratas y conejos en los que no hay evidencia de teratogenicidad a dosis de 2,4 veces la dosis máxima en humanos basada en la superficie corporal (MHD) durante la organogénesis. Sin embargo, sí han aparecido malformaciones menores en tejidos (flexura carpiano/tarsal) en fetos de conejos a dosis de 2,4 veces la MHD. En ambas especies se observó toxicidad embriofetal y a las dosis utilizadas (en ratas sólo con la dosis más alta y en conejos con todas las dosis) también apareció toxicidad maternal (disminución de peso y/o muerte). En ratas, a dosis entre 0,6 y 2,4 veces la MHD, y en conejos a dosis entre 1,2 y 2,4 veces la MHD, se observaron retrasos en la osificación esquelética y las dosis más altas produjeron en ambas especies reducción del peso del feto². En un estudio perinatal/postnatal llevado a cabo en ratas, a dosis entre 0,1 y 0,24 veces la MHD no se produjeron efectos que se relacionaran con el consumo de quetiapina².

Se desconoce si la quetiapina atraviesa la barrera placentaria, aunque teniendo en cuenta su peso molecular, su unión a proteínas plasmáticas ~86%, y su moderadamente larga semivida de eliminación, el fármaco podría alcanzar al feto².

Un artículo describe el caso de una mujer de 38 años con esquizofrenia paranoide que comenzó el tratamiento con quetiapina (300 mg/2 veces día) después de ser tratada con zuclopentixol sin éxito. Se le diagnosticó el embarazo en la semana 17 y en la semana 20 se le disminuyó la dosis a 200mg/2 veces día; 2 semanas después se redujo a 150 mg/2 veces día. En la semana 38 dió a luz a un niño sano con puntuaciones de Apgar de 9 y 10 al minuto 1 y 5 respectivamente. A los 6 meses de edad el niño se había desarrollado de forma normal^{2,3}.

En otro caso, una mujer de 36 años que sufría esquizofrenia consumió risperidona, quetiapina, mirtazapina, tioridazina, diazepam, hidroxizina, clomipramina, fluvoxamina, alprazolam carbamazepina, biperideno, haloperidol, ampicilina-sulbactam, enoxaparina y oxerutina durante su tercer embarazo. En la semana 37, tras un parto sin complicaciones, dió a luz a una niña normal con puntuaciones Apgar de 8 y 9 en el primer y quinto minuto⁴.

Otra mujer de 33 años en tratamiento con quetiapina quedó embarazada. Debido al alto riesgo y a la historia familiar de psicosis, siguió en tratamiento durante el embarazo. Su dosis de mantenimiento (300 mg/día) fue reducida a 200 mg/día en la segunda semana tras el diagnóstico, y 4 semanas antes del parto se redujeron 50mg por semana para permitir la lactancia materna. En la semana 39 dió a luz a una niña sana que pesó 3,61 kg con una puntuación de Apgar en el primer minuto de 8, y de 9 tras 5 minutos. En el primer mes de vida no aparecieron problemas, tampoco se produjeron exacerbaciones de la psicosis y se inició la lactancia con normalidad⁵.

Una revisión de 1996 de la enfermedad psiquiátrica concluye que las pacientes con episodios de psicosis crónica o trastorno bipolar representan un grupo de alto riesgo y deberían ser mantenidas con terapia farmacológica antes y durante el embarazo².

En resumen, los beneficios en la madre parecen pesar más que los riesgos potenciales en el feto². Sin embargo, no hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas, y por tanto, la quetiapina debería ser utilizada durante el embarazo sólo si los beneficios justifican los riesgos potenciales⁷.

Está clasificado en la **categoría C** por la FDA^{1,2,6,7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. 2005.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7ª Ed. Williams and Wilkins. Philadelphia, 2005.
3. Tenyi T., Trixler M. Keresztes Z. Quetiapine and pregnancy. Am J Psychiatry. 2002.159:674.
4. Yaris F., Yaris E., Kadioglu M., Ulku C., Kesim M., Kalyoncu NI. Use of polypharmacotherapy en pregnancy: a prospective outcome in a case. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004. 28 :603-5.
5. Taylor TM., O Toole MS., Ohlsen RI., Walters J., Pilowsky LS. Safety of quetiapine during pregnancy. Am L Psychiatry. 2003. 160:288-9.
6. Quetiapine. Drug Evaluation Monograph. In: Klasko RK (Ed). Drugdex® System. Vol. 126. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 12/2005).
7. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2005.

QUINAPRILLO

Quinaprillo es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) utilizado en el tratamiento de la hipertensión¹⁻⁴. No hay registrados casos del uso de quinaprillo en embarazadas, pero en general pertenece a un grupo de fármacos que deben utilizarse con mucha precaución. El uso de IECAs limitado al primer trimestre no parece presentar riesgo significativo para el feto, pero la exposición después de este período ha sido asociada con teratogenia y toxicidad para el feto y el recién nacido¹.

Refiriéndonos a enalaprillo, otro IECA del que existe mayor experiencia, su uso durante el primer trimestre no parece presentar un riesgo significativo para el feto^{1,3,5,6}. De 40 recién nacidos expuestos al fármaco durante este período de gestación, se detectaron 4 (10%)/ 2 defectos mayores (observados/esperados), incluyendo 2/0.4 cardiovasculares y 1/0.1 polidactilia¹. La exposición a IECAs después de las 30 semanas de gestación parece asociarse a una incidencia de anomalías del 16.7% frente a un 0% cuando corresponde a menos de 20 semanas, aunque la diferencia no ha resultado estadísticamente significativa⁷.

Enalaprillo y el resto de fármacos de este grupo, parecen ser teratógenos sobre el feto y producir toxicidad en el neonato cuando se utilizan en el segundo y tercer trimestre del embarazo, relacionándose la etiología de las anomalías y de otros efectos adversos con la hipotensión fetal y la disminución de flujo sanguíneo renal que producen estos fármacos^{1,6}. En la placenta humana existen grandes cantidades de ECA, la cuál podría tener un papel importante en el mantenimiento del flujo sanguíneo al feto⁸. Se ha relacionado el uso de estos fármacos con un síndrome de oligohidramnios y/o anuria neonatal (insuficiencia renal en ocasiones irreversible), el cuál puede producir contractura de los miembros, deformación ósea craneofacial e hipoplasia pulmonar^{1,3,5,7,9,10,13}. Retraso en el crecimiento, prematuridad, hipotensión severa neonatal y ductus arteriosus persistente también se han observado tras la administración de estos fármacos^{1,3,6,7}. No obstante, no se ha podido establecer exactamente la relación con el medicamento o la patología subyacente de la madre^{1,2,10,12,13}. Se ha estimado que la morbilidad tras la exposición a IECAs en el segundo y tercer trimestre puede llegar a ser tan elevada como el 10-20%^{3,11}.

En una publicación de 1991, la FDA contabilizó un total de 29 casos que relacionaban el uso de IECAs con insuficiencia renal perinatal: 18 debidos a enalaprillo, 9 a captoprillo y 2 a lisinoprillo. De ellos, 12 (41%) fueron fatales, 9 se recuperaron y en 8 persistió el fallo renal¹. Dos casos de oligohidramnios se resolvieron al cesar la administración del fármaco¹. 14 casos de hipocalvaria o acalvaria fetal fueron revisados estando relacionado uno de ellos con enalaprillo¹. También se han descrito 2 casos de muerte neonatal y 5 casos que requirieron diálisis¹⁴. En cambio, existen referencias a 36 embarazos con resultado normal en mujeres en tratamiento con IECAs durante la gestación¹⁵.

En resumen, la evidencia sugiere que todos estos efectos no se producen cuando la exposición se limita únicamente al primer trimestre^{3,6,7}. En alguna fuente bibliográfica se les considera como teratógenos funcionales, es decir, aquellos que no interfieren directamente en el desarrollo embrionario normal pero pueden tener un efecto tóxico sobre un órgano desarrollado⁶. Por ello, el uso inadvertido en este período no parece justificar la interrupción del embarazo, pero sí se recomienda utilizar una terapia alternativa durante el resto del embarazo y en caso de continuar, monitorizar estrechamente los niveles de líquido amniótico y al recién nacido^{1,3,6,7,13,14}.

Quinaprillo está clasificado por la FDA con factor de **riesgo C** durante el primer trimestre del embarazo y con factor de **riesgo D** en el segundo y tercer trimestres^{1,4,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 5th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
2. Martindale, *The Complete Drug Reference*. 32th. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
3. American Health-System Pharmacists Society. *American Hospital Formulary Service: Drug Information*. Bethesda, 2001.
4. Quinapril. *Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R)*. Micromedex Inc. Vol. 109. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/2001).
5. *Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Versión española USP DI 1994*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
6. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
7. Enalapril. *Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R)*. Micromedex Inc. Vol. 109. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/2001).
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos*. Ed. Einsa. Madrid 1991.
9. Shepard TH. *Catalog of teratogenic agents*. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Bethesda, 1992.
10. *Physicians' Desk Reference*. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.
11. ACE inhibitor pregnancy warning - 1992 FDA Bulletin. *Drug Consults. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R)*. Micromedex Inc. Vol. 109. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/2001).
12. Davies DM. *Textbook of adverse drug reactions*, 4th Ed. Oxford Medical Press. Oxford, 1991.
13. *Dictionaire Vidal*. Editions du Vidal. Paris, 1997.
14. Dukes MNG. *Meyler's Side Effects of Drugs*, 130 Ed. Elsevier. Amsterdam, 1996.
15. *Therapy of chronic hypertension in pregnancy. Drug Consults. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R)*. Micromedex Inc. Vol. 109. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/2001).

RANITIDINA

Estudios de reproducción en ratas y conejos no demuestran daño sobre el feto a dosis de 160 veces la dosis usual humana¹⁻³. Aunque no existen estudios epidemiológicos controlados sobre el uso de ranitidina durante el embarazo, se tiene constancia de que en algunos estudios realizados durante el primer trimestre no se han observado anomalías congénitas^{4,5}. Entre sus características farmacocinéticas se sabe que cruza la placenta y pasa a la leche materna^{6,7}.

Se ha observado un total de 23 (4,5%) malformaciones congénitas mayores (de 22 esperadas) en 516 recién nacidos expuestos a ranitidina durante el primer trimestre. Los datos recogidos incluían entre los defectos observados/esperados: 6/5 anomalías cardiovasculares, 1/1 hendidura oral, 1/0,5 espina bifida, 1/1 polidactilia, 0/1 reducción de miembros y 1/1 hipospadias. Los resultados muestran que no existe asociación del fármaco con malformaciones congénitas⁷.

Un estudio de cohorte incluyendo 2.236 gestantes demostró que el uso de antiulcerosos (cimetidina, ranitidina, omeprazol) durante el primer trimestre no se encontraba asociado a un incremento de anomalías congénitas. El riesgo relativo (comparado a no expuestas) para anomalías no genéticas fue de (IC 95%) 1,2 (0,6-2,3), 0,9 (0,3-2,2) y 1,4 (0,8-2,4) para cimetidina, omeprazol y ranitidina, respectivamente⁸.

Ranitidina tiene asignado por la FDA un factor de **riesgo B**^{2,3,9,10} y según diversos autores los antagonistas H₂ no se consideran teratógenos mayores^{1,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Physician's Desk Reference. 56th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2002.
2. Ranitidine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 115. Englewood, Colorado (exp. 03/03).
3. Saltó A, Franquesa N. Embarazo: tiempo de prudente espera. *El Farmacéutico* 1998; 212:57-84.
4. Davies DM. Textbook of adverse drug reactions, 4th Ed. Oxford Medical Press. Oxford, 1991.
5. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda; 2002.
6. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
7. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 5th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
8. Ruigomez A, García Rodríguez LA, Cattaruzzi C. Use of cimetidine, omeprazole and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol* 1999; 150:476-81.
9. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2 ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed Einsa. Madrid 1991.



REBOXETINA

Reboxetina es un antidepresivo bicíclico que actúa inhibiendo de forma selectiva la recaptación neuronal de nora-drenalina, incrementando así la cantidad de éste neurotransmisor¹. Los estudios realizados en animales de expe-rimentación utilizando dosis similares a las humanas no han evidenciado efectos teratógenos, aunque en ratas se ha observado alteración del crecimiento y desarrollo fetal así como cambios en el comportamiento. En ani-males se ha observado que atraviesa la placenta².

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos por lo que, ante la falta de información disponible, se encuentra contraindicado su uso durante el embarazo y se aconseja interrumpir el tratamiento si se produce el embarazo^{1,3,4}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 3th Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 1996.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
3. British National Formulary. British Medical Association. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Pharmaceutical Press. Great Britain, Vol. 41, 2001.
4. Reboxetine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 110. Englewood, Colorado (ed. exp. 31/12/01).



REMIFENTALINO

Remifentanilo es un anestésico de rápida y corta duración de acción, con estructura similar a fentanilo. Atraviesa la placenta humana^{1,2}.

En el caso de fentanilo, los estudios en animales utilizando dosis 0,3 veces las terapéuticas humanas durante 12 días han registrado efectos embriocidas y daños en la fertilidad^{1,3}. No hay evidencia de efectos teratógenos tras administración de fentanilo en animales³. No se han encontrado publicaciones relacionando el uso de fentanilo con anomalías congénitas⁴. La mayor parte de información corresponde a su administración en el parto, donde no se han observado alteraciones significativas en los recién nacidos, en los que podría ocasionar depresión respiratoria o variaciones en la frecuencia cardíaca. Las concentraciones detectadas en cordón fueron menores a las plasmáticas maternas⁴.

No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos tanto de remifentanilo como de fentanilo, por lo que se recomienda evitar su uso a menos que sea necesario^{1,5}.

Remifentanilo se encuentra clasificado en la **categoría B** de riesgo fetal de la FDA, que se transforma en **D** si se utiliza durante periodos prolongados o a dosis elevadas⁴. Sin embargo, en otras fuentes se incluye en la **categoría C**¹⁻³.

Cabe reseñar que en general con estos anestésicos, propofol y remifentanilo, el mayor riesgo de efectos adversos se sitúa en el tercer trimestre⁶. Y por otra parte, que la información reflejada se refiere generalmente a la administración intravenosa de estos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2002.
2. Remifentanyl. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 115. Englewood, Colorado (03/03).
3. Physicians' Desk Reference. Medical Economics. USA, 2002.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5ª Ed. Baltimore, Williams-Wilkins, 1998.
5. American Society of Hospital Pharmacist. American Hospital Formulary service. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2002.
6. British National Formulary. 2002.



REPAGLINIDA

Repaglinida es un antidiabético insulínotropo de corta acción relacionado químicamente con la meglitinida que se utiliza para el tratamiento de la diabetes tipo II^{1,2,3}. No se ha establecido la seguridad de repaglinida en el embarazo, ya que no existen estudios en humanos. Repaglinida no mostró teratogenia en ratas o conejos tras exposición a dosis 40 veces (ratas) y aproximadamente 0.8 veces (conejos) de las utilizadas en humanos (basado en superficie corporal).

El agente antidiabético de elección durante el embarazo es la insulina, ya que algunos de los antidiabéticos orales como las sulfonilureas han sido asociados con efectos teratogénicos en diversas especies animales^{4,5}.

Repaglinida está clasificada con la **categoría C** de riesgo fetal de la FDA^{1,2,4,6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2001
2. Repaglinide. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 108. Englewood, Colorado (edition expires 06/01).
3. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th ed. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
5. Información de medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2^a ed. Española. Ministerio de Sanidad y consumo. Madrid, 1995.
6. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.



RIBAVIRINA

Ribavirina es un antiviral de estructura nucleosídica que actúa interfiriendo la replicación tanto en virus ARN como ADN y que se utiliza en el tratamiento de la hepatitis C¹⁻⁵. Desde el punto de vista farmacocinético, lo más destacable es la tendencia de ribavirina a acumularse en los eritrocitos en los que persiste a lo largo de la vida del mismo². Resultado de esta acumulación, es un acortamiento en la supervivencia del eritrocito⁶.

Tras la administración oral de una dosis de 3 mg/Kg, se advierte que durante las primeras dos horas las concentraciones en eritrocito aumentan de forma similar a las plasmáticas³. Las concentraciones en eritrocito siguen aumentando hasta alcanzar un máximo a los 4 días, que se corresponde con hasta 50-100 veces las concentraciones plasmáticas. A partir de este momento, empiezan a disminuir con una semivida aparente de 40 días (coincidente con la mitad de la vida del eritrocito)^{3-5,7}. La lenta eliminación desde los eritrocitos, queda reflejada en la semivida plasmática de ribavirina, que tras dosificación múltiple con 600 mg/12h, es de 298 horas (unos 12 días)²⁻⁴.

Los estudios en animales han demostrado un importante potencial teratogénico y/o embriocida, observado incluso con dosis tan bajas como la vigésima parte de la usual en humanos^{2,4}. Las anomalías fueron evidentes con dosis únicas de 2.5 mg/Kg en hamsters y tras dosis diarias de 0.3 mg/Kg y 1 mg/Kg en conejos y ratas respectivamente^{3,5}. Se han descrito malformaciones en cráneo, paladar, ojos, maxilar inferior, miembros, esqueleto y tracto gastrointestinal^{2,4-5}. La incidencia y severidad de los efectos parece incrementarse con la dosis, reduciéndose la supervivencia de los fetos y de las crías^{2,4-5}.

Ribavirina se encuentra clasificada en la **categoría X** de riesgo fetal^{2,5,7}, recomendándose el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. Como se ha mencionado anteriormente, dado que la semivida de eliminación sistémica de ribavirina, es prácticamente la mitad de la vida de un eritrocito circulante, no se conoce con exactitud el periodo de tiempo que ha de transcurrir desde la exposición a ribavirina hasta un embarazo⁵. Es por ello que, los métodos anticonceptivos deben mantenerse, según distintas fuentes^{2-4,6}, hasta los 4 a 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento, es decir, hasta 15 veces la semivida de ribavirina. En caso de producirse el embarazo en este intervalo de tiempo, debe informarse a la paciente de un importante riesgo teratogénico para el feto².

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference, 32ª Ed. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
2. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2000.
3. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2001.
4. Physicians' Desk Reference PDR. 54th ed. Medical Economics Company. USA, 2000.
5. Ribavirin. Mosby's GenRx®, 11 ed. 2001.
6. Ribavirin. MD Consult-Journal Article. En: <http://www.mdconsult.com>
7. Ribavirin. Drug Evaluations Monographs. Drugdex® system. Drug Information. Micromedex Computerized clinical Information system®. Micromedex Inc. Vol. 108. Englewood, Colorado (ed. Exp. 06/01).



RISPERIDONA

Risperidona es un nuevo agente antipsicótico utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia aguda o crónica¹. Estudios en animales no han mostrado anomalías congénitas tras el uso de risperidona²⁻⁶. Su potencial teratogéno fue evaluado en 3 estudios en ratas y conejos, no observándose incremento en la incidencia de malformaciones respecto a los controles tras administrar dosis de 0.4 a 6 veces superiores (en mg/m²) a la usual en humanos³⁻⁶. En cambio, con dosis de 0.1 a 3 veces superiores (en mg/m²) se produjo un aumento de la mortalidad durante los primeros 4 días de lactación^{3,4}.

La transferencia placentaria parece ser escasa⁷. No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos, aunque se ha referido un caso de agenesia del cuerpo calloso en un lactante expuesto a risperidona en útero. La relación causal no pudo ser establecida^{3,4,8}. En una publicación se recogen dos casos de gestantes tratadas con risperidona 4-6 mg/día a lo largo de su embarazo, no observándose ninguna anomalía en su seguimiento hasta cumplido 1 año⁹. Un reciente análisis de cohortes en 151 embarazadas sugiere que los antipsicóticos atípicos como risperidona no parecen incrementar el riesgo de malformaciones mayores¹⁰.

Dada la reducida experiencia del fármaco durante el embarazo se aconseja utilizarlo únicamente cuando el beneficio clínico supere el potencial riesgo^{3,4,11}. Risperidona se encuentra clasificada en la **categoría C** de riesgo fetal^{2,3-5,12}.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2006.
2. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 2005.
3. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2005.
4. Risperidone. Klasko RK (Ed): UDP DI[®] Drug Information for the Health Care Professional. Vol. 127. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 03/2006).
5. Vademecum Internacional. MediMedia Medicom. Madrid, 1998.
6. RISPERDAL[®]. Laboratorios Janssen Farmacéutica. Madrid, 1994.
7. Grant S, Fitton A. Risperidone. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the treatment of schizophrenia. *Drugs* 1994; 48:253-73.
8. Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2004; 38:1265-71.
9. Ratnayake T, & Libretto SE: No complications with risperidone treatment before and throughout pregnancy and during the nursing period (letter). *J Clin Psychiatry* 2002; 63(1):76-77.
10. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:444-49.
11. Lee A, Donaldson S. Psychiatric and neurological disorders: Part I. Drug use in pregnancy. *Continuing Education. The Pharmaceutical Journal* 1995; 254:87-90.

RIZATRIPTAN

Antimigrañoso, estructuralmente similar a la serotonina, que actúa estimulando selectivamente los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B/1D}, produciendo una constricción de los vasos sanguíneos craneales, distendidos e inflamados durante el ataque de migraña¹.

Se realizaron estudios en ratas y conejos a los que se les administró antes, durante el apareamiento, y durante toda la gestación y lactancia dosis superiores a las terapéuticas humanas (10-100 mg/ Kg/día) alcanzando niveles plasmáticos maternos 15 y 225 veces superiores respectivamente a los alcanzados con la dosis máxima diaria recomendada en humanos (DMRH), 30 mg. Estas dosis no fueron maternalmente tóxicas, pero redujo tanto el peso de los niños al nacer como el aumento posterior en el pre y post-destete. A dosis 1,5 veces superior a DMRH no hubo efectos sobre el peso².

En estudios de desarrollo embrio-fetal tampoco se observó teratogenicidad en ratas y conejos a dosis de 100 y 50 mg/Kg/día (225 y 115 veces respectivamente superior a la DMRH) durante la organogénesis. El peso fetal fue disminuyendo con el aumento de dosis. A dosis 15 veces la MRHD, no se observó cambio de peso². En un estudio de toxicidad en el desarrollo pre y post-natal en ratas se observó un aumento en la mortalidad de la descendencia en el nacimiento y en los tres primeros días de vida, reducción en el aumento de peso y la capacidad de aprendizaje a dosis de 100 y 250 mg/Kg/día. Estos efectos no se observaron a dosis de 5 mg/Kg/día, aproximadamente 7,5 veces superior a la MRHD³.

El programa de registro de embarazos de Merck (Merck Pregnancy Registry) ha registrado 24 embarazos con exposición a rizatriptán; de ellos, 19 se encontraban en ensayos clínicos e incluyeron 3 abortos espontáneos, 5 interrupciones voluntarias del embarazo, pérdida de seguimiento de 1 paciente, y 11 nacimientos de niños sanos (entre ellos una pareja de gemelos). En un grupo comparativo de 11 pacientes embarazadas expuestas a rizatriptán para comparar los efectos de fármaco frente a placebo, y frente a la no administración de medicamentos, el resultado fue de 2 abortos espontáneos 1 interrupción voluntaria del embarazo, 4 pérdidas de seguimiento, y 4 recién nacidos sanos. De las 11 gestantes, 5 fueron incluidas en un programa de seguimiento post-comercialización del fármaco (4 prospectivos y 1 retrospectivo). En los casos prospectivos el resultado fue un niño sano, una muerte fetal debido a accidente de cordón, y dos resultados pendientes de valorar. En el caso retrospectivo nació un niño con duplicación en el cromosoma 2 que fue relacionado con la edad avanzada de la madre. Aunque no se observaron efectos adversos en recién nacidos de madres expuestas al fármaco, el limitado número de casos estudiados no es suficiente para detectar el riesgo de defectos congénitos y teratogenicidad².

No se ha encontrado ningún artículo relacionado con el uso de rizatriptán durante el embarazo. Una revisión publicada sobre la seguridad de los tratamientos antimigrañosos en el embarazo⁴ señala que los "triptanes" (sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán), dihidroergotamina y ergotamina no se recomiendan durante el embarazo. No obstante, un ensayo clínico realiza el seguimiento de gestantes expuestas a sumatriptán durante el primer trimestre, obteniendo como resultado preliminar prospectivo que el uso de sumatriptán durante la organogénesis no está asociada con un mayor incremento de riesgo de malformaciones congénitas⁵. Otra revisión⁶ publicada recientemente sobre la seguridad de sumatriptán durante el embarazo muestra que existe suficiente información para descartar un incremento importante de defectos congénitos debido a la utilización de sumatriptán durante el embarazo, pero sin embargo no es suficiente para descartar algún pequeño incremento en el riesgo, por lo que sólo se recomienda en caso de ausencia de alternativas más seguras. Por último, un estudio basado en la evidencia acerca de los resultados de la exposición de gestantes a sumatriptán concluye proponiendo la clasificación de sumatriptán en las categorías B y C, y afirma que no hay evidencia suficiente de que sumatriptán pueda provocar efectos específicos de durante el embarazo. Las gestantes expuestas inadvertidamente a sumatriptán durante el estadio temprano del embarazo deberían ser informadas de que el riesgo no es muy elevado⁷.

La FDA no ha clasificado Rizatriptán en ninguna categoría. El laboratorio fabricante lo clasifica como categoría C^{3,8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2003.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
3. Physicians' Desk Reference. 57 Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
4. Pfaffenrath V, Rehm M. Migraine in pregnancy: what are the safest treatment options?. Drug safety. 19(5):383-8, Nov. 1998.
5. Shuhaiber S, Pastuszak A, Schick B, et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to sumatriptan. Neurology. 1998 Aug; 51(2):581-3.
6. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of data so far. CNS Drugs, 2003; 17(1): 1-7.
7. Fox A.W, Chambers P.O, Anderson M.L. et al. Evidence-Based Assessment of Pregnancy Outcome After Sumatriptan Exposure. Headache: The Journal of Head and Face Pain. Vol 42 Number 1, January 2002.
8. Rizatriptan. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 119. Greenwood Village, Colorado (ed. exp 03/04).

SACCHAROMYCES BOULARDII

Se trata de una levadura no patógena utilizada para el tratamiento de la diarrea. Los parámetros farmacocinéticos no están bien descritos, por lo que no se puede determinar su grado de absorción, aunque es previsible que sea inapreciable puesto que su acción es local^{1,2}.

No existe evidencia de que *Saccharomyces bilardii* sea teratogénico o mutagénico. No obstante, no existe información adecuada sobre su uso durante el embarazo¹.

No se encuentra catalogado en ninguna categoría de riesgo fetal por la FDA¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cholestyramine. Drug Information. Drugdex (R) System. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 112. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (06/2002).
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Colección Consejo 2001.



SALBUTAMOL

Salbutamol es un agente simpaticomimético que estimula los receptores adrenérgicos $\beta_2^{1,2}$. Se utiliza como broncodilatador en la profilaxis y el tratamiento de diversas patologías del árbol bronquial¹⁻³.

Salbutamol no causa malformaciones cuando se administra a las dosis usuales en animales, pero a dosis muy altas ha demostrado ser teratógeno en ratas y conejos^{2,4}. Se ha observado paladar hendido tras administrar en ratones salbutamol vía subcutánea a dosis 14 y 140 veces superior a la máxima en humanos por inhalación⁵.

No se dispone de estudios epidemiológicos de anomalías congénitas en niños de madres tratadas con salbutamol durante la gestación. En un estudio se evaluaron 1.090 recién nacidos expuestos a albuterol (salbutamol) durante el primer trimestre en el que se observaron un total de 48 defectos mayores (4.4%) de 43 esperados. Sólo en el caso de polidactilia se sugirió una posible asociación, aunque estaban implicados otros factores (enfermedad de la madre, uso de medicación concomitante)³.

La mayoría de los efectos adversos asociados al fármaco se refieren a alteraciones cardiovasculares y metabólicas (taquicardia, hiperglucemia) producidas por dosis altas utilizadas en el retraso del parto prematuro^{1,3,6,7}. En cuanto a los efectos de salbutamol vía inhalatoria se ha publicado 12 casos de gestantes entre la semana 33 y 39 que recibieron dos inhalaciones profundas de una solución al 0,05% y en las que no se observó cambios en la hemodinámica materna, uterina y fetal³. En contraste con esto, en 1997 se describió un caso de taquicardia fetal tras la administración a la gestante de una dosis doble de salbutamol durante 24 h. Transcurridas 8 h la hemodinámica volvió a la normalidad³. Por lo tanto, el uso de agonistas beta inhalados para el tratamiento del asma en gestantes no parece incrementar la frecuencia de estos efectos en la madre o en el feto, considerándose bastante segura su utilización durante el embarazo^{6,7}. Aunque el efecto sobre la contractilidad uterina es poco probable por inhalación oral, la posibilidad de que se produzca no puede descartarse^{1,2}.

La inocuidad de salbutamol durante el periodo gestacional no ha sido establecida, ni tampoco ha podido ser relacionado con efectos teratógenos^{2,3}.

Se encuentra clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal^{2,3,6-8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
2. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2001.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5^a Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.
5. Broncodilatadores adrenérgicos. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Versión española USP DI 1994. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
6. Albuterol. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 111. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/02).
7. Asthma during pregnancy. Drug Consults. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 111. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/02).
8. Physicians' Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.



SALMETEROL

Salmeterol es un fármaco simpaticomimético que estimula los receptores adrenérgicos β_2 utilizado como broncodilatador y para retrasar el parto prematuro¹⁻³.

Tras la administración de salmeterol vía oral a dosis 160 veces superiores a las usuales en humanos no se han observado efectos teratogénicos en ratas. En conejos, con dosis 20-50 veces superiores a la dosis máxima inhalada recomendada en humanos adultos, se han descrito algunas anomalías propias de la acción estimulante beta-adrenérgica (apertura precoz de párpados, paladar hendido, fusión esternebral, retraso en la osificación de los huesos craneales frontales)⁴. No obstante, en humanos no se ha encontrado ningún estudio clínico sobre la posible teratogenia de dicho fármaco.

En conejo blanco de Nueva Zelanda se ha observado retraso en la osificación del hueso frontal con dosis de salmeterol vía oral 1.600-1.700 veces la dosis máxima inhalada recomendada en humanos. El extenso uso de otros agonistas beta no ha evidenciado que este tipo de efectos en animales aparezca en humanos².

La mayoría de los efectos adversos asociados al fármaco se refieren a alteraciones cardiovasculares y metabólicas (taquicardia, hiperglucemia) producidas por dosis altas utilizadas en el retraso del parto prematuro^{1,3,7}. Sin embargo, el uso de agonistas beta inhalados para el tratamiento del asma en gestantes no parece incrementar la frecuencia de estos efectos en la madre o en el feto, considerándose bastante segura su utilización durante el embarazo⁷. Aunque el efecto sobre la contractilidad uterina es poco probable por inhalación oral, la posibilidad de que se produzca no puede descartarse^{1,2}.

La inocuidad de salmeterol durante el periodo gestacional no ha sido establecida, ni tampoco ha podido ser relacionado con efectos teratogénicos. Se encuentra clasificado en la **categoría C** de la FDA y en la categoría **B**³ de la ADEC de riesgo fetal^{2-6,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 34th. The Pharmaceutical Press. London, 2005.
2. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 2006.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7^a Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 2005.
4. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
5. Broncodilatadores adrenérgicos. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Versión española USP DI 1994. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
6. Salmeterol. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).
7. Asthma during pregnancy. Drug Consults. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).
8. Anon. Drugs for asthma. Med Letter Drugs Ther 1999; 41(1044):5-10.
9. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.



SERTRALINA

Sertralina es un antidepresivo perteneciente al grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina, etc.)^{1,2}. Estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis de aproximadamente 8 y 4 veces superiores a la máxima en humanos (mg/m²), respectivamente, no han puesto de manifiesto ningún efecto teratogéno^{1,3,4,5,6}. Sin embargo, se ha observado retraso en la osificación del feto tras la exposición materna, durante el período de organogénesis, en ratas (dosis de 10 mg/Kg, que equivale a 0,5 veces la máxima en humanos) y conejas (dosis de 40 mg/Kg, 4 veces la máxima en humanos)^{1,3,5}.

Cuando se administró sertralina (con dosis de 20 mg/Kg, que equivale a la dosis máxima en humanos) a ratas durante el último tercio de la gestación y a lo largo del período de lactación, se observó un aumento en el número de crías nacidas muertas, y de crías que morían en los 4 primeros días de vida (también se observó una disminución en el peso de las crías durante los 4 primeros días). La dosis a la que no se produjo efecto en la mortalidad fetal fue la de 10 mg/Kg (0,5 veces la dosis máxima en humanos). El descenso en la supervivencia fetal se atribuyó a la exposición in útero a la sertralina^{1,3}.

Se realizó un estudio prospectivo, multicéntrico, controlado con el fin de comprobar la seguridad fetal y el riesgo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (fluvoxamina, paroxetina y sertralina)⁷. Se estudiaron 267 mujeres expuestas a ISRS durante el primer trimestre de embarazo, de éstas 147 usaron sertralina (rango de dosis 25-250 mg/d) y 49 mantuvieron el tratamiento durante todo el embarazo aunque el trabajo no refiere el fármaco concreto utilizado por esta subpoblación. El grupo control estaba constituido por 267 mujeres que no habían sido expuestas a agentes teratogénos. Se vio que no hubo diferencia entre los grupos en cuanto a malformaciones mayores, abortos espontáneos o terapéuticos, partos con resultado de feto muerto, peso de los recién nacidos o edad gestacional, por lo que se concluyó que la utilización de los nuevos ISRS no parece incrementar el riesgo de teratogenia cuando se utilizan a las dosis recomendadas.

Se clasifica en la categoría de **riesgo C** en algunas fuentes bibliográficas, mientras que la clasificación de **riesgo es B** en otras fuentes^{3,5,8,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2002.
2. Martindale, The Complete Drug Reference. 32.ª Ed. The Royal Pharmaceutical Society. London 1999.
3. Physicians' Desk Reference. 56th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2002.
4. V-I Vademecum Internacional. Ed. MediMedia Medicom. Madrid, 1999.
5. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2ª ED. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995
6. Davies TS, Klowe WM. Preclinical toxicological evaluation of sertraline hydrochloride. Drug Chem Toxicol 1998; 21: 521-37.
7. Kulin et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. JAMA 1998 Feb 25; 279(8): 609-10.
8. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 4ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
9. Sertraline. Drug Evaluation Monograph. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol. 115. Englewood, Colorado (03/03).



SIBUTRAMINA

Sibutramina, que está estructuralmente relacionada con anfetamina, es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina; es también, en menor medida, inhibidor de la recaptación de dopamina. Se utiliza para el tratamiento de la obesidad, generalmente a dosis de 10-15 mg/día mediante la especialidad Reductil®, incluso en pacientes que presentan sobrepeso y otros factores de riesgo como hipertensión, diabetes o hiperlipemia. Sibutramina ejerce su acción mediante dos metabolitos activos¹⁻³.

Estudios realizados en ratas utilizando dosis hasta 20 veces superiores a las terapéuticas humanas no han causado efectos teratogénicos. Tampoco ha habido evidencias de teratogenicidad en estos animales, cuando se utilizaron dosis de 1, 3 ó 10 mg/Kg/día que dieron lugar a áreas bajo la curva (AUC) de los 2 metabolitos activos, unas 43 veces superiores al AUC que se obtiene con la máxima dosis en humanos (20 mg)¹⁻³.

En conejos, dosis de 3, 15, o 75 mg/Kg/día, produjeron AUC del orden de 5 veces superiores a las obtenidas con 20 mg (máxima dosis en humanos). Un estudio puso de manifiesto, en conejos, una incidencia ligeramente superior de anomalías cardiovasculares fetales en los grupos de tratamiento, en comparación con el grupo control, mientras que otro estudio reveló una incidencia menor que en los controles. Además, en el segundo estudio, pero no en el primero, el grupo de tratamiento contenía algunos fetos más con dos anomalías importantes (una diminuta conexión ósea filiforme entre los huesos maxilar superior y malar, y mínimas diferencias en la separación de las raíces de algunas pequeñas arterias procedentes del cayado aórtico). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos¹⁻³.

No se ha investigado el uso de sibutramina en el embarazo humano. No se han localizado referencias relativas al posible efecto teratogénico en gestantes. En general, se considera inadecuado el uso de medicamentos para reducir peso durante la gestación. Sibutramina está clasificada con la **categoría C** de riesgo fetal¹⁻⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 32th Ed. The Royal Pharmaceutical Society. London 2002.
2. Physicians' Desk Reference. 56th Ed. Medical Economics Company. USA 2002.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de Datos de Medicamentos. Madrid. 2002. www.portalfarma.com
4. Sibutramine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 121. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/04).



SIMVASTATINA

Simvastatina es un fármaco hipolipemiente que pertenece al grupo de los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa involucrada en la síntesis endógena de colesterol, lo que origina su efecto hipolipemiente¹⁻³. Simvastatina no se ha mostrado teratogénica durante la organogénesis en ratas y conejos a dosis respectivas de 25 mg/Kg/día y 10 mg/Kg/día, en ambos casos superiores a la máxima dosis recomendada en humanos⁴. En una revisión de cuatro estudios realizados sobre la administración de simvastatina a ratas y conejos, no se observó teratogenia, efectos adversos sobre la fertilidad, ni alteraciones en el comportamiento fetal, aunque sí se produjo una disminución del peso materno en comparación con los controles⁵. Sin embargo, en estudios con otros inhibidores relacionados estructuralmente (lovastatina) se observaron malformaciones esqueléticas en ratas aunque en humanos apenas existen referencias⁴.

El resultado del seguimiento de 134 embarazos expuestos inadvertidamente a lovastatina y simvastatina mostró una proporción de anomalías congénitas del 4%, la cual no se consideró superior a la esperada en la población general⁶.

Un artículo publicado en 1996 describió los resultados de 86 embarazos expuestos a simvastatina. Se produjeron 13 (3,5%) abortos espontáneos, 5 (5,8%) malformaciones congénitas y 1 (1,2%) muerte fetal. Las malformaciones fueron (dosis y exposición en semanas después desde el último período menstrual): polidactilia (10 mg/día, 3-5 semanas), hendidura labial unilateral (10mg/día, 0-6 semanas), hipospadias balánicas (10 mg/día, 0-6 semanas), trisomía en el crs 18 y pie zambo (10 mg, 0-7 semanas). Los casos de polidactilias e hipospadias no se imputaron a simvastatina porque la exposición al fármaco en ambos casos ocurrió antes de los periodos críticos de dichos defectos. Tampoco la trisomía por la escasa evidencia de que este defecto pueda inducirse a través de fármacos².

Por otra parte, el colesterol y otros productos derivados de la vía metabólica del mismo son componentes esenciales en el desarrollo fetal (síntesis de esteroides y membranas celulares), de modo que la inhibición de dicho proceso originada por estos compuestos puede causar daño fetal al ser administrados a mujeres embarazadas^{2,3,7}.

En conclusión, y en base a los datos obtenidos con animales y a la limitada experiencia en humanos, la exposición fetal a simvastatina en las etapas tempranas del embarazo no parece significar un riesgo importante para el feto⁴. Sin embargo, dado que otras estatinas se han mostrado teratogénicas en animales y que su acción sobre el colesterol puede ser perjudicial para el feto, se considera superior el potencial riesgo que el posible beneficio, estando simvastatina contraindicada durante la gestación^{2,3,4}.

Se encuentra clasificado en la **categoría X** de riesgo fetal según la FDA^{2,4,8} y en la **C** según la ADEC⁸ (Australian Drug Evaluation Committee's), incluyéndose en esta última los fármacos que debido a su efecto farmacológico pueden producir efectos dañinos (aunque pueden ser reversibles) para el feto sin causar malformaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale The Extra Pharmacopoeia. 34th ed. The Royal Pharmaceutical Society. Londres, 2005.
2. Physicians' Desk Reference. 59^a Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
3. American Society Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Bethesda, 2006.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 2005.
5. Shepard Th. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
6. Manson JM, Freyssinges C, Ducrocq MB, Stephenson WP. Postmarketing surveillance of lovastatin and simvastatin exposure during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1996; 10:439-46.
7. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris, 2005.
8. Simvastatin Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 127. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 03/06).



SULFASALAZINA

Sulfasalazina es un conjugado de Ácido-5-Aminosalicílico y Sulfapiridina que se absorbe en el intestino delgado, se reexcreta en bilis, y llega al colon, donde por acción de las azoreductasas bacterianas se escinde en ácido 5-Aminosalicílico (5-ASA) y sulfapiridina¹. Sulfasalazina está indicada en el tratamiento y profilaxis de la colitis ulcerosa². Tanto sulfasalazina como su metabolito sulfapiridina atraviesan fácilmente la barrera placentaria, mientras que 5-ASA apenas alcanza la circulación fetal puesto que se absorbe mínimamente a nivel intestinal y es rápidamente excretado en orina^{3,4}.

Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos usando dosis 6 veces superiores a las normales en humanos no han revelado evidencia de daño fetal⁵. Aunque no existen estudios controlados en humanos, la observación de neonatos nacidos de mujeres con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn y tratadas con este medicamento durante el embarazo ha mostrado que la incidencia de malformaciones es similar a la de la población general^{3,6-8}, lo que ha llevado a considerarlo un fármaco seguro durante el embarazo⁹⁻¹¹. Aunque se ha descrito algún caso de malformación (labio/paladar hendido, hidrocefalia, anomalía del septum ventricular, hipoplasia de pulmón), no se ha podido dilucidar si realmente está asociado a la propia enfermedad, a la terapia o a la combinación de ambas^{3,12-14}. Al estar compuesto por una sulfamida existe riesgo teórico de producir ictericia en recién nacidos cuando se administra en el período cercano al parto^{2,3}.

Sulfasalazina se encuentra clasificado en la **categoría B** según la FDA^{1,3,6} (categoría D cuando se administra en el período cercano al parto³).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sulfasalazine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 105. Englewood, Colorado (ed. exp. 09/00).
2. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 1999.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 4ª Ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994.
4. Martindale. The Complete Drug Reference. 32ª Ed. Londres: Pharmaceutical Press; 1999.
5. American Society of Hospital Pharmacists. Bethesda: American Hospital Formulary Service. Drug Information; 2000.
6. Physicians Desk Reference 54th ed. USA: Medical Economics Company; 2000.
7. Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: Effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. Gastroenterology 1981; 80:72-76.
8. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1983; 18:735-42.
9. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. Arch Intern Med 2000; 13,160 (5):610-9.
10. Korelitz BI. Inflammatory bowel disease and pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 1998; 27: 213-24.
11. Rains CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. Drugs 1995; 50 (1):137-56.
12. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7ª ed. The Johns Hopkins University Press. London, 1992.
13. Haxton MJ, Bell J. Fetal anatomical abnormalities and other associated factors in middle-trimester abortion and their relevance to patient counselling. Br J Obstet Gynaecol 1983; 90:501-6.
14. Hoo JJ, Hadro TA, von Behren P. Possible teratogenicity of sulfasalazine. N Engl J Med 1988; 318:1128.

TACROLIMUS

Tacrolimus es un potente inmunosupresor utilizado en la terapia post-trasplante que actúa inhibiendo la activación de los linfocitos-T (mediante la inhibición de su mediador la IL-2) y también inhibe la activación de los linfocitos B^{1,6}. Se ha observado que difunde a través de la placenta, aunque no se especifica en qué proporción¹⁻⁶.

La administración oral en diversas especies animales de dosis de 0.32 y 1.0 mg/Kg (correspondiente a 0.5-1 y 1.6-3.3 veces la dosis usual recomendada) durante la organogénesis mostró toxicidad materna y mayor frecuencia de abortos, observándose con las dosis más altas un incremento en la incidencia de malformaciones y alteraciones en el desarrollo^{3,5}.

No existen estudios bien controlados en humanos, aunque el uso en un número limitado de gestantes no ha mostrado efectos teratógenos^{1,3,6}. Se han observado algunos efectos adversos como hiperkalemia en el neonato (resuelta en 24-48 horas), toxicidad renal, retraso en el crecimiento intrauterino y parto prematuro¹.

Una reciente publicación muestra el análisis retrospectivo de 100 embarazos en 84 gestantes de 1992 a 1998, de las cuáles el 66% eran trasplantadas hepáticas que recibieron una dosis media de tacrolimus de 12.2 mg/día durante el primer trimestre. En 18 de los 68 recién nacidos vivos se produjeron algunas complicaciones como hipoxia, hiperkalemia y disfunción renal, que en parte pueden estar relacionadas con la prematuridad del neonato. En 4 casos se observaron malformaciones que incluían en cada caso: meningocele y defectos urogenitales, embriopatía alcohólica, anomalías en el oído, paladar hendido e hipospadias y riñón displásico. Esto representa un 4% y un 5.9% del total de embarazos (100) y neonatos vivos (68). Las cuatro madres recibieron tacrolimus antes de la concepción y durante el primer trimestre. En los dos casos de meningocele y anomalías renales se produjeron embarazos posteriores con administración continuada de tacrolimus y los neonatos fueron completamente normales. No se describió ningún signo de anomalías congénitas en los fetos de los 24 abortos. En general, la incidencia de malformaciones asociada con tacrolimus no fue superior a la comunicada con otros inmunosupresores en pacientes trasplantados. Los autores consideran que el hecho de no existir un patrón definido de malformaciones indica que no hubo un mecanismo causal común o que no estaba implicado ningún agente tóxico^{7,8}.

Se ha comunicado una muerte neonatal atribuida a cardiomiopatía trombótica en uno de los gemelos nacidos de una madre tratada con tacrolimus después de trasplante renal^{9,10}. Otra publicación muestra el caso de una gestante sometida a trasplante renal durante el primer trimestre y que recibió como terapia micofenolato mofetilo, tacrolimus y prednisona. Se detectaron como posibles anomalías uñas hipoplásicas y acortamiento de algún dedo, aunque el niño se desarrolló normalmente. No se observaron anomalías cromosómicas¹¹. En general, no existe evidencia de genotoxicidad según lo observado en ensayos de mutagenicidad realizados en animales *in vitro* e *in vivo*^{3,5}.

Tacrolimus se encuentra clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal. Aunque se recomienda su uso cuando no exista una alternativa más segura, se considera que el beneficio sobre la madre es superior al riesgo sobre el feto^{1,3,5,6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tacrolimus. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX[®] System. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 108. Englewood, Colorado (Expires 6/01).
2. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
3. Physician's Desk Reference. 55th Ed. Medical Economics Company. USA, 2001.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
5. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2000.
6. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000; 59:323-89.
7. Kainz A, Harabacz I, Cowrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation* 2000; 70:1718-21.
8. Kainz A, Harabacz I, Cowrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Analysis of 100 pregnancy outcomes in women treated systemically with tacrolimus. *Transpl Int* 2000; 13 (Suppl 1):S299-300.
9. Vyas S, Kumar A, Piecuch S et al. Outcome of twin pregnancy in a renal transplant recipient treated with tacrolimus. *Transplantation* 1999; 67:490-2.
10. Armentil VT, Wilson GA, Radomski JS et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 1999; 111-9.
11. Pergola PE, Kancharla A, Riley DJ. Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus and prednisone. *Transplantation* 2001; 71:994-7.

TELMISARTAN

Telmisartan es un antagonista de la angiotensina II. Debido a que estos antagonistas pueden causar lesiones fetales similares a los producidos por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) nos referiremos a la información relativa a estos últimos.

Los IECA parecen ser teratogénos sobre el feto y producir toxicidad en el neonato cuando se utilizan en el segundo y tercer trimestre del embarazo, relacionándose la etiología de las anomalías y de otros efectos adversos con la hipotensión fetal y la disminución de flujo sanguíneo renal que producen estos fármacos^{1,2}. En la placenta humana existen grandes cantidades de ECA, la cuál podría tener un papel importante en el mantenimiento del flujo sanguíneo al feto³. Se ha relacionado el uso de estos fármacos con un síndrome de oligohidramnios y/o anuria neonatal (insuficiencia renal en ocasiones irreversible), el cuál puede producir contractura de los miembros, deformación ósea craneofacial e hipoplasia pulmonar^{1,4-9}.

Retraso en el crecimiento, prematuridad, hipotensión severa neonatal y ductus arteriosus persistente también se han observado tras la administración de estos fármacos^{1,2,5,8}. No obstante, no se ha podido establecer exactamente la relación con el medicamento o la patología subyacente de la madre^{1,6,10-12}. Se ha estimado que la morbilidad tras la exposición a IECAs en el segundo y tercer trimestre puede llegar a ser tan elevada como el 10-20%^{5,9}.

Telmisartan se encuentra clasificado como **C** según la FDA en el 1º trimestre de embarazo y como **D** durante el 2º y 3º trimestre⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 5th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
2. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos*. Ed. Einsa. Madrid 1991.
4. *Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Versión española USP DI 1994*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
5. American Health-System Pharmacists Society. *American Hospital Formulary Service: Drug Information*. Bethesda, 2002.
6. *Physicians' Desk Reference*. 56th Ed. Medical Economics Company. USA, 2002.
7. Shepard TH. *Catalog of teratogenic agents*. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Bethesda, 1992.
8. Telmisartan. *Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R)*. Micromedex Inc. Vol. 112. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/02).
9. ACE inhibitor pregnancy warning - 1992 FDA Bulletin. *Drug Consults. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R)*. Micromedex Inc. Vol. 112. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/02).
10. Martindale, *The Complete Drug Reference*. 32th. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
11. Davies DM. *Textbook of adverse drug reactions*, 4th Ed. Oxford Medical Press. Oxford, 1991.
12. *Dictionaire Vidal*. Editions du Vidal. Paris, 1997.

TETRAZEPAM

Tetrazepam es una benzodiazepina (BZD) con propiedades similares a diazepam utilizado por su actividad relajante¹. En estudios en animales tetrazepam no ha mostrado ser teratogéno^{1,2}. No existen estudios bien controlados en humanos sobre los efectos de tetrazepam sobre el feto, por ello, nos referiremos a las BZD en general³.

Las benzodiazepinas (BZD) pueden causar daño fetal cuando se administran a la mujer embarazada. En varios estudios se ha relacionado el uso de BZD (Clordiazepóxido y diazepam) durante el primer trimestre del embarazo con aumento de la incidencia de anomalías congénitas, principalmente hendidura labial y/o palatal¹⁻¹¹. De 1.427 recién nacidos con malformaciones comparados con 3.001 controles, el uso en el primer trimestre de BZD (siendo diazepam el más usual), se asoció con hernia inguinal, defectos cardíacos y estenosis pilórica⁸. Con todo, el significado exacto de esta relación es difícil de cuantificar, debido al amplio uso de las BZD, junto con lo relativamente raro de la aparición de estos efectos y por el hecho de que muchos de estos tratamientos eran de larga duración, por lo que la probabilidad de que el feto expuesto esporádicamente desarrolle algún defecto es desconocida³. Así, otros estudios epidemiológicos no han podido confirmar relación entre diazepam y labio y/o paladar hendido^{4,9}. Tampoco se ha observado un riesgo incrementado de malformaciones en un estudio de cohorte prospectivo incluyendo 137 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre frente a un número equivalente de controles¹².

Los resultados del seguimiento de 272 gestaciones mostraron 15 malformaciones entre los 186 nacidos vivos: 4 defectos cardíacos y 6 casos de hernia inguinal, sugiriéndose una posible relación con las propiedades relajantes musculares de las BZD³. Otro estudio prospectivo reciente incluyó 460 embarazos en los que se utilizaron BZD durante el primer trimestre no encontrándose un incremento significativo en las anomalías congénitas respecto al grupo control (3.1% vs 2.6%), aunque se observaron algunos casos más de defectos cardíacos en el grupo expuesto al fármaco¹³. Un meta-análisis de 7 estudios de cohorte relacionados con la exposición a BZD durante el primer trimestre en pacientes no epilépticas no ha puesto de manifiesto asociación con malformaciones mayores (OR 0,90, IC 95% 0,61-1,35; $\chi^2 = 1,74$; $p=0,62$), pero en cambio otros 4 estudios caso-control sí han relacionado la aparición de las mismas con las BZD (OR 3,01 IC 95% 1,32-6,84; $\chi^2 = 9,87$; $p=0,008$). Por otra parte, el meta-análisis de 3 estudios de cohorte en pacientes no epilépticas no ha mostrado relación entre la exposición fetal y hendidura oral (OR 1,19 IC 95% 0,34-4,15; $\chi^2 = 0,01$; $p=0,997$) y en cambio el de 6 estudios caso-control ha evidenciado un riesgo incrementado de hendidura oral tras la utilización de BZD con un odds ratio significativo 1,79 (IC 95% 1,13-2,82; $\chi^2 = 11,39$; $p=0,01$). En cuanto a malformaciones cardíacas, un estudio caso-control mostró asociación significativa pero el otro no¹⁴. Los autores concluyen que los estudios caso control encuentran un pequeño pero significativo riesgo de hendidura oral y, aunque no son consideradas como teratógenos mayores, debería informarse a las gestantes que han ingerido BZD y realizar un seguimiento por ultrasonografía de nivel 2 para detectar esta posible malformación¹⁴. El análisis crítico posterior de este ensayo señala que los resultados son acordes con la evidencia evaluada, pero que sin embargo permanece sin esclarecer la diferencia encontrada entre los dos tipos de estudio, de cohorte y caso-control¹⁵.

En definitiva, mientras no se realicen estudios de suficiente envergadura como para proporcionar resultados más concluyentes, no puede considerarse que la exposición en útero se encuentre asociada con un aumento clínicamente significativo de defectos mayores y en muchos casos se recomiendan para trastornos severos (ansiedad, insomnio)⁹. No parece que el uso ocasional y a dosis moderadas comporte riesgos especiales, sobre todo de las BZD de acción corta (alprazolam, lorazepam), aunque la mayor parte se encuentran clasificadas en la **categoría D** de riesgo fetal según la FDA: evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, aconsejándose evitar su uso excepto en situaciones en las que el beneficio esperado supere el riesgo^{1,8,14,17,18}.

Aunque no se especifica en la bibliografía la categoría de riesgo fetal de la FDA, tetrazepam se puede incluir en la **categoría D** (al igual que la mayoría de BZD). Por tanto, existe evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, aconsejándose evitar su uso excepto en situaciones en que el beneficio esperado supere el riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tetrazepam. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol 118. Greenwood Village, Colorado (12/2003).
2. Ormond K, Pergament E. Update: Benzodiazepines in pregnancy. ITIS RISK / Newsletter (Illinois Teratogen Information Service) 1999; 7(4). URL: www.fetal-exposure.org/news.html.
3. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
4. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2002.
5. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore-London, 1992.
6. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th Ed. The Pharmaceutical Press. London 2002.
7. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
8. Saltó A, Franquesa N. Embarazo: tiempo de prudente espera. El Farmacéutico 1998; 212:57-84.
9. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
10. Eskes T, Finster M. Drug Therapy During Pregnancy. Butterworths. Londres, 1985.
11. Diazepam. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol 118. Greenwood Village, Colorado (12/2003).
12. Pastuszak A, Koren G, Milich V et al. Prospective assessment of pregnancy outcome following first-trimester exposure to benzodiazepines. In: Koren G, ed. Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1994:77-88
13. Ormoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, Lukashova I. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic?. Reprod Toxicol 1998; 12:511-5.
14. Dolovich LR, Addis A, Vaillantcourt JM et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ 1998; 317:839-43.
15. Anon. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies (Structured abstract). DARE, Volume (1), 2003. URL: <http://gateway1.ovid.com>.
16. Barry WS, Clair SM: Exposure to benzodiazepines in utero. Lancet 1987; 1: 1.436-1.437.
17. D'Arcy PF, Griffin JP. Iatrogenic Disease, 30 Ed. Oxford Medical Publication. Oxford 1986.
18. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.

TIAGABINA

Tiagabina es un antiepileptico derivado del ácido nipémico utilizado como coadyuvante en el tratamiento de convulsiones parciales refractarias, con o sin generalización secundaria, que actúa inhibiendo la recaptación de GABA en las células neuronales¹. En estudios en animales no ha mostrado efectos teratógenos clínicamente significativos¹⁻². No obstante, se ha observado una incidencia incrementada de malformaciones fetales (defectos viscerales, apendiculares y craneofaciales) y reducción del peso fetal cuando se ha administrado en ratas a dosis 16 veces superiores a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH). Sin embargo, a dosis de 20 mg/Kg/día (3 veces la DMRH) no se ha mostrado efectos adversos maternos ni toxicidad embrio-fetal³.

El uso de dosis 8 veces superiores en conejos ha causado una disminución en la ganancia de peso materno y un incremento en la incidencia de resorción embrionaria y variaciones fetales. Sin embargo, dosis equivalentes a las humanas no han mostrado toxicidad embrio-fetal.

Aunque no existe evidencia que sugiera una asociación entre el uso de tiagabina durante el embarazo y la aparición de anomalías congénitas, la experiencia en humanos es limitada y parece sustentarse en el seguimiento de 21 embarazos, 8 de los cuáles fueron normales². En una revisión sobre la seguridad del tratamiento con tiagabina en 53 ensayos clínicos, se describe el nacimiento de 9 niños sanos, y sólo un caso de anomalía fetal⁵. Tiagabina se encuentra clasificada por la FDA en la categoría C de riesgo fetal^{4,6}.

El 90% de las mujeres epilépticas tratadas adecuadamente tienen embarazos normales y niños sanos, aunque no puede descartarse el posible riesgo⁷. Las gestantes en tratamiento tienen un riesgo absoluto de dar a luz hijos con alguna malformación congénita de aproximadamente el 7-10%, siendo del 5% en la población no expuesta (2-3 veces mayor que la población general), y siendo los factores relacionados con los fármacos uno de los principales factores de riesgo^{2,8,9}. La evaluación de la teratogenia inducida por antiepilepticos es complicada debido a que muchas mujeres cuyos fetos habían estado expuestos tienen niños sin ninguna afección¹⁰. Distintos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que una terapia combinada está asociada a un mayor riesgo de efectos teratógenos que la monoterapia, por lo que se recomienda que siempre que sea posible se trate con un solo fármaco^{2,8,9,11}. En el caso de monoterapia el riesgo corresponde a un 3% (frente al 2% de epilépticas no tratadas o de la población general)^{2,11}. La aparición de malformaciones específicas depende del momento de exposición durante la embriogénesis: anomalías del tubo neural se producen con una exposición a los 21-28 días de la gestación (desde el primer día de la última menstruación), labio/paladar hendido a los 35-70 días y alteraciones cardíacas congénitas antes de los 42 días^{2,9}. Los factores genéticos tienen una influencia notable en el riesgo de malformaciones¹¹. Por otra parte, cabe reseñar que existen serios riesgos para el feto y la madre derivados de ataques epilépticos no tratados, que en ocasiones se producen a pesar del tratamiento^{10,11}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2003.
2. Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs* 1999; 57:535-44
3. Physicians' Desk Reference. 57th Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
4. Luer MS, Rhoney DH. Tiagabine: A novel antiepileptic drug. *Ann Pharmacother* 1998; 32:1173-80.
5. Leppik IE, Gram L, Deaton R, Sommerville KW. Safety of tiagabine: summary of 53 trials. *Epilepsy Res.* 1999 Feb; 33(2-3):235-46.
6. Tiagabine. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX(R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol.120. Micromedex Inc. Greenwood, Colorado (edition expires 06/04).
7. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th Ed. The Pharmaceutical Press. London 2002.
8. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
9. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 6th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
10. Lewis DP, Van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ. Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I: Antiepileptic drugs, contraceptives, smoking and folate. *Ann Pharmacother* 1998; 32:802-16.
11. Pennell PB. The importance of monotherapy in pregnancy. *Neurology*, Jun 2003;60 (11 suppl 4):S31-8.



TOBRAMICINA (Sol. Oftálmica y Ungüento Oftálmico)

Tobramicina es un antibiótico aminoglucósido con acción bactericida que se utiliza en solución y ungüento oftálmicos para el tratamiento de infecciones externas del ojo y sus anejos (blefaritis, conjuntivitis, dacriocistitis, queratitis)^{1,2}.

Tras la aplicación tópica en los ojos se pueden absorber mínimas cantidades de tobramicina^{1,3}, por lo que cabe esperar que su uso en el embarazo derive en una exposición mínima del feto.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos acerca del riesgo fetal de la tobramicina oftálmica. Estudios en 3 tipos de animales con dosis hasta 33 veces la dosis sistémica habitual en humanos, no han demostrado que la tobramicina produzca efectos adversos en el feto.

La tobramicina oftálmica está clasificada con la **categoría B** de riesgo fetal de la FDA³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.
2. Gramicidín. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 114. Englewood, Colorado (edition expires 12/02).
3. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI 1994. 2ª ed. Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1995.



TOLTERODINA

No se han encontrado referencias publicadas sobre riesgo teratogénico en humanos producido por la administración de tolterodina. La tolterodina es un antagonista competitivo de los receptores colinérgicos que se utiliza en el tratamiento de la vejiga inestable con síntomas de urgencia urinaria, polaquiuria o incontinencia urgente¹⁻⁶.

En animales de experimentación se han realizado diversos estudios de reproducción en ratones usando tolterodina tartrato a dosis de 20 mg/kg/día (alrededor de 14 veces la dosis usual en humanos) no evidenciándose anomalías fetales o malformaciones. Sin embargo, embrioletalidad, reducción del peso fetal e incremento de la incidencia de anomalías fetales (hendidura del paladar, anomalías digitales, hemorragia intraabdominal y anomalías esqueléticas incluyendo reducción de la osificación) fueron observadas en ratones que recibieron tolterodina tartrato a dosis de 30-40 mg/kg/día (20-25 veces la exposición sistémica en humanos basándose en comparaciones del AUC)³⁻⁴.

Además, no se evidenció embriotoxicidad o teratogenicidad en conejos que recibieron tolterodina tartrato a dosis de 0,8 mg/kg/día de forma subcutánea alcanzando un AUC de 100 mgxh/L (3 veces la exposición sistémica en humanos según las dosis recomendadas)³⁻⁴.

Estudios en ratones hembras gestantes mostraron que la distribución de la radiactividad difería entre las madres y los fetos. La radiactividad fue menor y más homogénea en los fetos mientras que en las madres la distribución fue más heterogénea. Las concentraciones más altas en el feto aparecían en el hígado, cerebro y médula espinal. La concentración de radiactividad en la placenta fue generalmente mayor que en el feto⁶.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas^{1,3-4}. En conclusión, estudios en animales han mostrado que altas dosis pueden causar toxicidad fetal y por tanto tolterodina tartrato debería ser evitada durante el embarazo², utilizándose sólo si el beneficio supera el riesgo fetal³⁻⁴. Tolterodina tartrato se encuentra clasificado dentro de la **categoría C** de riesgo fetal según la FDA^{1,4-5}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Ed. Einsa. Madrid, 2003.
2. Martindale. The Complete Drug Reference. 33ª Ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2002.
3. American Society of Hospital Pharmacist. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2002.
4. Physicians' Desk Reference. 57ª Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
5. Tolterodine. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc. Vol 119. Greenwood Village, Colorado (03/2004).
6. Pahlman I, d'Argy R, Nilvebrant L. Tissue distribution of tolterodine, a muscarinic receptor antagonist, and transfer into fetus and milk in mice. *Arzneimittelforschung*. 2001 Feb; 51(2):125-33.



TOPIRAMATO

Topiramato es un nuevo agente con amplio espectro antiepiléptico debido a su acción a triple nivel: modula el funcionamiento de los canales iónicos de sodio dependientes del voltaje, favorece la acción neuroinhibidora del GABA y reduce la acción neuroexcitadora del ácido glutámico sobre los receptores AMPA/Kainato del glutamato^{1,2}.

Estudios realizados en animales utilizando dosis varias veces superiores a las humanas han registrado efectos embriotóxicos o teratogénicos. Tras administración oral de topiramato en dosis de 20, 100 o 500 mg/Kg a ratones durante el periodo de organogénesis se observó una incidencia mayor de malformaciones fetales tales como anomalías craneofaciales con todas las dosis o esqueléticas con 500 mg/Kg. La dosis inferior supone aproximadamente un 20% de la dosis recomendada en humanos adultos (400 mg/día) en mg/m² de superficie corporal^{3,4}.

En estudios realizados en ratas la frecuencia de malformaciones en las extremidades (ectrodactilia, micromelia, amelia) fue mayor entre los descendientes de aquellas tratadas durante el periodo de organogénesis con dosis de topiramato de 400 mg/Kg o superiores. Se observó embriotoxicidad (reducción del peso corporal fetal, alteraciones estructurales) a dosis bajas, como 20 mg/Kg. En otro estudio en el que se trató a ratas hembras durante el final de la gestación y durante la lactación, se observó menor viabilidad en los descendientes y un retraso en el desarrollo físico a dosis de 200 y 400 mg/Kg y reducciones en la ganancia de peso a dosis de 2 mg/Kg o superiores. En ambos estudios se evidenció toxicidad materna con disminución de ganancia de peso y signos clínicos a dosis de 100 y 400 mg/Kg^{3,4}.

La administración de 35 mg/Kg o superiores a conejos durante el periodo de organogénesis produjo un incremento de la mortalidad de embriones y fetos. Se observaron malformaciones vertebrales a dosis de 120 mg/Kg^{3,4}. Toxicidad materna, con reducción de ganancia de peso, signos clínicos y/o mortalidad se observó con dosis de 35 mg/Kg o superiores^{3,4}.

No existen datos suficientes sobre el uso durante el embarazo en humanos que permitan determinar adecuadamente su potencial teratogéno⁴⁻⁷. No obstante, se ha descrito el caso de recién nacidos de 5 mujeres tratadas con topiramato durante el embarazo en los que no se observó ninguna anomalía⁸. Aunque también se han descrito hipospadias en recién nacidos expuestos en útero a topiramato³. Por ello, se recomienda su utilización sólo en ausencia de alternativas terapéuticas más seguras⁹. El beneficio terapéutico de este fármaco puede ser, eventualmente, superior al riesgo potencial teratogéno, pudiendo estar justificado su uso en mujeres embarazadas, bajo un riguroso control clínico¹⁰. Topiramato se encuentra clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal^{1,3}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Panorama Actual Med. 1998; 22(215): 386-392.
2. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
3. Topiramate. Drugdex Drug Evaluations. DRUGDEX(R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol.119. Micromedex Inc. Greenwood Village, Colorado (ed. exp. 03/04).
4. Masud Iqbal M, Prakash Gundlapalli S, Ryan GW, Ryals T, Passman TE. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates and nursing infants. South Med J 2001; 94(3):305-322.
5. Yerby MS. Contraception, pregnancy and lactation in women with epilepsy. Baillieres Clin Neurol 1996; 5(4): 887-908.
6. Morrell MJ. The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy and fetal outcome. Epilepsia 1996; 37 (suppl 6):S34-44.
7. Shorvon S. Antiepileptic drug therapy during pregnancy: the neurologist's perspective. J Med Genet 2002; 39:248-50.
8. Langtry HD, Gillis JC, Davis R. Topiramate: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. Drugs 1997; 54(5):752-773
9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Panorama Actual Med. 1998; 22(215):414-415.
10. Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España. www.cof.es/bot/farma.htm



TORASEMIDA

Torasemida es un diurético del asa con acción similar a furosemida¹. En general, no es aconsejable el uso de diuréticos durante el embarazo salvo en casos estrictamente necesarios. Ello es debido a que la reducción del volumen sanguíneo materno puede comprometer la perfusión placentaria y originar oligohidramnios e importantes alteraciones electrolíticas maternas y/o fetales¹⁻³.

Estudios en ratas y conejos utilizando dosis de torasemida varias veces superiores a las usuales en humanos (15 y 5 veces, respectivamente) no han mostrado efectos embriotóxicos ni teratógenos en ninguna de las especies estudiadas⁴⁻⁶. En algunas fuentes bibliográficas se señala que a dosis mayores (60 veces superiores en ratas y 20 en conejos) se produce fetotoxicidad y teratogenicidad (reducción del peso, incremento de la resorción fetal, retraso en la osificación del embrión)^{4,7}.

No existen ensayos específicos en gestantes y apenas se dispone de experiencia. Se recomienda utilizarlo con precaución durante el embarazo^{4,5}.

Se encuentra clasificado en la **categoría B** de riesgo fetal^{6,8,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th Ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2001.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid 1991.
3. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP DI, 14th ed, 1994. 2ª Edición española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
4. Physicians' Desk Reference. 50ª Ed. Medical Economics Company. USA, 1996.
5. Dilutor®. Dossier para Farmacéuticos de Hospital. Lab. Boehringer Mannheim. Barcelona, 1996.
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Servicio Informativo On-Line. Base de datos del medicamento español. Consultas de medicamentos: DILUTOR®.
7. Vademecum Internacional. Ed. Medimedia Medicom. Madrid, 1996.
8. Drugdex Editorial Staff. Torsemide. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 108. Englewood, Colorado (06/2001).
9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid; 2001.



TOXOIDE TETÁNICO

El toxoide tetánico (toxina inactivada) es un filtrado estéril de cultivo de *Clostridium tetani* inactivado, el cual se purifica y queda adsorbido en fosfato de aluminio, obteniendo los preparados adsorbidos con menores reacciones adversas y mayor capacidad antigénica¹.

No se han realizado estudios en animales ni en humanos, aunque no se ha encontrado asociación entre la administración del toxoide tetánico durante el embarazo y malformaciones congénitas o aborto espontáneo²⁻⁵. El tétanos neonatal presenta una tasa de mortalidad del 60%^{6,7}. Por ello, se ha utilizado en gestantes para prevenirlo en neonatos con alto riesgo de sufrir la enfermedad, aunque se recomienda iniciar o continuar la inmunización durante los dos últimos trimestres^{3-5,8}. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología recomienda el uso del toxoide en mujeres con riesgo que no han seguido la pauta de vacunación o que no han recibido la dosis de recuerdo en los últimos 10 años^{1,4,6}.

Un estudio caso-control confirmó la seguridad de la vacuna del tétanos durante el embarazo, fundamentalmente en el segundo y tercer trimestres. En el grupo control se incluyeron 35.727 gestantes, 33 (0.09%) de ellas vacunadas frente al tétanos, que durante el periodo de estudio tuvieron niños sin ninguna anomalía. Los casos correspondieron a 21.563 embarazadas cuyos recién nacidos presentaban malformaciones congénitas y de las que 25 (0.12%) habían sido vacunadas. La comparación entre ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0.39$). Los autores concluyen que la vacuna no parece ser teratogena y no estaría contraindicada si verdaderamente resulta necesaria su administración⁹.

El toxoide tetánico se encuentra clasificado en la **categoría C** de riesgo fetal^{1,3,5,6,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 1999.
2. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
3. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Versión española USP DI 1994. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
4. American Health-System Pharmacists Society. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, 1999.
5. Physicians' Desk Reference. 52th Ed. Medical Economics Company. USA, 1998.
6. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 4th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1994.
7. Oruamabo RS, Igbagiri FP. Neonatal tetanus in Port Harcourt. Afr J Med Med Sci 1996; 25:265-8. (Abstract Medline)
8. Grupo de Trabajo de Vacunación en el Adulto. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Guía de vacunación en el adulto. Gráficas Laga. Madrid, 1995.
9. Czeizel AE, Rockenbauer M. Tetanus toxoid and congenital abnormalities. Int J Gynaecol Obstet 1999; 64:253-8.
10. Tetanus Toxoid. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 103. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/2000).

TRAMADOL

Tramadol es un analgésico sintético de acción central, análogo de la codeína, que causa menor dependencia que la producida por los opiáceos y tiene un bajo potencial adictivo¹⁻⁶. Dosis orales de 50 mg/kg (300 mg/m²) en ratas machos y 75 mg/kg (450 mg/m²) en ratas hembras, ó 1.2 ó 1.8 veces, respectivamente la dosis máxima diaria en humanos de 246 mg/m², no han tenido efectos en la fertilidad^{2,5}. Estudios de reproducción, en donde se administró tramadol en ratones(120 mg/kg ó 360 mg/m² ó 1.4 veces la dosis máxima diaria en humanos), ratas (25 mg/kg ó 150 mg/m² ó 0.64 veces la máxima dosis diaria en humanos ó superiores) y conejos (75 mg/kg ó 900 mg/m² ó 3.6 veces la máxima dosis diaria en humanos ó superiores) mostraron embriotoxicidad y fetotoxicidad a dosis tóxicas maternas, 3-15 veces la máxima dosis en humanos o superiores, pero no fue observada toxicidad fetal con bajas dosis que no eran tóxicas para la madre^{2,5}.

No se observaron efectos teratógenos con ninguna de las dosis. La toxicidad observada consistía en descenso del peso fetal, osificación del esqueleto e incremento de costillas supernumerarias. Transitorios retrasos en el desarrollo o en el comportamiento fueron observados en la descendencia de ratas^{1,2,5}. Se ha citado un estudio sobre reproducción en el que se utiliza tramadol oral y subcutáneo en ratones a dosis de 120 mg/kg y en ratas a dosis de 60 mg/kg no observándose efectos teratógenos⁵.

Tramadol tiene un peso molecular aproximadamente de 300 y atraviesa la placenta^{1,2,4,5}.

No hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas^{1,2,4}. Varios estudios han comparado el uso de tramadol con meperidina o morfina en el dolor del parto. En cinco de éstos estudios el uso de tramadol fue asociado con menor depresión respiratoria neonatal que con meperidina, pero no hubo diferencias en dos estudios en comparación con meperidina o morfina.

En uno de éstos últimos estudios, no hubo diferencia en la respuesta materna, efectos adversos o condiciones del recién nacido entre tramadol, meperidina o morfina⁵. Un estudio realizado en Singapur definió que 100 mg IM de tramadol eran equivalentes en cuanto a efecto analgésico a 75 mg IM de meperidina para el control del parto. Meperidina fue asociada con una mayor frecuencia de efectos adversos (náuseas, vómitos, fatiga, somnolencia y vértigos) en las madres y un significativo descenso en el ritmo respiratorio de los recién nacidos⁵.

En 1997 se descubre un caso de un niño que desarrolla síndrome de abstinencia entre 24 y 48 horas después de nacer. Los síntomas consistían en temblores, taquipnea, taquicardia, hipertonicidad muscular, signos de tetania y convulsiones. La madre había tomado tramadol, 300 mg/día durante 4 años⁵.

Por tanto, con el uso ilícito o prolongado, se puede producir dependencia materna y síndrome de abstinencia neonatal (irritabilidad, llanto excesivo, bostezos, estornudos, aumento de la tasa de respiración, temblores, hiporreflexia, fiebre, vómitos, incremento de las heces y diarrea)^{1,4,5}.

Debido a la relación que existe entre la toxicidad embrionaria y fetal con las dosis observadas en animales, el uso de tramadol durante la fase temprana de la gestación debería ser evitada hasta disponer de datos adicionales^{1,2-5}.

En conclusión, el uso de éste medicamento durante el embarazo y el parto, sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras o si los beneficios justifican los posibles riesgos para el feto^{1,2,4}. Se encuentra clasificado dentro de la **categoría C** de la FDA de riesgo fetal^{1,4-6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2005.
2. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2006.
3. Martindale. The complete drug reference. 34th Ed. The Pharmaceutical Press. London, 2005.
4. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Company, USA, 2005.
5. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7^ª Ed. Baltimore, Williams-Wilkins, 2005.
6. Tramadol. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 127. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 03/06).

TRANDOLAPRIL

Trandolapril es un inhibidor competitivo del enzima convertidor de angiotensina I (IECA), que se utiliza para el tratamiento de la hipertensión¹⁻⁶. La administración a conejos, ratas y monos a dosis respectivas de 3 y 10, 1.250 y 2.564 y 108 y 312 veces la máxima en humanos no han evidenciado efectos teratógenos⁶. Los estudios en animales con IECAs durante la organogénesis no han mostrado un aumento en la incidencia de malformaciones mayores, aunque sí revelan una morbi-mortalidad incrementada tras la exposición en útero⁷.

Los IECA parecen ser teratógenos sobre el feto y producir toxicidad en el neonato cuando se utilizan en el segundo y tercer trimestre del embarazo, relacionándose la etiología de las anomalías y de otros efectos adversos con la hipotensión fetal y la disminución de flujo sanguíneo renal que producen estos fármacos^{1,2,4}. En la placenta humana existen grandes cantidades de IECA, la cual podría tener un papel importante en el mantenimiento del flujo sanguíneo al feto³. Se ha relacionado el uso de estos fármacos con un síndrome de oligohidramnios y/o anuria neonatal (insuficiencia renal en ocasiones irreversible), el cual puede producir contractura de los miembros, deformación ósea craneofacial e hipoplasia pulmonar^{1,4,5,6,8,9}. El mecanismo está relacionado con el oligohidramnios producido como consecuencia de la presión directa que ejerce la musculatura uterina sobre el cráneo fetal, que, junto con la hipotensión fetal inducida por el fármaco, puede inhibir la perfusión periférica y la osificación craneal^{1,4}. Se han descrito dos casos de fetopatía e hipocalvaria en neonatos expuestos in utero a IECAs (captopril)¹.

Se ha publicado un caso de una gestante que se evaluó a las 24 semanas de gestación por detectarse anomalías fetales incluyendo oligohidramnios, cráneo deforme, efusión pericárdica, vejiga reducida e intestino ecogénico tras la exposición a múltiples fármacos incluyendo un IECA. A los 18 días tras suspender el tratamiento la sonografía fetal reveló la normalización del fluido amniótico y una anatomía craneal y fetal normal, dando a luz un niño normal a las 36 semanas de gestación¹⁰.

En dos revisiones sobre la función renal fetal y neonatal se indica que tanto el flujo plasmático glomerular como la perfusión renal están disminuidos durante la gestación y, por tanto, para mantener fisiológicamente el nivel de filtración glomerular pueden requerirse altos niveles de angiotensina II, de forma que un IECA, al inhibir el paso de angiotensina I a angiotensina II, puede producir fallo renal fetal in utero¹.

Se ha observado también retraso en el crecimiento, prematuridad, hipotensión severa neonatal y ductus arteriosus persistente tras la administración de estos fármacos^{1,2,5,9}. No obstante, no se ha podido establecer exactamente la relación con el medicamento o la patología subyacente de la madre^{1,4,6,11-13}. Se ha estimado que la morbilidad tras la exposición a IECAs en el segundo y tercer trimestre puede llegar a ser tan elevada como el 10-20%^{5,9}.

Un estudio de vigilancia post-comercialización en Estados Unidos, Canadá e Israel sobre el uso de IECAs registró 48 nacimientos de 66 gestantes expuestas sólo durante el primer trimestre (<14 semanas), 15 y 5 abortos espontáneos y terapéuticos, respectivamente. De los 48 nacidos vivos se observaron 3 casos de retraso en el crecimiento intrauterino y un caso de ductus arteriosus patente. Ningún recién nacido presentó displasia tubular renal. De las 13 madres que continuaron el tratamiento tras las 14 semanas de gestación nacieron 13 niños, registrándose una sola malformación mayor (displasia tubular renal)⁷.

En definitiva, los IECAs parecen ejercer efectos teratógenos en humanos cuando se utilizan en el 2º y 3º trimestre de la gestación, produciendo hipocalvaria fetal y defectos renales; sin embargo su uso limitado al primer trimestre no parece representar un riesgo significativo para el feto^{4,6,14}. Si se ha producido la exposición del embrión y el feto durante este periodo, sería recomendable suspender el tratamiento antes de la 20ª semana, a menos que los beneficios superen los riesgos potenciales, y las gestantes deberían igualmente ser informadas de los efectos observados^{4,6,14}. Así, es aconsejable vigilar estrechamente a los neonatos expuestos in utero para detectar cualquier posible alteración.

Trandolapril está clasificado con la categoría C de riesgo fetal en el primer trimestre del embarazo y con la D en el segundo y tercer trimestres^{3,5,6,15}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 5th Ed. Williams-Wilkins. Baltimore 1998.
2. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. Madrid 2003.
4. Trandolapril. *Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R)*. Micromedex Inc. Vol. 116. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/03).
5. American Health-System Pharmacists Society. *American Hospital Formulary Service: Drug Information*. Bethesda, 2002.
6. *Physicians' Desk Reference*. 57th Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
7. Ratnapalan S, Koren G. Motherisk update: Taking ACE inhibitors during pregnancy. Is it safe?. *Can Fam Physician* 2002; 48:1047-9.
8. Shepard TH. *Catalog of teratogenic agents*. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Bethesda, 1992.
9. ACE inhibitor pregnancy warning - 1992 FDA Bulletin. *Drug Consults. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R)*. Micromedex Inc. Vol. 116. Englewood, Colorado (ed. exp. 06/03).
10. Muller PR, James A. Pregnancy with prolonged fetal exposure to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Journal of Perinatology* 2002; 22:582-4. (abstract Medline).
11. Martindale, *The Complete Drug Reference*. 32th. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
12. Davies DM. *Textbook of adverse drug reactions*, 4th Ed. Oxford Medical Press. Oxford, 1991.
13. *Dictionaire Vidal*. Editions du Vidal. Paris, 1997.
14. Pergament E, Schechman A, Jordan L. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and pregnancy. *ITIS: ACE & Pregnancy*. Vol 4-5, 1996. URL: <http://www.fetal-exposure.org/ACE.html>.
15. ACE inhibitors. *Drugs in pregnancy and breastfeeding (A to D)*. URL: <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>.

TRAZODONA

Trazodona es un antidepresivo heterocíclico relacionado estructuralmente con los clásicos tricíclicos¹. Estudios en animales (ratas y conejos) han mostrado que es teratogénico y que produce un incremento de resorción fetal y anomalías congénitas utilizando dosis respectivas de 30-50 y 15-50 veces la dosis máxima en humanos².

No se han encontrado estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de trazodona en mujeres embarazadas^{2,3}. Se han registrado 4 casos en los que fue administrado durante el embarazo^{2,4}. Dos mujeres dieron a luz niños completamente sanos, en el primer caso la dosis utilizada fue de 50 mg y 100 mg/día durante la concepción y las primeras 3 semanas de gestación y el segundo se inició en la 5ª semana sin especificar la dosis ni la duración del tratamiento. En cambio, en un tercer caso se hace referencia a múltiples malformaciones aunque al no describirse ni disponerse de más información^{2,5} no se pudo establecer una relación causal. Tampoco se estableció con una cuarta mujer que fue tratada durante 8 días, interrumpiendo el tratamiento al conocer el embarazo, pero en la que se produjo un aborto espontáneo 1.5 meses después.

En un seguimiento de 229.101 embarazos se observó que 100 recién nacidos habían estado expuestos a trazodona durante el primer trimestre. Se detectó un defecto mayor (1%) aunque no se proporcionan detalles. No se observaron anomalías en 6 de las categorías definidas (cardiovasculares, hendidura oral, espina bífida, polidactilia, reducción de miembros, hipospadias)². Se ha descrito un caso de un defecto congénito cardíaco raro tras un tratamiento asociado con litio, fluoxetina y tiroxina, relacionándose la anomalía con el uso de litio².

En un estudio descriptivo, se examinaron los resultados de 689 embarazos expuestos a antidepresivos. Dos tercios de las mujeres se polimedocaban. La trazodona se administró en 13 embarazos cuyos resultados fueron: dos abortos voluntarios, ocho neonatos sanos (un prematuro) y tres muertes después de nacer².

Un estudio compara a 147 mujeres expuestas a trazodona (n=58) y nefazodona (n=89) durante su primer trimestre de embarazo con otros dos grupos de mujeres que tomaron otros fármacos antidepresivos o bien medicamentos no teratogénicos. No se encontraron diferencias significativas en las variables estudiadas entre los 3 grupos cuando se estudió la asociación de trazodona o nefazodona con un incremento del riesgo de defectos genéticos mayores, peso en el nacimiento y tasas de abortos y de partos prematuros⁵.

En un estudio descriptivo, se examinaron los resultados de 689 embarazos expuestos a antidepresivos. Dos tercios de las mujeres se polimedocaban. La trazodona se administró en 13 embarazos cuyos resultados fueron: dos abortos voluntarios, ocho neonatos sanos (un prematuro) y tres muertes después de nacer.

Trazodona se encuentra clasificado en la **categoría C^{2,4}** de riesgo fetal. Se recomienda evitar su uso durante el embarazo y prescribirlo sólo cuando los beneficios potenciales superen los riesgos para el feto³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 2003.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7th Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
3. American Health-System Pharmacists Society. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2006.
4. Trazodone. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 127. Greenwood, Colorado (ed. exp. 03/06).
5. Einarsen A, Bonari L, Voyer-Lavigne S, Addis A et al. A Multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. Can J Psychiatry 2003; 48:106-10.



TRIAMCINOLONA DIACETATO

Triamcinolona es un corticoide sintético fluorado que puede ser administrado por vía oral, parenteral, tópica o por inhalación oral. En inflamación en animales, triamcinolona es aproximadamente 1-2 veces más potente que la prednisona¹. Respecto a la vía de administración rectal se absorbe más del 20% de la dosis, pudiendo aumentar al 50% si la mucosa está inflamada o dañada². Por ello, es importante valorar los casos descritos relacionados con otras vías de administración debido a la falta de información disponible de triamcinolona por vía rectal.

Triamcinolona es teratogénica en animales. En fetos de ratones y ratas expuestos en el útero a triamcinolona, triamcinolona acetinado, o triamcinolona diacetato se ha observado paladar hendido. Una serie de estudios describen los efectos teratogénicos de una y múltiples dosis de triamcinolona acetinado IM administrada durante la gestación en primates a dosis aproximadamente 300 veces superiores que en humanos. Las malformaciones más comunes estaban relacionadas con el sistema nervioso central y el cráneo en la tres especies de primates en los que se realizaron los estudios.

La experiencia en humanos es limitada. El Collaborative Perinatal Project monitorizó 56 madres gestantes las cuales estuvieron expuestas durante el primer trimestre a distintos corticosteroides. Incluidas en este grupo había 8 madres expuestas a triamcinolona. Dos (3,6%: riesgo relativo 0,47) recién nacidos con malformaciones se produjeron en el grupo total, lo que sugiere un falta de relación entre la triamcinolona y las malformaciones.

Hay un caso descrito de una mujer que tomó triamcinolona (4-8 mg) oralmente durante la gestación y dio a luz un niño normal. Tampoco se observaron efectos adversos en el feto en 5 pacientes tratadas con triamcinolona, presumiblemente por inhalación oral, de 70 gestantes con asma las cuales fueron tratadas con corticoides a lo largo de la gestación, aunque una de las madres dio a luz prematuramente¹.

Si es necesario el tratamiento en mujeres embarazadas con enfermedad inflamatoria intestinal, la terapia con corticosteroides no parece ser causa de anomalías congénitas en el niño. En un estudio de mujeres embarazadas con colitis ulcerosa activa que fueron tratadas con corticosteroides solos, corticosteroides con sulfasalazina, o tratamientos indeterminados, no se produjeron anomalías congénitas en el grupo de corticosteroides y un caso de parálisis cerebral en el grupo combinado. La incidencia de niños de bajo peso al nacer fue similar en ambos grupos. En un segundo estudio que incluyó 531 mujeres con enfermedad intestinal tampoco se detectaron malformaciones congénitas en el grupo tratado con corticosteroides. Sobre todo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los niños nacidos de madres tratadas con corticosteroides y niños nacidos de la población general. Otro estudio encontró un aumento en la incidencia de menor peso, pero no se describieron anomalías congénitas³.

Triamcinolona está catalogado como **categoría C** según la FDA^{1,3}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 50 Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
2. Información de Medicamentos para el profesional sanitario. USP DI 1994. 2ª ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995.
3. Triamcinolone. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol.112. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (06/2002).



TRIFLUOPERAZINA

Trifluoperazina es un antipsicótico perteneciente al grupo de las fenotiazinas (piperazinas)¹⁻⁵. Estudios sobre ratas utilizando dosis 600 veces la usual en humanos han registrado mayor incidencia de malformaciones y reducción del peso y del tamaño de la prole dependientes de la toxicidad materna^{3,6,7}. En ratones no se ha observado teratogenia con dosis hasta 50 mg/Kg/día administrada durante la organogénesis⁸.

Trifluoperazina atraviesa la placenta^{2,3}. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. Aunque hubo una comunicación inicial de 8 casos de anomalías congénitas relacionadas con la terapia con trifluoperazina, no pudo demostrarse adecuadamente². El seguimiento de 480 gestantes tratadas con trifluoperazina mostró un 1,1% de recién nacidos con malformaciones congénitas, comparado con un 1,5% en el grupo control. También se han descrito dos casos de focomelia de miembros y uno de anomalías cardíacas, no habiendo sin embargo asociación clara con el uso del medicamento². El uso en 700 embarazos no mostró incremento de defectos y tampoco se han comunicado en otras referencias, mencionándose en algún caso una incidencia de 1,7% no superior a la normal⁶.

En 42 casos expuestos durante el primer trimestre a trifluoperazina no se evidenció relación ninguna del fármaco con malformaciones, mortalidad perinatal, peso al nacimiento o índice de inteligencia de los niños². En otros 29 recién nacidos expuestos en el mismo periodo se observó 1 (3,4%) defecto mayor (1 esperado), correspondiente a una anomalía cardíaca (0,5 esperadas)². Una embarazada tratada durante 2-3 días alrededor del día 25 de gestación dio a luz un niño con reducción del brazo⁶.

En definitiva, aunque algunos casos se han relacionado con trifluoperazina, la evidencia global indica que el medicamento es seguro para la madre y el feto, así como algunas revisiones han concluido que las fenotiazinas no son teratógenas². A pesar de existir divergencias, la mayor parte de información considera que el uso ocasional y a bajas dosis de fenotiazinas resulta seguro para la madre y el feto³. El uso de flufenazina especialmente durante el primer trimestre (semanas 6-10) sólo se acepta en caso de no existir alternativas más seguras. En caso necesario se recomienda utilizar agentes de alta potencia, a la menor dosis y el menor tiempo posibles, suspendiendo el tratamiento al menos 5-10 días antes del parto^{3,9,10}.

Trifluoperazina está clasificada en la **categoría C** de riesgo fetal según la FDA y en la C de la ADEC (Australian Drug Evaluation Committee), que corresponde a medicamentos cuyo efecto farmacológico puede producir efectos adversos en el feto o el neonato sin causar malformaciones^{2,4}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale The Drug Complete Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1999.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5th Ed. Lippincott Williams-Wilkins. Baltimore, 1998.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2002.
4. Trifluoperazine. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 113. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (edition expires 09/02).
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.
6. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 7th ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore-London, 1992.
7. Physicians' Desk Reference. 56th Ed. Medical Economics Company. USA, 2002.
8. Rodríguez MD, Friman M. Teratogenic effect of trifluoperazine in rats and mice. Acta Biol Hung 1985;36:233-7. (abstract).
9. American Health-System Pharmacists Society. Drug Information. Bethesda, ASHP, 2002.
10. Antipsychotic therapy in pregnancy. Drug Consults. DRUGDEX[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 113. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (edition expires 09/02).



TUBERCULOSIS, TRATAMIENTO EN EL EMBARAZO

En un estudio de seguimiento en 33 gestantes con tuberculosis activa, en el que la mayor parte (62%) fueron tratadas con isoniazida, rifampicina y etambutol durante 9 meses no se relacionaron con efectos teratogénicos, considerándose una terapia relativamente segura. El 21% que recibió isoniazida, rifampicina y pirazinamida tampoco mostró anomalías congénitas respecto al grupo control, a pesar de la escasa información respecto al potencial teratogénico de pirazinamida¹.

Un estudio prospectivo evaluó 111 embarazos tratados con diversas pautas de isoniazida, rifampicina, pirazinamida o etambutol no observándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto a anomalías congénitas entre este grupo y el control².

En otro caso se inició la terapia antituberculosa en una embarazada a las 26 semanas de gestación, administrándole 600 mg de rifampicina, 300 mg de isoniazida y 700 mg de etambutol. Sin embargo tras 3 semanas de tratamiento no se obtuvo respuesta satisfactoria y la terapia fue cambiada (capreomicina, cicloserina, etc.). Se le propuso un aborto terapéutico por el potencial riesgo de la medicación sobre el feto, pero ella decidió continuar. A las 35 semanas nació un niño de 2.003 g completamente sano. Los autores concluyen que el clínico debe establecer el equilibrio entre el riesgo de la enfermedad para la madre y el niño y los posibles efectos adversos del tratamiento³.

Una revisión retrospectiva de 5 años en Londres mostró que 32 mujeres fueron diagnosticadas de tuberculosis y tratadas con terapia antituberculosa, no observándose efectos adversos ni en las madres ni en los recién nacidos⁴.

La tuberculosis no tratada posee un riesgo significativo para la madre y el feto. En general, los principales fármacos utilizados como primera línea no parecen estar asociados con malformaciones fetales, aunque no es posible descartar absolutamente el riesgo⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jana N, Vasishta K, Saha SC, Ghosh K. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 1999; 341:645-9.
2. Tripathy SN, Tripathy SN. Tuberculosis and pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80:247-53.
3. Klaus-Dieter KL, Lesnau MD, Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy. Case report and review of the literature. *Chest* 2003; 123:953-56.
4. Kothari A, Mahadevan N, Girling J. Tuberculosis and pregnancy – Results of a study in a high prevalence area in London. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126:48-55.
5. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf* 2001; 24:553-65.

• ISONIAZIDA

Antituberculoso bactericida sistémico derivado de la hidrazida. Atraviesa la barrera placentaria dando lugar a concentraciones séricas fetales que pueden sobrepasar las séricas maternas, pero en estudios de reproducción en mamíferos no se ha observado la producción de alteraciones congénitas. Sin embargo, se ha referido que la administración oral en ratas puede ejercer un efecto embriocida¹⁻⁶.

El Collaborative Perinatal Project, monitorizó 85 pacientes que recibían isoniazida durante el primer trimestre del embarazo. Se encontraron 10 niños malformados, lo que implica una incidencia casi el doble de lo esperado. En otro estudio englobando 11 recién nacidos expuestos a isoniazida durante el primer trimestre se observó 1 defecto mayor (9,1%, de 0,5 esperados) y un caso de polidactilia. Estos resultados no han sido confirmados por otros

estudios. Así, el análisis retrospectivo de 4.900 embarazos en los que se administró isoniazida, demostró porcentajes de malformaciones semejantes a la población control (0,7-2,3%). Igualmente, una revisión de 1980 no encontró relación entre isoniazida y alteraciones congénitas⁵⁻⁷.

Aunque no se ha demostrado concluyentemente la seguridad de su uso en el embarazo, el conjunto de la experiencia clínica justifica su utilización para el tratamiento y profilaxis de la tuberculosis en esta situación. Determinados autores incluso, lo consideran como el fármaco antituberculoso más seguro, en combinación con etambutol^{1,2,6,8}. De hecho, es más peligroso para el feto el desarrollo de la propia enfermedad que el tratamiento utilizado⁶. Se incluye en la **categoría C** en cuanto a riesgo teratogénico^{2,6,9}, aunque alguna fuente lo clasifica en la **B**¹⁰.

• RIFAMPICINA

En estudios realizados en ratones y ratas se ha observado un aumento de malformaciones congénitas (principalmente espina bífida y paladar hendido) cuando se administró rifampicina a dosis de 100-500 mg/Kg durante la gestación^{2,8}. El potencial teratogénico en roedores se ha descrito con dosis entre 15 y 25 veces la usual en humanos⁶. En cambio, en conejos no ha mostrado evidencia de teratogenia. Este fármaco es el que más discrepancia suscita entre los autores en cuanto al tratamiento de la tuberculosis en el embarazo, ya que atraviesa fácilmente la placenta y se ha asociado con teratogenia en animales, aunque no se ha confirmado clínicamente^{1,8,11}.

En un estudio con 204 embarazadas que llegaron a término se comunicaron 9 casos de malformaciones. Esta incidencia (4,4%) es mayor que el 1,8% detectado en niños expuestos a la tuberculosis, pero menor que la encontrada en aquellos cuyas madres estaban sometidas a otras terapias (6,5%). Las malformaciones encontradas fueron: anencefalia (1 caso) hidrocefalia (2 casos), malformaciones de los miembros (4 casos), defectos en tracto renal (1 caso) y dislocación congénita de cadera (1 caso)^{5,6}. Otra revisión sobre 442 gestantes tratadas con rifampicina no mostró riesgo incrementado de teratogenia, así como no se observó ninguna malformación congénita (1 esperada) en 20 recién nacidos expuestos a rifampicina durante el primer trimestre de gestación^{16,12}. Diversas revisiones acerca del tratamiento de la tuberculosis durante el embarazo, concluyen que rifampicina puede ser utilizada (junto con isoniazida y etambutol si es necesario), ya que no está demostrado que sea teratogénica, habiéndose utilizado durante el embarazo sin asociarse a daño fetal^{6,11,13}.

Este fármaco se clasifica en la **categoría C** en cuanto a riesgo fetal y los laboratorios fabricantes recomiendan su uso sólo cuando la indicación sea clara, y en ausencia de otra alternativa posible, sobre todo durante los tres primeros meses del embarazo^{1,3,4,11,13}. Como hemos mencionado, la tuberculosis no tratada presenta un mayor riesgo para la madre y el feto que el tratamiento de la enfermedad^{12,14,15}.

• PIRAZINAMIDA

No existen estudios epidemiológicos de anomalías congénitas en niños nacidos de madres tratadas con pirazinamida durante su embarazo. Tampoco se han publicado estudios de teratogenia en animales^{1,2,5,6,16}. Se ha comunicado un caso que describe el uso de pirazinamida en una embarazada, tratada previamente con otros antituberculosos durante 5 meses antes de la adición de pirazinamida a las 26 semanas de gestación en el que no se observó ninguna toxicidad fetal⁶. El fármaco se encuentra clasificado en la **categoría C** de la FDA⁶.

La ausencia de información sobre el uso de pirazinamida durante la gestación hace no recomendable el uso rutinario durante el embarazo¹⁷. Aunque la American Thoracic Society considera que los datos de teratogenia son insuficientes para recomendar el uso de pirazinamida rutinariamente durante la gestación, otros, incluyendo el comité de la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease y la British Thoracic Society, no proscriben su uso en las pacientes embarazadas⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dukas MNG. Meyler's Side Effects of Drugs. 13 ed. Elsevier, Amsterdam, 1996.
2. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information. Bethesda, 2006.
3. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI 2004. Thomson Micromedex, 2004.
4. Safety of antimicrobial drugs in pregnancy. Medical Letter, 1985; 27 (700): 93-96.
5. Martindale, The Complete Drug Reference. 34th Ed. The Pharmaceutical Press. London 2005.
6. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7^ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
7. Hays DP. Teratogenesis: a review of the basic principles with a discussion of selected agent: part i. D.I.C.P. 1981; 15: 444-58.
8. Antitubercular Drugs-Teratogenicity. Drug Consults. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).
9. Isoniazid. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed Einsa. Madrid 1991.
11. Wise R. Prescribing in pregnancy: antibiotics. Br Med J 1987; 294:42-46.
12. Snider E, Layde PM, Johnson MW. Treatment of tuberculosis during pregnancy. Am Rev Respir Dis, 1980; 122: 65-79.
13. Rifampin. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Vol. 128. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 06/06).
14. Good JT, Iseman MD, Davidson PT et al. Tuberculosis in association with pregnancy. Am J Obstet Gyneco, 1981; 140: 492-8.
15. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Company. USA, 2005.
16. Koda-Kimble MA, Young LL Y, Kradjan WA et al. Applied Therapeutics. The clinical use of drugs. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, Pennsylvania, 2005.
17. Anon. Drugs for tuberculosis. Med Lett, 1986; 28: 6-8.



VACUNA ANTIHEPATITIS A

Vacuna constituida por virus de la hepatitis A cultivados en células diploides humanas, inactivados con formaldehído y adsorbidos en hidróxido de aluminio. Como hemos mencionado, no deben utilizarse las vacunas que contienen virus vivos atenuados, aunque en los casos en que se administraron de forma accidental (no teniendo conocimiento del embarazo), no han demostrado efectos teratogénos¹.

Aunque no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en esta población, no se espera que produzca daños en el feto, por lo que no está contraindicada durante el embarazo, recomendándose incluso su administración en caso de viajeros con riesgo de contraer la enfermedad²⁻⁶.

La vacuna antihepatitis A se encuentra clasificada en la **categoría C** de riesgo fetal⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Medicina Preventiva, salud pública e higiene. Grupo de trabajo de vacunación en el adulto. Guía de vacunación en el adulto. Gráficas Laga. Madrid, 1995.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Nuevas monografías. 14th USP DI. 2^a edición en español. Madrid, 1997.
3. Pergament E, Ormond K, DeMarco K. Travel and pregnancy. RISK Newsletter 1998; 6(3).
URL: <http://www.fetal-exposure.nwu.edu/TRAVEL.html>.
4. American Society of Hospital Pharmacy. AHFS Drug Information. USA 2000.
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Madrid, 1991.
6. Hepatitis A Vaccine. Drug Evaluation Monographs. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System (R). Micromedex Inc. Vol. 102. Englewood, Colorado (ed. exp. 12/99).
7. Briggs GG; Freeman RK; Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 4^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1994.



VACUNA FIEBRE AMARILLA

La vacuna está constituida por virus vivos atenuados, de modo que en general no suele recomendarse el uso de este tipo de vacunas durante el embarazo^{1,2}. El riesgo de causar anomalías congénitas es desconocido³. Se ha utilizado en mujeres embarazadas sin observarse efectos adversos en el neonato, pero existe la posibilidad de causar infección fetal⁴. Durante un brote de fiebre amarilla en Nigeria los años 1986-87 fueron vacunadas un cierto número de gestantes (en el abstract no se especifica) que se encontraban en distintos periodos del embarazo. El seguimiento durante 3-4 años de dichas mujeres y sus respectivos recién nacidos no mostró ningún tipo de anomalía que pudiese atribuirse a la vacuna, sugiriendo los autores que no está contraindicada sobre todo en caso de epidemia de esta enfermedad⁵. En otro estudio se detectó 1 caso de infección congénita tras la administración de la vacuna de la fiebre amarilla a 41 gestantes. El neonato afectado nació a término sin malformaciones. A pesar de quedar establecido el riesgo de infección transplacentaria no pudo determinarse su incidencia y los autores aconsejan evitar la vacunación⁶.

En el caso de 58 gestantes que utilizaron la vacuna al principio del embarazo se produjeron 5 abortos voluntarios, 7 abortos espontáneos y 46 nacimientos, de los cuáles 3 presentaron anomalías menores y 2 malformaciones mayores (estenosis ureteral, trifalangismo en el dedo gordo del pie). No se pudo concluir la existencia de riesgo incrementado⁷.

Debido al riesgo teórico que supone para el feto el uso de vacunas con virus atenuados, es aconsejable no administrar éstas en mujeres embarazadas o evitar el mismo en los 3 meses siguientes a la vacunación, salvo que la exposición al virus sea inevitable^{8,9}.

Diversos organismos (ACIP, AAP, CDC) establecen que si es imprescindible el desplazamiento a zonas de riesgo y dadas las graves consecuencias de la propia enfermedad (infección grave que cursa con una alta morbimortalidad), el beneficio que se obtiene con la vacunación supera el potencial riesgo para el feto, aconsejando administrarla preferiblemente durante el segundo o tercer trimestres para minimizar sus posibles efectos teratógenos^{2,3,10,11}.

La vacuna de la fiebre amarilla se encuentra clasificada en la **categoría D** de riesgo fetal según la FDA^{3,8,12}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 1998.
2. Sociedad Española de Medicina Preventiva, salud pública e higiene. Grupo de trabajo de vacunación en el adulto. Guía de vacunación en el adulto. Gráficas Laga. Madrid, 1995.
3. Briggs GG; Freeman RK; Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 4ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1994.
4. Martindale, The Complete Drug Reference. 32th Ed. The Pharmaceutical Press. London, 1999.
5. Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87:337-9. (abstract medline)
6. Tsai TF, Paul R, Lynberg MC et al. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *J Infect Dis* 1993; 168:1520-3.
7. Robert E, Vial T, Schaefer C, Arnon J, Reuvers M. Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy. *Vaccine* 1999; 17:283-5.
8. Yellow fever vaccine. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX(R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol.106. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (edition expires 12/2000).
9. Anon. Advice for travellers. *Med Lett Drugs Ther* 1996; 38:17-20.
10. American Society of Hospital Pharmacy. AHFS Drug information. USA 2000.
11. Wolfe MS. Protección de los viajeros (Vacunación durante el embarazo). Sección F. Parte IV Problemas especiales. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Tomo 2. 4th ed. Editorial Médica Panamericana, Madrid, 1997.
12. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Madrid, 1991.



VACUNA FIEBRE TIFOIDEA

La vacuna parenteral de la fiebre tifoidea está compuesta por polisacáridos capsulares de *Salmonella typhi* por lo que, en principio, no se encuentra expresamente contraindicada durante el embarazo^{1,2}.

No existen datos específicos sobre el uso de esta vacuna durante la gestación así como tampoco estudios de teratogenia en animales. Por lo tanto, es prudente evitar su utilización si no está claramente indicada: exposición al virus cercana y continua o desplazamiento a zonas endémicas³⁻⁷.

También se recomienda si resulta imprescindible su administración, retrasarla hasta el segundo o tercer trimestre de gestación para reducir el riesgo de posibles anomalías congénitas^{1,7}.

Está catalogada con un **factor C** de riesgo fetal^{3,4,7,8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pergament E, Ormond K, DeMarco K. Travel and pregnancy. RISK Newsletter 1998; 6(3).
URL: <http://www.fetal-exposure.nwu.edu/TRAVEL.html>.
2. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 1998.
3. Briggs GG; Freeman RK; Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 4ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1994.
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. Nuevas monografías. 14th USP DI. 2ª edición en español. Madrid, 1997.
5. American Society of Hospital Pharmacy. AHFS Drug information. USA 2000.
6. Sociedad Española de Medicina Preventiva, salud pública e higiene. Grupo de trabajo de vacunación en el adulto. Guía de vacunación en el adulto. Gráficas Laga. Madrid, 1995.
7. Typhoid vaccine. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX(R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 106. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (edition expires 12/2000).
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Madrid, 1991.

VENLAFAXINA

Venlafaxina es un antidepresivo heterocíclico derivado de feniletilamina no relacionado químicamente con el resto del grupo; es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina^{2,4, 10,11}. En estudios preclínicos en ratas y conejos no se ha evidenciado anomalías congénitas utilizando dosis de hasta 11 (80 mg/Kg/día) ó 12 (90 mg/Kg/día) veces superiores, respectivamente, a la máxima diaria recomendada en humanos^{2,5,6}. Tras la exposición continuada durante toda la gestación, sí se ha observado (asociado a dosis 10 veces superiores) retraso en el crecimiento y muertes de las crías en los primeros 5 días de lactación cuya causa es desconocida^{2,5, 6,12}.

No se han realizado estudios controlados en humanos. Sin embargo, en los ensayos clínicos en fase II y III se obtuvo la experiencia de su administración en 10 embarazadas³. La exposición fetal a venlafaxina tuvo lugar entre los 10 y 60 primeros días de la gestación. Se evaluaron 4 de los recién nacidos observándose índices de Apgar normales. Basándose en estos resultados, el fabricante y la FDA concluyeron que, en general, la exposición a venlafaxina durante el primer trimestre de gestación no está asociada a efectos adversos sobre el feto o el embarazo³.

En otro estudio de 150 mujeres expuestas a venlafaxina durante el embarazo hubo 18 abortos espontáneos y 7 abortos terapéuticos. Dos recién nacidos presentaron anomalías congénitas mayores no especificadas. No hubo diferencias significativas frente a los dos grupos utilizados como control (n=150 de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y n=150 de fármacos no teratogénicos). Estos resultados sugieren que el uso de venlafaxina durante el embarazo no aumenta la proporción de malformaciones mayores sobre la proporción basal de 1-3%^{7,12}.

Otro estudio recoge los casos de 590 embarazadas expuestas a fármacos durante el embarazo. De estas, 21 utilizaron un antidepresivo de nueva generación: 10 mujeres utilizaron venlafaxina, una venlafaxina y mirtazapina en combinación, 8 mirtazapina sola o con otros fármacos y dos nefadozona. De los 21 casos, 17 (80,9%) tuvieron recién nacidos sanos, 3 (14,3%) decidieron terminar con el embarazo, y uno (4,8%), expuesta a mirtazapina, alprazolam, diazepam y trifluoperazina, tuvo un aborto espontáneo. No hubo anomalías congénitas ni problemas de desarrollo en los bebés durante un seguimiento de 12 meses⁸.

Se ha descrito un caso de síndrome de abstinencia en un neonato (varón) tras la exposición materna a venlafaxina durante el embarazo. Los síntomas fueron insomnio, hipertonia, nerviosismo, irritabilidad y pérdida del apetito. El diagnóstico se confirmó por una mejora temporal del niño tras la administración de una dosis baja (1 mg) de venlafaxina. Los síntomas desaparecieron gradual y espontáneamente, cesando a los 8 días. La publicación concluye afirmando que la exposición a venlafaxina y otros antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina en madres gestantes durante el tercer trimestre del embarazo comporta un riesgo de síndrome de abstinencia en el neonato⁹.

Aunque venlafaxina no parece causar malformaciones estructurales, su uso en el tercer trimestre puede dar lugar a toxicidad en el neonato. Se ha clasificado en la **categoría C**, reservándose su uso para casos en que el beneficio clínico supere el potencial riesgo para el feto^{2,3, 4, 12}.



VITAMINA A

La vitamina A o retinol es un nutriente esencial liposoluble presente en gran variedad de alimentos. La vitamina es esencial para el correcto mantenimiento del tejido epitelial, el desarrollo óseo, reproductivo y de la visión¹⁻⁵.

El efecto teratogéno de la vitamina A se conoce bien y tanto su déficit como su exceso dan lugar a anomalías congénitas¹⁻⁷.

El síndrome del ácido retinoico por ingesta de altas dosis de vitamina A en animales se caracteriza por malformaciones del sistema nervioso central, craneofaciales, cardiovasculares y del timo². En humanos se han observado anomalías similares en mujeres que reciben tratamiento con ácido retinoico y quedan embarazadas^{2,5}.

Por otra parte, el déficit de vitamina A ha demostrado ser perjudicial para la descendencia en ratas, provocando fallos en el desarrollo pulmonar con consecuencias letales¹⁻⁷. De forma similar, se ha observado incidencia de distres respiratorio en prematuros cuyos niveles de vitamina A al nacer eran deficientes²⁻⁵.

A pesar de que la dosis mínima teratogéna aún no haya sido definida, se considera que dosis de 25.000 UI /día o superiores en forma de retinol o ésteres de retinil, son potencialmente teratogénas y se recomienda su interrupción en mujeres gestantes o con intención de quedar embarazadas cuando las dosis diarias de vitamina A excedan las recomendadas por la RDA (8.000 UI).

La vitamina está clasificada dentro de la **categoría A**¹⁻⁷ de la FDA y en la **categoría X**¹⁻⁹ cuando la dosis diaria supera las 8.000 UI⁵. Se considera que los aportes medios de vitamina en una dieta equilibrada son de aproximadamente entre 7.000 y 8.000 UI, debiéndose considerar antes de ingerir suplementos.

Por el contrario, el consumo de beta-caroteno (precursor de la vitamina A) no ha sido asociado a toxicidad animal ni humana⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo Oficial de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Ed 2005.
2. Vitamin A. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Vol. 127. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 03/06).
3. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th Ed. The Pharmaceutical Press. Londres 2002.
4. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2005.
5. Briggs GG; Freeman RK; Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
6. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. 1991. Shepard. Catalog of teratogenic agents. 7th Ed. 1992.



VITAMINA B

Son seguras para el feto incluso a dosis superiores a las recomendadas por la RDA. Así, están considerados de **riesgo A** según la FDA, utilizándose habitualmente en las embarazadas para corregir los posibles déficits vitamínicos¹⁻³.

No obstante, la vitamina B12 (cianocobalamina) está clasificada como de **riesgo C** a dosis superiores a las recomendadas por la RDA¹.

Ver también la ficha de "Piridoxina".

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 4ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1994.
2. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 111. Englewood, Colorado (ed. exp. 03/01). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2001.



VITAMINA C

Ácido ascórbico denominado también vitamina C es una vitamina hidrosoluble con gran poder antioxidante. Favorece la síntesis y el entrecruzamiento de las fibras de colágeno y en otros procesos como la síntesis de catecolaminas y carnitina, metabolismo de la tirosina, absorción intestinal de hierro y la conversión de ácido fólico en folínico¹.

El ácido ascórbico atraviesa la barrera placentaria por transporte activo, aunque a grandes dosis puede atravesarla por difusión pasiva^{1,2}.

Estudios en animales a varias dosis de vitamina C durante el embarazo llevaron a que altas dosis de esta vitamina puede producir síntomas y cambios histológicos compatibles con el escorbuto².

Sólo existe un caso publicado de exposición a altas dosis de vitamina C y otras vitaminas durante el embarazo y la aparición de una malformación fetal (anencefalia). En un estudio en humanos no aparecieron malformaciones fetales a dosis de 2.000 mg/día².

Ácido ascórbico es una vitamina de vital importancia para la madre durante el embarazo y para el desarrollo del feto. Déficit de esta vitamina puede causar complicaciones fetales que incluso pueden llevar a malformaciones.

La vitamina C está clasificada en la **categoría A** de riesgo fetal^{1,2}, aunque a altas dosis está clasificada dentro de la **categoría C**^{2,3}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
2. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6^o Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
3. Ascorbic acid. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol. 122. Micromedex Inc. Englewood, Colorado. Exp (12/04).



VITAMINA D

La vitamina D y sus análogos son un grupo de nutrientes liposolubles esenciales cuya función en el organismo es aumentar los niveles plasmáticos de calcio y fósforo, necesarios para la correcta mineralización del hueso y mantener la homeostasis de la concentración plasmática de calcio¹⁻⁴.

Existen diferentes formas comerciales de la vitamina D disponibles en el mercado y, aunque difieren en su potencia, todas ellas tienen el mismo resultado en la madre y el feto¹. Se sabe que la vitamina D a dosis muy elevadas (4-15 veces las recomendadas en humanos) es teratogénica en animales, pero no existe evidencia en humanos^{1,5}. Se desconoce si todos los análogos pasan a través de la placenta, sin embargo se ha confirmado con calcifediol y calcitriol cuya transferencia es muy lenta debido, posiblemente a su unión a la proteína transportadora de vitamina D₃¹.

La vitamina D ha sido utilizada a altas dosis para el tratamiento de hipoparatiroidismo materno durante la gestación; 15 madres fueron tratadas con dosis superiores a los 107.000 UI diarias a lo largo del embarazo no observándose malformaciones congénitas en los 27 neonatos ni en su seguimiento posterior hasta los 16 años. En otro caso, se necesitaron dosis de hasta 3 mcg/día durante la segunda mitad del embarazo; el niño nació sano^{1,6}.

Por otra parte, un déficit severo de vitamina D durante el embarazo podría dar lugar a osteomalacia y, por lo tanto, a un aumento en el riesgo de morbilidad en la madre (pérdida de peso y deformidad pélvica) y en el feto (disminución del crecimiento, esmalte dental defectuoso e hipocalcemia neonatal)^{1,2}. Dosis superiores a las recomendadas pueden producir una hipercalcemia en la madre que da lugar a un síndrome de estenosis aórtica supraauricular, retinopatía y retraso mental en el niño y neonato^{1,2}.

Algunos organismos internacionales aconsejan administrar suplementos de 400 UI/día para cubrir las necesidades del feto, pero la fuente principal de esta vitamina es la luz solar por lo que, con una exposición regular al sol, se pueden aportar cantidades suficientes¹⁻⁴.

La **vitamina D** se encuentra clasificado en la categoría A¹⁻⁶ por la FDA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*, 7ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. Madrid, 2005.
3. Martindale, *The Complete Drug Reference*. 32ª Ed. The Pharmaceutical Press. London 2003.
4. *Physician's Desk Reference*. 56ª Ed. Medical Economics Data. EEUU 2005.
5. Ergocalciferol. *Drug Evaluation Monographs*. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Vol. 127. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 03/06).
6. Calcitriol. *Drug Evaluation Monographs*. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Vol. 127. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 03/06).



ZOLMITRIPTAN

Antimigrañoso, estructuralmente similar a la serotonina, su mecanismo de acción no está claramente establecido. Las teorías actuales sugieren que el dolor en el ataque de migraña estaría producido por la vasodilatación de los vasos craneales y/o la liberación de neuropéptidos en las terminaciones nerviosas del sistema del trigémino. El zolmitriptan actuaría por estimulación selectiva de los receptores 5HT_{1B} y 5HT_{1D}, que produce una constricción de los vasos sanguíneos craneales e inhibición de la liberación de neuropéptidos¹⁻³.

Estudios realizados en ratas y conejos utilizando dosis superiores a las terapéuticas humanas han registrado embrioletalidad y anomalías fetales^{1,4}. Cuando a las ratas embarazadas se les administró zolmitriptan oral durante el periodo de organogénesis a dosis de 100, 400 y 1.200 mg/kg/día hubo un incremento en embrioletalidad relacionado con la dosis, el cual llegó a ser estadísticamente significativo a altas dosis. La exposición plasmática materna a estas dosis fueron aproximadamente 280, 1.100 y 5.000 veces la exposición en humanos que reciben la máxima dosis recomendada de 10 mg. En un estudio similar en conejos la embrioletalidad aumentó a dosis entre 10 y 30 mg/kg (de 11 a 42 veces la exposición en humanos que reciben 10 mg/día) y se registraron malformaciones fetales (alteraciones en las costillas y esternón) en la de 30 mg/kg/día. La dosis de 3 mg/kg/día equivalente a la de 10 mg en humanos no tuvo ningún efecto^{2,3}.

Tiene asignado el factor de **riesgo C** según la FDA. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas^{1,3} y solo se recomienda su uso si los beneficios justifican el riesgo potencial para el feto⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 2004.
2. Zolmitriptan. Drug information for the Health Care Professional. USP DI. Vol. I. Thomson Micromedex, 2004.
3. Physicians' Desk Reference. 57 Ed. Medical Economics Company. USA, 2003.
4. Zolmitriptan. Drug Evaluation Monographs. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Drug Information. Thomson MICROMEDEX. Vol. 122. Micromedex Inc. Greenwood Village, Colorado (edition expires 12/2004).



ZOLPIDEM

Zolpidem es un hipnótico y sedante no benzodiacepínico del grupo de las imidazopiridinas. Presenta una leve actividad ansiolítica, miorelajante y anticonvulsivante¹. No se ha estudiado el zolpidem en mujeres embarazadas²⁻⁴.

No se advirtió clara teratogenicidad en estudios realizados en ratas y conejos. Las ratas a las que se administraron 20 y 100 mg/Kg de zolpidem base (de 25 a 125 veces la dosis máxima recomendada en humano en mg/m²) mostraron letargo materno y ataxia, así como una tendencia relacionada con la dosis hacia una osificación incompleta de los huesos del cráneo fetal, lo que se cree es consecuencia de una maduración retardada. En conejos se observó sedación materna y descenso en la ganancia de peso (dosis dependientes) con todas las dosis testadas. Los conejos a los que se administraron 16 mg/Kg de zolpidem base (28 veces la dosis recomendada en humanos en mg/m²), mostraron un aumento en la pérdida fetal postimplantación y una intraosificación del esternebra fetal. Se cree que estos efectos son consecuencia de una disminución en la ganancia de peso de la madre²⁻⁴. Las dosis a las que no se produce toxicidad materna o fetal de zolpidem fueron, en ratas y conejos de 7 veces la dosis máxima en humanos^{2,3}. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, únicamente se recomienda su uso durante la gestación cuando se considere estrictamente necesario^{2,5}.

En 1998 se realizó un estudio de cohorte en Londres a madres que habían sido expuestas a nuevos medicamentos comercializados. Dieciocho mujeres estuvieron expuestas a zolpidem durante el primer trimestre de gestación, produciéndose dos abortos espontáneos, seis interrupciones voluntaria de embarazo y once nacimientos normales con niños sanos⁶.

Zolpidem está clasificado con la **categoría B** de riesgo fetal^{3,7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martindale, The Complete Drug Reference. 34^ª Ed. The Royal Pharmaceutical Society. London 2005.
2. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2006.
3. Physicians' Desk Reference. 59th Ed. Medical Economics Data. EEUU, 2005.
4. Drug information for the Health Care Professional. USP DI. Vol. I. Thomson Micromedex, 2004.
5. Zolpidem. Drug Evaluation Monographs. Micromedex Inc Vol. 127, Englewood, Colorado (ed. exp 03/06).
6. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7^ª Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2005.
7. Zolpidem. Drugs in pregnancy and breastfeeding. URL: <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>



ZOPICLONA

Zopiclona es un hipnótico y sedante del grupo de las ciclopirrolonas. Presenta además una leve actividad ansiolítica, miorelajante y anticonvulsivante¹.

Los estudios en animales no han registrado efectos embriotóxicos o teratógenos^{1,2}. Se ha publicado un estudio en el que ratas gestantes fueron expuestas a zopiclona entre los días 7 y 17 de embarazo con 250 mg/Kg y no se describió ningún tipo de efecto adverso a nivel fetal³. Cuando se administró durante el período perinatal disminuyó el número de fetos supervivientes. Cuando el fármaco se administró en monos a dosis diaria de 8 mg entre los días 23 y 36, se obtuvo como resultado 4 fetos sanos y un aborto³.

En clínica no se ha descrito ningún caso de malformaciones ni toxicidad. Sin embargo el seguimiento de gestantes expuestas al fármaco es insuficiente para descartar totalmente el riesgo¹. Sólo se ha encontrado un estudio que compara los resultados obtenidos tras la exposición a zopiclona de gestantes durante el primer trimestre frente a fármacos no teratógenos⁴. Para ello se realizó un seguimiento prospectivo de 40 gestantes expuestas a zopiclona durante el primer trimestre de embarazo. Los resultados destacan que no hay un incremento en el porcentaje de malformaciones (0-31[0%]) con zopiclona frente a (1-37 [2,7%]) los fármacos control no teratógenos ($p=1$). Como conclusión, el estudio sugiere que aunque la muestra es pequeña, zopiclona no parece aumentar el riesgo teratógeno durante la embriogénesis, aunque son necesarios más estudios para establecer su seguridad en el embarazo.

Cuando se administra zopiclona en una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, pueden aparecer efectos en el neonato como hipotermia, hipotonía, y depresión respiratoria moderada^{5,6}. Los niños nacidos de madres que toman zopiclona durante el último período del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenar un síndrome de abstinencia en el período postnatal^{5,6}.

El Comité de Evaluación de fármacos australiano (ADEC) ha clasificado zopiclona como **categoría C²** de riesgo teratógeno, por lo que su administración sólo debe considerarse si el beneficio esperado justifica el potencial riesgo para el feto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2003.
2. Zopiclona. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex (R) System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Micromedex Inc. Vol. 121. Greenwood Village, Colorado (ed. exp. 09/04).
3. Thomas H, Shepard MD. Teratogenic agents. Bethesda. 7th ed, 1992: 2242.
4. Diav-Cintrin O, Okotore B, Lucarelli K, Koren G. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to zopiclone: a prospective controlled cohort study. American Journal of Perinatology, 1999; 16(4):157-60.
5. Dictionnaire Vidal. Editions du Vidal. Paris 1997.
6. Zopiclona. Monografía del producto. Última revisión: mayo 2002.
7. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 6^a Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 2002.
8. American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Drug Information. Bethesda, 2004.
9. Martindale, The Complete Drug Reference. 33th Ed. The Royal Pharmaceutical Society. Londres 2002.
10. Theis JGW, Koren G. Maternal and fetal clinical pharmacology. In: Speight TM, Holford NHG. Avery's Drug Treatment. Chap. 2. 4th ed. Adis International. Auckland, 1997
11. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. Ed. Einsa. Madrid, 1991.

LISTADO DE PRINCIPIOS ACTIVOS CON SU FACTOR DE RIESGO SEGÚN LA FDA

AAS / CLORFENAMINA	C	ATROPINA	C
AC. RETINOICO TOPICO	C	AUROTIOMALATO SODICO	C
ACAMPROSATO	B	AZATADINA	B / C
ACEBUTALOL	B	AZATIOPRINA	D
ACECLOFENACO	B	AZITROMICINA	B
ACENOCUMAROL	D	BALSAMO DE TOLU	N
ACETAZOLAMIDA	C	BECLOMETASONA	C
ACETILCISTEINA	B	BELLADONA, ALCALOIDES	C
ACETILSALICILATO LISINA	C	BENAZEPRILO	C / D
ACETILSALICILICO, ACIDO	C	BENFOTIAMINA	A
ACETOHIROXAMICO, ACIDO	X	BENTAZEPAM	D
ACICLOVIR	C	BENZILPENICILINA	B
ÁCIDO ASCORBICO	A	BETAHISTINA	N
ÁCIDO CROMOGLICICO	B	BETAMETASONA	C
ÁCIDO LISERGICO	C	BIPERIDENO	C
ÁCIDO RETINOICO	N	BISACODILO	C
ÁCIDO SALICILICO	C	BISOPROLOL	C
ÁCIDO URSODESOXICOLICO	B	BLEOMICINA	D
ÁCIDO VALPROICO	D	BROMHEXINA	N
ADEMETIONINA	N	BROMOCRIPTINA	C
ADENOSIL-N-METIONINA	N	BROMURO POTASICO	D
ADRIAMICINA	D	BROTIZOLAM	D
ALGESTONA	X	BUCLIZINA	C
ALOPURINOL	C	BUDESONIDO	C
ALPRAZOLAM	D	BUPIVACAINA	C
AMBROXOL	A	BUTALBITAL	C
AMILORIDA	B	BUTILESCOPOLAMINA	C
AMINOFILINA	C	CABERGOLINA	B
AMIODARONA	C	CAFEDRINA	N
AMITRIPTILINA	D	CAFEINA	B
AMLODIPINO	C	CALCIO	A
AMOXICILINA	B	CALCITONINA	B
AMOXICILINA/CLAVULANICO	B	CALCITONINA DE SALMON	B
AMPICILINA	B	CALCITRIOL	A
ANFEPRAMONA	B	CAPTOPRILLO	D
ANTIISTAMINICOS	B	CARBAMAZEPINA	C / D
ARGININA ASPARTATO	B	CARBIMAZOL	D
ARIPIPAZOL	C	CARBONATO DE LITIO	D
ASCORBICO ACIDO	A	CARISOPRODOL	C / D
ASPARTATO MAGNESICO	B	CARNITINA	B
ASPARTATO POTASICO	A	CASCARA SAGRADA	C
ASTEMIZOL	C	CEFACTOR	B
ATENOLOL	C / D	CEFALOSPORINAS	B
ATORVASTATINA	X	CEFIXIMA	B

CEFONICID	B	CRATAEGUS, PASSIFLORA	N
CEFPODOXIMA-PROXETILO	B	CRATALGUS MONOGYNA	N
CEFRADINA	B	DACARBAZINA	C
CEFUROXIMA	B	DEANOL PIROGLUTAMATO	C
CEFUROXIMA AXETILO	B	DEETINILESTRADIOL	X
CELIPROLOL	B	DEMECLOCICLINA	D
CELULOSA VEGETAL	N	DESMOPRESINA	B
CERIVASTATINA	X	DESOGESTREL	X
CETIRIZINA	B / C	DEXBROMFENIRAMINA	C
CIANOCOBALAMINA	A / B	DEXKETOPROFENO	B
CICLOBENZAPRINA	B	DEXPANTENOL	A
CICLOFOSFAMIDA	D	DEXTROMETORFANO	C
CICLOSPORINA	C	DIAZEPAM	D
CIMETIDINA	B	DICICLOVERINA	B
CINITAPRIDA	B / C	DICLOFENACO	B
CIPROFLOXACINO	C	DICLOVERINA	B
CIPROTERONA	X	DIDROGESTERONA	X
CISAPRIDA	C	DIFENHIDRAMINA	B
CITALOPRAM	B / C	DIHIDROERGOTAMINA	X
CITICOLINA	N	DIHIDROESTREPTOMICINA	X
CLARITROMICINA	C	DILTIAZEM	C
CLAVULÁNICO, ÁCIDO	B	DIMENHIDRINATO	B
CLEMASTINA	C	DIMETICONA	C
CLINDAMICINA	B	DIPIRIDAMOL	B
CLOBAZAM	D	DIPROFILINA	C
CLOBENZOREZ	C	DIPROPILACETAMIDA	D
CLOFENAMINA	B	DISULFIRAM	C
CLOMETIAZOL	A	DOCUSATO SODICO	C
CLOMIPRAMINA	D	DOMPERIDONA	N
CLONAZEPAM	C	DOXAZOSINA	C
CLOPERASTINA	N	DOXICICLINA	D
CLORAZEPATO DIPOTÁSICO	D	DOXORRUBICINA	D
CLORDIAZEPOXIDO	D	DROXICAM	N
CLORFENIRAMINA	B	DULOXETINA	C
CLORMIPRAMINA	D	EBASTINA	N
CLOROQUINA	C	ENALAPRILLO	C
CLORPROMACINA	C	ENOXAPARINA	B
CLORTALIDONA	D	ENZIMAS DIGESTIVAS	C
CLORURO POTASICO	A	ERGOTAMINA	D
CLOTIAZEPAM	D	ERITROMICINA	B / C
CLOTRIMAZOL OVULOS	B	ESPECTINOMICINA	B
CLOZAPINA	B	ESPIRAMICINA	B
COCAINA	C / X	ESPIRONOLACTONA	D
COCARBOXILASA	A / B	ESTRADIOL	X
CODEINA	C / D	ESTREPTODORNASA	N
COLCHICINA	C	ESTREPTOQUINASA	C
COLECALCIFEROL	A	ESTRONA	X
COLESTIRAMINA	B	ETAMBUTOL	B
CORTISONA	D	ETANOL	D

ETILEFRINA	C	GUIFENESINA	C
ETINILESTRADIOL	X	HALAZEPAM	D
ETRETINATO	X	HASCHIS	C
FAMOTIDINA	B	HEMATOPORFIRINA	N
FELODIPINA	C	HEPTAMINOL CLORHIDRATO	C
FENFLURAMINA	C	HEROINA	D
FENILEFRINA	C	HIDROCLOROTIAZIDA	D
FENILPROPANOLAMINA	C	HIDROCORTISONA	C
FENITOINA	D	HIDROXICINA	C
FENOBARBITAL	D	HIDROXICOBALAMINA	A
FENOLFTALEINA	C	HIDROXIPIROGESTERONA	D
FENOTEROL	B	HIDROXIUREA	D
FENOXIBENZAMIDA	C	HIDROXIZINA	C
FENPROPorex	C / D	HIDROXOCOBALAMINA	A
FENTANILO	B	HIPOTALAMO	N
FERRITINA	N	HYPERICUM / HIPERICO	N
FLECAINIDA	C	IBUPROFENO	B
FLUCONAZOL	C	IMIPRAMINA	D
FLUFENAZINA	C	INDAPAMIDA	B
FLUNARIZINA	C	INDOMETACINA	C
FLUNITRAZEPAM	D	INFLIXIMAB	C / B
FLUORESCEINA SODICA	N	INTERFERON ALFA-2A	C
FLUOROURACILO	D	INTERFERON BETA	C
FLUOXETINA	B	IPRATROPIO BROMURO	B / C
FLUPENTIXOL	C / D	ISONIAZIDA	C / B
FLUPREDNISOLONA	N	ISOSORBIDA	C
FLURAZEPAM	D	ISOTRETINOINA	X
FLURBIPROFENO	B	ITRACONAZOL	C
FLUTAMIDA	D	KETAZOLAM	D
FLUTICASONA	C	KETOCONAZOL	C
FLUVOXAMINA	C	KETOROLACO	C
FOENICULUM VULGARE	N	KETOTIFENO	N
FORMILSULFATAZOL	B	LABETALOL	C
FORMOTEROL	N	LACTITOL	C
FUCUS VESICULOSUS	N	LAMIVUDINA	C
FUMARIA	N	LAMOTRIGINA	C
FUROSEMIDA	C	LANSOPRAZOL	B / C
FUSIDICO, ACIDO	C	LEFLUNOMIDA	X
GABAPENTINA	C / D	LEUPRORELINA	X
GAMMAGLOBULINA ANTITETANICA	B	LEVODOPA/BENSERAZIDA	C
GANCICLOVIR	C	LEVODOPA/CARBIDOPA	C
GENTAMICINA	C	LEVOFOLINATO CALCICO	C
GESTODENO	X	LEVOGESTRENOL	X
GESTRINONA	X	LEVOMEPRIMAZINA	C
GLUCOSAMINA	N	LEVONORGESTREL	X
GLUTAMINA	N	LEVOTIROXINA	A
GONADORELINA	B	LIDOCAINA	B
GOSERELINA	X	LINESTRENOL	D / X
GUANETIDINA	C	LIOTIRONINA	A

LIPOGRASIL	C	NADOLOL	C
LISINOPRILLO	C	NALTREXONA	C
LITIO, CARBONATO	D	NAPROXENO	B
LOPERAMIDA	B	NARATRIPTAN	C
LOPRAZOLAM	D	NEOMICINA	C
LORATADINA	B	NICARDIPINO	C
LORAZEPAM	D	NICOTINAMIDA	A
LORMETAZEPAM	D	NIFEDIPINA	C
LOVASTATINA	X	NISTATINA	B
LSD	C	NITROGLICERINA	C
MAGNESIO	B	NORETISTERONA	X
MANITOL	C	NORFLOXACINA	C
MAPROTILINA	B	NORGESTREL	X
MARIHUANA	C	NORTRIPTILINA	D
MEBENDAZOL	C	NOSCAPINA	N
MECLOFENAMICO, ACIDO	B	NUTROF	A
MECOBALAMINA	A	OCTOTIAMINA	A
MEDAZEPAM	D	OFLOXACINA	C
MEDROGESTONA	X	OLANZAPINA	B / C
MEDROXIPROGESTERONA	D / X	OMEPRAZOL	C
MEFLOQUINA	C	ORÓTICO, ACIDO	N
MELITRACENO	D	OTILONIO BROMURO	C
MEPIRAMIDA	C	OXACEPAM	D
MEPROMAMATO	D	OXITETRACICLINA	D
MERCAPTOPURINA	D	PANCREAS	N
MESALAZINA	B	PANTOPRAZOL	C
MESTRANOL	X	PANTOTENATO CALCICO	A
METADONA	B	PARACETAMOL	B
METAMIZOL	N	PAROXETINA	B / C
METFORMINA	B	PASSIFLORA	N
METILANFETAMINA	C	PEMOLINA	B
METILDOPA	C	PENICILINA G BENZATINA	B
METILPREDNISOLONA	C	PENICILINA V	B
METIMAZOL	D	PENTOXIFILINA	C
METOCARBAMOL	C	PEPERAZINA	B
METOCLOPRAMIDA	B	PERCLOROETILENO	N
METOPROLOL	C	PERFENAZINA	C
METOTREXATE	D	PERGOLIDA MESILATO	B
METOXALENO	C	PERICIAZINA	C
METRONIDAZOL	B	PIMOZIDA	C
MIANSERINA	N	PINAZEPAM	D
MICOFENOLATO MOFETIL	N	PIPERAZINA	B
MIDAZOLAM	D	PIRAZINAMIDA	C
MINOCICLINA	D	PIRIDOSTIGMINA	C
MINOXIDILO	C	PIRIDOXAL	B
MIRTAZAPINA	C	PIRIDOXINA	B
MISOPROSTOL	X	PIRIMETAMINA	C
MIZOLASTINA	N	PIROXICAM	B
MONTELUKAST	B	POLYPODIUM LEUCOTOMAS	N

PRAMIPEXOL	C	TERBUTALINA	B
PREDNISOLONA	B	TERFENADINA	C
PREDNISONA	B	TETRACAINA	C
PREGABALINA	C	TETRAZEPAM	D
PRIMIDONA	D	TIAGABINA	C
PROCAÍNA	C	TIAMAZOL	D
PROGESTERONA	D / X	TIAMINA	A
PROGUANIL	N	TIANFENICOL	C
PROPIFENAZONA	C	TIAPRIDA	N
PROPILTIOURACILO	D	TIETILPERAZINA	C
PROPRANOLOL	C	TIMOLOL COLIRIO	C
PROTIRELINA	C	TINIDAZOL	B
PSEUDOEFEDRINA	B / C	TIORIDAZINA	C
QUAZEPAM	D	TIROGLOBULINA	A
QUETIAPINA	C	TIROIDES, EXTRACTO	A
QUIMOTRIPSINA	N	TOBRAMICINA	D
QUINAPRILLO	C	TOBRAMICINA OFTÁLMICA	B
QUININA	D	TOPIRAMATO	C
RANITIDINA	B	TORASEMIDA	B
REBOXETINA	N	TOXINA BOTULÍNICA	C
REPAGLINIDA	C	TOXOIDE TETÁNICO	C
RETINOL (VITAMINA A1)	X	TRAMADOL	C
RHAMNUS PURSHIANA	C	TRAZODONA	C
RIBOFLAVINA	A	TRIAAC	A
RIFAMPICINA	C	TRIAMCINOLONA ACETONIDO	C
RISPERIDONA	C	TRIAMTERENO	C
SALBUTAMOL	C	TRIFLUOPERAZINA	C
SALMETEROL	C	TRIMIPRAMINA	D
SAQUINAVIR	B	TRIPSINA	N
SERTRALINA	B / C	TRIPTORELINA	X
SIBUTRAMINA	C	UREA	C
SIMETICONA	C	VACUNA ANTICATARRAL	C
SIMVASTATINA	X	VACUNA ANTIHEPATITIS A+B	C
SUFADIAZINA	B	VACUNA FIEBRE AMARILLA	D
SULBUTIAMINA	A	VACUNA FIEBRE TIFOIDEA	C
SULFAMETOXAZOL	B / D	VACUNA HEPATITIS A	C
SULFAMETOXIPIRIDAZINA	B	VACUNA RUBEOLA	X
SULFAMIDAS	B	VALACICLOVIR	B
SULFASALAZINA	B	VALPROICO, ÁCIDO	D
SULPIRIDA	N	VALPROMIDA	D
SUMATRIPTAN	C	VENLAFAXINA	C
SUXAMETONIO	A	VERAPAMILO	C
TACROLIMUS	N	VINBLASTINA	D
TALIDOMIDA	X	VITAMINA A	A
TAMOXIFENO	D	VITAMINA D	A
TELMISARTAN	C	YOHIMBINA	N
TEODRENALINA	N	ZIDOVDINA	C
TEOFILINA	C	ZOLMITRIPTAN	C
TERAZOSINA	C	ZOLPIDEM	B
TERBINAFINA	B	ZUCLOPENTIXOL	C

ISBN 844824608-X



9 788448 246082