

Fármaco	ACARBOSE					
Grupo farmacológico	Antidiabético oral					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Menos del 2% de la dosis en el adulto es absorbida por el intestino, pero la absorción sistémica de sus metabolitos es mayor (alrededor del 34%). No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas a 9 veces superiores a las dosis utilizadas en el ser humano no demostró efectos teratogénicos y no teratogénicos. En conejos redujo la ganancia de peso en la madre y las altas concentraciones intestinales podrían ser responsables de un ligero aumento en las pérdidas fetales a dosis 10 veces superiores, aún así no demostró embriotoxicidad y no hubo evidencia de teratogenicidad a 32 veces más.

Un estudio no intervencionista sobre la prescripción de uno o más de 34 nuevos fármacos por parte de médicos de familia en Inglaterra, formó una cohorte de mujeres a quienes se interrogó a través de encuestas enviadas un mes aproximadamente luego del nacimiento estimado. En 831 (78%) gestaciones un nuevo fármaco fue prescripto durante el 1º trimestre, identificando 14 (2,5%) defectos congénitos de 557 nacimientos (10 gemelos). Además observaron 2 defectos congénitos en fetos que finalizaron el embarazo en abortos, pero no todos ellos fueron examinados. El fármaco fue expuesto en el 1º trimestre en 5 de ellas, 2 finalizaron en aborto espontáneo y las restantes en nacimientos normales (1 prematuro).

Se describió el uso precoz durante el embarazo en una mujer de 35 años con hipertensión arterial,

diabetes mellitus, hipercolesterolemia, epilepsia y obesidad mórbida. Fue tratada con espirolactona, atorvastatina, rosiglitazone, glicazida, acarbose, hidroclorotiazida, carbamazepina, amitriptilina, clordiazepoxido, entre otras hasta la semana 8 de gestación que se confirmó el embarazo, luego del cual se suspendieron todos estos fármacos fueron reemplazados por alfametildopa e insulina durante el tiempo restante. A la semana 36 se realizó cesárea naciendo una niña de 3.500 gr, Apgar 7-8 al minuto y al los cinco minutos de vida respectivamente, aparentemente sana hasta los 4 meses de vida.

En otro estudio que comparó el uso del fármaco con insulina en 91 gestantes mayores de 20 semanas, no se respetaron diferencias significativas en cuanto al curso de la gestación con énfasis en el peso y edad gestacional del recién nacido.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación no indican efectos peligrosos, directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

Los escasos estudios clínicos realizados en la mujer embarazada que han recibido el fármaco no indican aumento del riesgo de anomalías o de otros efectos adversos cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo. Aunque la posibilidad de riesgo fetal es muy remota, se debe utilizar con precaución durante el embarazo.

Bibliografía

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2006. *Diabetes Care* 2006;29:S4-S42.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005; 4-5.
- De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-Lowering Agents in the Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews* 2003;24:633-67.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;20.
- Sönmez AS, Yasar L, Savan K, et al. Comparison of the effects of acarbose and metformin use on ovulation rates in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2005;20:175-9.
- Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:882-9.
- Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, et al. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. *Reprod Toxicol* 2004;18:619-21.

Fármaco		ACETOHEXAMIDA				
Grupo farmacológico		Hipoglucemiante oral (sulfonilureas)				
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Atraviesa la placenta humana próximo al término de la gestación.

Los antidiabéticos orales en general son teratógenos en el animal de experimentación.

En un informe en que la madre fue tratada con 1 g/día a lo largo del embarazo, los niveles del fármaco en la sangre del nacido a las 10 horas del nacimiento, fueron de 4,4 mg/dl por lo que se presume que cuando se administra cerca del término del embarazo puede persistir en la sangre del neonato durante varios días después del nacimiento.

Su uso en el 3º trimestre se asoció con hipoglucemia sintomática en el nacido debido a hiperinsulinemia.

No existen estudios adecuados en el ser humano.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;14-15. • Coetzee EJ, Jackson WPU. Orla hypoglycemic agents in treatment of gestational diabetes. En: Jonanovic L, Petersens F, eds: Controversies in Diabetes and Pregnancy. Springer: New York, 1988:57-76. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kemball ML, McIver C, Milnar RD, et al. Neonatal hypoglycaemia in infants of diabetic mothers given sulphonylurea drugs in pregnancy. Arch Dis Child 1970;45:696-701.

efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Si se utiliza el fármaco durante el embarazo o la mujer inicia la gestación cuando está bajo tratamiento con ese fármaco se debe informar de los potenciales peligros para el feto.

Si una mujer diabética tratada con el fármaco planifica un embarazo debe interrumpir el tratamiento con antidiabéticos orales antes de iniciar la gestación y utilizar otras medidas para controlar el estado diabético.

Cuando el fármaco se utiliza durante el embarazo se recomienda interrumpir su administración 48 horas antes del parto para evitar la hipoglucemia neonatal.

Fármaco		BETAMETASONA				
Grupo farmacológico		Corticosteroide				
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El aclaramiento plasmático del fármaco, media de 980 ml/min y su volumen aparente de distribución, media de 5,6 lts son mayores que los observados en la mujer no embarazada. La vida media del fármaco, 4,6 min no cambia y los niveles máximos en sangre se alcanzan entre 5 y 37 minutos después de su ad-

ministración, para descender biexponencialmente, con vida media terminal de 262 minutos. El descenso del cortisol endógeno es menor que en la mujer no gestante.

La betametasona y sus metabolitos son transferidos con rapidez a través de la placenta tras su administración a la rata, pudiendo producir hipertrofia

adrenal en el feto y acumulándose en el hipotálamo, hecho que puede estar relacionado con la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Cruza la placenta humana y los niveles observados en sangre materna y fetal son similares durante los primeros días tras la administración del fármaco. Se detecta en sangre del cordón en el plazo de 1 hora después de la administración a la madre, estimándose que la vida media del fármaco es de 4-5 horas. Se metaboliza parcialmente por la placenta (74%) a una forma inactiva (derivado 11-cetosteroide), aunque menos que otros corticoides.

No se estudió si la transferencia materno-fetal de los corticoides se modifica por la edad de la gestación. La diferencia observada de la eficacia de los corticoides para disminuir la frecuencia del síndrome de membrana hialina puede depender de la magnitud de su paso por la placenta, inactivación durante la transferencia y de su vida media dentro de la unidad feto-placentaria.

Los estudios en monos indican que la administración a la madre se asocia con disminución de la circunferencia cefálica, del peso de la glándula adrenal, timo y placenta, con aumento en el peso del hígado fetal.

Cuando se administra a ratas se observó menor ganancia materna de peso durante el embarazo y menor peso al nacer de la descendencia, pero no alteraciones en el desarrollo y crecimiento a largo plazo (dosis múltiples hasta alcanzar los niveles tóxicos).

Sin embargo todos estos efectos adversos no se demostraron en estudios realizados en mujeres gestantes con el uso de una dosis única del fármaco, pero se reportaron cuando se utilizan dosis múltiples, bajo peso al nacer y reducción de la circunferencia cefálica neonatal.

También se observó cambios en el feto de la oveja, incluso a corto plazo (24 horas), tanto de la función cardiovascular con aumento de la tensión arterial como renal, expresado en aumento de la tasa de filtración glomerular y reabsorción de sodio.

Los corticoides intervienen en el mecanismo del desencadenamiento del parto en la oveja. En este sentido, la betametasona es más potente que la dexametasona asociándose con un descenso más precoz e intenso de los niveles de progesterona en sangre materna.

No se informó que la administración del fármaco a la madre se asocie con defectos congénitos en el recién nacido.

Tanto la betametasona como la dexametasona producen cambios transitorios en la frecuencia cardíaca fetal (FCF) durante los dos días siguientes a su administración, como descenso de la misma, aumento de la variabilidad de ciclo largo y de ciclo corto, de los

movimientos fetales durante el primer día, descenso de la variabilidad de ciclo largo durante el segundo día. Es importante reconocer que estos cambios son una respuesta fisiológica del feto humano a la administración de esteroides.

La administración a la madre causan reducción transitoria, pero considerable, de los movimientos corporales y respiratorios del feto, aunque sin cambios en los movimientos oculares. Estos cambios no están mediados por la hipoxemia fetal.

Mediante estudios con ecocardiografía Doppler observaron constricción moderada y transitoria del ductus arterioso a las 4-5 horas tras la primera dosis del fármaco, pero no en todos los casos. Este hecho no contraindicaría el uso de los corticoides y parece carecer de significado clínico. Por otra parte, en el animal de experimentación (feto de rata pretérmino y a término) la combinación de indometacina y betametasona aumenta la constricción del ductus.

La administración del fármaco a la mujer embarazada puede afectar la motilidad de los leucocitos neutrófilos y asociarse con un mayor riesgo de infecciones bacterianas en los neonatos.

En 1972 Liggins y Howie informaron que la administración prenatal de corticoides demostró reducir la mortalidad neonatal y la incidencia de síndrome de insuficiencia respiratoria o enfermedad de membrana hialina (EMH).

Un metaanálisis basado en 15 ensayos clínicos demuestra una reducción de la EMH, OR 0,5 (IC 95% 0,4-0,6), y una reducción de la mortalidad neonatal, OR 0,6 (IC 95% 0,5-0,8), con independencia del sexo y de la raza. También se demostró reducción significativa de la hemorragia interventricular (HIV) tras el tratamiento prenatal con corticoides, OR 0,5 (IC 95% 0,3-0,9).

Otros metaanálisis reportaron que la incidencia de EMH neonatal fue menor (13% vs 23%, $p < 0,001$) y la reducción absoluta del riesgo fue del 10%, el número de mujeres que es necesario tratar para evitar un caso de EMH fue de 11 (IC8-16) y la reducción del riesgo relativo fue de 38% (IC 95% 29-47).

Además, en los nacidos antes de la semana 31, observaron también reducción del riesgo de EMH, OR 0,41 (IC 95% 0,27-0,62), así como en los nacidos de madres con rotura prematura de las membranas amnióticas, OR 0,44 (IC 95% 0,32-0,60). La reducción del riesgo se observó tanto en la niñas, OR 0,36 (IC 95% 0,23-0,57) como en los niños, OR 0,43 (IC 95% 0,29-0,64).

Por su parte, también demostraron que la exposición prenatal a los corticoides reducen el riesgo de mortalidad neonatal, OR 0,60 (IC 95% 0,48-0,76); HIV, OR 0,38 (IC 95% 0,23-0,94) y enterocolitis ne-

crotizante, OR 0,32 (IC 95% 0,16-0,64).

Otros beneficios adicionales fueron una mejoría de la estabilidad circulatoria, de las necesidades de oxígeno y del apoyo ventilatorio. Los datos sobre la enterocolitis necrotizante y la persistencia del ductus arterioso son conflictivos.

Existe preocupación sobre si la administración prenatal de corticoides puede causar aumento en el riesgo de infección y supresión de la función adrenal en el neonato. Sin embargo, las observaciones clínicas no demuestran aumento del riesgo de infección neonatal, y no existe supresión de la función cuando se interrumpe la administración de corticoides.

Algunos estudios en animales sugirieron que la administración prenatal de corticoides puede hacer que la respuesta adaptativa a la hipoxia no sea adecuada. Sin embargo, otros demostraron que a dosis similares a las utilizadas en el ser humano protegen frente a la lesión hipóxico-isquémica cerebral. Estos datos necesitan ser confirmados en la especie humana.

Existe el riesgo de la administración prenatal de corticoides, asociada a los agentes tocolíticos, puede causar edema agudo de pulmón. Esta complicación es más frecuente cuando hay infección materna, sobrecarga de líquidos o en la gestación múltiple. No se informó su aparición cuando se administran corticoides solos.

El riesgo de infección materna puede aumentar cuando los corticoides se utilizan en la rotura prematura de las membranas amnióticas, sin embargo no se conoce bien la magnitud del riesgo. Además, no se demostró que el tratamiento interfiera con la capacidad para diagnosticar la infección materna.

Cuando se administran corticoides a una gestante con diabetes, el control puede ser más difícil y se debe ajustar la dosis de insulina.

En aquellas situaciones maternas en que es necesaria la finalización de la gestación, el retraso necesario para que los corticoides ejerzan su efecto máximo sobre el feto puede empeorar el estado materno.

No se demostró efectos adversos sobre la madre a largo plazo.

Por otra parte, se describió un aumento en la incidencia de hipoglucemia neonatal en los nacidos expuestos intraútero a los corticoides, aunque otros informes no confirman este hecho.

A los 10-12 años de edad los niños que estuvieron expuestos intraútero a los corticoides no presentaron diferencias en relación con aquellos que estu-

vieron expuestos a placebo en relación con el desarrollo intelectual, motor y rendimiento escolar. Tampoco se observaron diferencias en el crecimiento y desarrollo neurológico así como en la función pulmonar.

El uso durante el 1º trimestre de la gestación de los corticoides demostró asociación con labio leporino o paladar hendido, pero específicamente no se asoció a la betametasona, por lo cual su uso debería estar reservado para los demás periodos de la gestación.

Recomendaciones

Se sospecha que puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato cuando se lo utiliza en el 1º trimestre de la gestación.

No debe utilizarse en la mujer embarazada en este período de tiempo o en aquella que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante este período o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Cuando se utiliza en el 2º o 3º trimestre de la gestación, el fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

Sin embargo, los beneficios de la administración prenatal sobre el feto en riesgo de nacimiento pretérmino son superiores a los riesgos potenciales ya que estos no sólo incluyen una reducción del riesgo de EMH, también disminuyen la mortalidad y la incidencia de HIV.

Todos los fetos entra la semanas 24 y 34 de gestación en riesgo de nacimiento pretérmino deben ser considerados como candidatos al tratamiento prenatal con corticoides.

La decisión sobre su uso es independiente a la raza o sexo fetal, o de la disponibilidad del tratamiento con surfactante exógeno.

Las pacientes en las cuales se inicia tratamiento tocolítico, son candidatas al tratamiento con corticoides.

Bibliografía

- Abbasi S, Hirsch D, Davis J, et al. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1243-9.
- Anderson AB, Gennser G, Jeremy JY, et al. Placental transfer and metabolism of bethametasone in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977;49:471-4.
- Azancot-Benisty A, Benifla JL, Matias A, et al. Constriction of the fetal ductus arteriosus during prenatal betamethasone therapy. *Obstet Gynecol* 1995;85:874-6.
- Ballard PL, Granberg P, Ballard RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal bethametasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1975;56:1548-54.
- Banks BA, Cnaan A, Morgan MA,

et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 199;181:709-17. • Berry LM, Polk DH, Ikegami M, et al. Preterm newborn lamb renal and cardiovascular responses after fetal or maternal antenatal betamethasone. *Am J Physiol* 1997;272:R1972-R1979. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;154-60. • Chockalingam U, Murphy E, et al. The influence of gestational age, size for dates, and prenatal steroids on cord transferrin levels in newborn infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:276-80. • Cohlen BJ, Stigter RH, Derks JB, et al. Absence of significant hemodynamic changes in the fetus following maternal betamethasone administration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:252-5. • Crowley P, Chalmers I, Kierse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *B J Obstet Gynecol* 1990;97:11. • Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:322-35. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;58. • Derks JB, Giussani DA, Van Dam LM, et al. Differential effects of betamethasone and dexamethasone fetal administration of parturition in sheep. *J Soc Gynecol Investig* 1996;3:336-41. • Derks JB, Mulder EJ, Visser GH. The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:40-6. • Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • French NP, Hagan R, Evans SF, et al. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:114-21. • Fuenfer MM, Herson VC, Raye JR, et al. The effect of betamethasone on neonatal neutrophil chemotaxis. *Pediatr Res* 1987;22:150-3. • Georgieff MK, Chockalingam UM, Sasanow SR, et al. The effect of antenatal betamethasone on cord blood concentrations of retinol-binding protein, transthyretin, transferrin, retinol, and vitamin E. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:713-7. • Johnson JW, Mitzner W, London WT, et al. Betamethasone and the rhesus fetus: multisystemic effects. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:677-84. • Kairalla AB. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in premature neonates after extensive prenatal treatment with betamethasone: a case history. *Am J Perinatol* 1992;9:428-30. • Levitz M, Jansen V, Dancis J. The transfer and metabolism of corticosteroids in the perfused human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:363-6. • Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the Respiratory Distress Syndrome in premature infants. *Pediatr* 1972;50:515-25. • Magee LA, Dawes GS, et al. A randomised controlled comparison of betamethasone with dexamethasone: effects on the antenatal fetal heart rate. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1233-8. • Meizner I, Katz M, et al. Reduction or cessation of fetal movements after steroid administration for enhancement of lung maturation. II: Analysis of blood flow velocimetry. *Isr J Med Sci* 1989;25:556-9. • Momma K, Takao A. Increased constriction of the ductus arteriosus with combined administration of indomethacin and betamethasone in fetal rats. *Pediatr Res* 1989;25:69-75. • Nakano M, Takashima A, Nishiuchi M, et al. Placental transfer and distribution of betamethasone 17,21-dipropionate in various regions of the brain of pregnant rats and mice. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1981;77:165-76. • NIH Consensus Development Panel. Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA* 1995;273:413. • Petersen MC, Collier CB, Ashley JJ, et al. Disposition of betamethasone in parturient women after intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:803-10. • Schmand B, Neuvel J, Smolders-de Haas H, et al. Psychological development of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1990;86:58-64. • Smolders-de Haas H, Neuvel J, Schmand B, et al. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10- to 12-year follow-up. *Pediatrics* 1990;85:65-70. • Stewart JD, González CL, et al. Impact of multiple antenatal doses of betamethasone on growth and development of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1138-44. • Sweetman SC, Blake PS, McMGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:928-30. • Wasserstrum N, Huhta JC, Mari G, et al. Betamethasone and the human fetal ductus arteriosus. *Obstet Gynecol* 1989;74:897-900.

Fármaco	BROMOCRIPTINA					
Grupo farmacológico	Inhibidor de la secreción de prolactina, agonista dopaminérgico					
	FDA			CERP (*)		
	1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
	B	B	B	B3	B3	B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas en etapas iniciales de la gestación causó descenso de los niveles de prolactina y aborto de la camada. Después de la fase de la gestación dependiente de la prolactina (aproximadamente el día 9º) ya no tiene efectos abortivos. No se observaron alteraciones en el desarrollo.

Los datos disponibles no sugieren que la exposición fetal se asocie con malformaciones congénitas.

Una revisión recogió los informes de todas las gestaciones ocurridas entre 1973 (año en que el fármaco fue introducido) y 1980 de mujeres que consumieron el fármaco tras el parto. Incluyó información de

1.410 embarazos en 1.335 mujeres, la mayoría de las cuales había sido tratada por hiperprolactinemia, mientras que en 256 embarazos el diagnóstico principal fue acromegalia o tumor hipofisario. En general usaron el fármaco en algún momento tras 8 semanas del parto y la duración media del tratamiento fue de 21 días. En 4 pacientes no se prescribió en un estadio avanzado de la gestación y en 9 de ellas con acromegalia y microadenoma hipofisario, lo habían hecho en forma continua.

Se produjeron 157 (11,1%) abortos espontáneos, 12 (0,9%) embarazos extrauterinos, 2 (0,2%) pacientes con 3 molas hidatiformes y embarazos gemelares en el 1,8%. Al nacimiento se detectaron en 12 (1%) niños malformaciones congénitas mayores y en 31 (2,5%) malformaciones menores.

Otro estudio evaluó el uso en 33 centros entre 1979

y 1980, recogió datos sobre 743 embarazos de 668 mujeres, informando hallazgos similares al anterior y tampoco se confirmaron patrones de malformaciones que pudieran relacionarlas con la exposición al fármaco.

La tasa de incidencia de malformaciones comunicadas en ambos estudios fue comparable a las identificadas en la población general. Los datos indicaron que el uso del fármaco en el tratamiento de mujeres con infertilidad no produce un mayor riesgo de aborto, embarazo múltiple o anomalías congénitas.

Por otra parte, el estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 50 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 3 nacidos (6,0%) presentaron malformaciones congénitas de 2 esperados, sin especificar el tipo de malformación; sin embargo, no reportaron anomalías asignadas en 6 categorías como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o bien hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Los estudios a largo plazo, hasta 9 años de edad de

nacidos expuestos durante el embarazo, no demostraron alteraciones en el desarrollo físico o mental.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han mostrado efectos no teratogénicos que no fueron confirmados en estudios en embarazadas durante el 1º trimestre de gestación y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

Los estudios clínicos realizados en la mujer embarazada que han recibido el fármaco no indican aumento del riesgo de anomalías o de otros efectos adversos, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

Aunque la posibilidad de riesgo fetal es muy remota, se debe utilizar con precaución durante el embarazo.

Dado que el riesgo de aborto aparentemente no aumenta con la interrupción del tratamiento, aun se recomienda suspenderlo cuando se confirme el embarazo, salvo que exista una indicación expresa para su continuación.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;177-9.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;93.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. Klin Wochenschr 1987;65:823-7.
- Narburgh LJ, Turner J, Freeman SJ. Evaluation of the teratogenic potential of the dopamine agonist bromocriptine in rats. Toxicol Lett 1990;50:189-194.
- Rabassedá i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;34.
- Sweetman SC, Blake PS, McMGlashan JM, et al editors. Martindale: Guia completa de Consulta Farmacoterapeutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;999.
- Turkaij I, Braun P, Krupp P. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. JAMA 1982;247:1589-91.

Fármaco		CABERGOLINA						
Grupo farmacológico		Derivado ergotínico sintético, antagonista dopaminérgico						
FDA			CERP (*)					
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim			
B	B	B	BI	BI	BI			

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

La administración a ratones a 55 veces superiores a la dosis máxima recomendada semanalmente en el humano (DMRS) y en conejos a 17 veces superiores a la DMRS demostró efectos tóxicos maternos pero no evidenció efectos teratogénicos en la descendencia.

Por su parte, la administración a ratas a 17 veces la

DMRS causó aumento en las pérdidas fetales. El significado de estos hechos no es bien conocido, ya que las observaciones en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

La experiencia con el uso durante el embarazo es limitada. Un estudio reportó 56 mujeres con amenorrea secundaria a hiperprolactinemia, de las cuales 17 quedaron embarazadas mientras estaban siendo tratadas con el fármaco. Las mismas fueron advertidas de suspender la medicación en el momento en que se confirmaba la gestación; resultando 1 aborto espontáneo (AE), 10 nacimientos normales físico y mental a lo

largo del seguimiento y 6 aún no habían concluido la gestación al momento de la publicación.

En una muestra de 226 embarazos únicos en 205 mujeres que recibieron el fármaco a dosis de 0,125 – 4,0 mg/semana para el tratamiento de hiperprolactinemia, en 7 el embarazo ocurrió luego de culminar el primer ciclo con el fármaco; el tiempo de exposición al fármaco no fue determinado en 18 casos, en tanto que en los restantes el rango fue de 1 a 144 días. Del total, 56 correspondieron a pérdidas del embarazo, 23 AE, 28 interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) entre ellas 3 por malformaciones mayores (síndrome de Down, hidrocefalia, malformaciones de las piernas con anomalías del cordón umbilical), 1 embarazo ectópico tubárico, 1 muerte intrauterina (accidente del cordón umbilical a las 25 semanas). También registraron 148 nacidos vivos, 17 prematuros y 2 con edades gestacionales desconocidas, el peso fetal 1.600 a 4.350 gr (10 por debajo de 2.500 gr; 6,8% IC 95% 3-12), 7 malformaciones congénitas, 2 mayores (megauréter y craneosinosis, escafocefalia). Además 6 gestantes con pérdida en el seguimiento y 16 continuaban embarazadas al momento de la publicación. Por otra parte, el seguimiento de los niños a largo plazo se logró en 107 casos, evidenciando en todos ellos un desarrollo tanto mental y como físico normal. Por lo tanto en esta serie no existe un aumento en la incidencia de aborto, ni de malformaciones congénitas.

Otro grupo de 9 mujeres que quedaron embarazadas luego de recibir el fármaco durante el tratamiento para hiperprolactinemia durante 12,4 meses en promedio (1 a 37 meses), a dosis que oscilaron entre 0,25 a 3,5 mg/semana, suspendida una vez que confir-

maron la gestación. Resultaron 1 AE, 1 IVE, 7 nacidos vivos que llegaron a término, todos sanos y desarrollo normal a lo largo del seguimiento hasta los 8 años.

También se reportó el seguimiento de 61 embarazos en 50 mujeres que habían sido tratadas con el fármaco por hiperprolactinemia con una duración media antes de la gestación de 42,5 semanas (1 a 236 semanas), a dosis promedio de 1,1 mg/semana (0,25 – 7,0 mg/semana). Como en los estudios anteriores el fármaco fue suspendido al conocer el diagnóstico de embarazo en 60 casos y en 1 suspendido inmediatamente antes. En 6 se produjeron AE, 5 IVE, 1 mola hidatidiforme y 49 niños vivos y aparentemente sanos. Entre éstos últimos se registró 1 malformación mayor (trisomía 18) y otra menor.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación no indican efectos peligrosos directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

Los estudios realizados en la mujer embarazada que han recibido el fármaco al menos hasta que se confirme el diagnóstico de embarazo, no indican aumento del riesgo de anomalías o de otros efectos adversos.

Teniendo en cuenta que el fármaco tiene una semivida muy prolongada, se recomienda que en las mujeres que deseen quedar embarazadas, una vez que se han restablecido los ciclos ovulatorios, se suspenda el tratamiento un mes antes de intentar la concepción.

Bibliografía

- Beltrame D, Longo M, Mazue G. Reproductive toxicity of cabergoline in mice, rats, and rabbits. *Reprod Toxicol* 1996;10:471-83.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;198-201.
- Ciccarelli E, Grottoli S, Razzore P, et al. Long-term treatment with cabergoline, a new long/lasting ergoline derivative, in idiopathic or tumorous hyperprolactinaemia and outcome of drugs/induced pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1997;20:547-51.
- Colao A, di Sarno A, Pivonello R, et al. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drgus* 2002;11:787-800.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;123.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Ferrari C, Paracchi A, Mattei AM, et al. Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;126:489-94.
- Rains CP, Bryson HM, Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drugs* 1995;49:255-79.
- Ricci E, Parazzini F, Motta T, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 2002;16:791-3.
- Robert E, Musatti L, et al. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol* 1996;10:333-7.
- Sweetman SC, Blake PS, McMGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1001.
- Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Safety* 1996;14:228-38.

Fármaco		CALCITONINA			
Grupo farmacológico		Hormona			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	B3	B3	B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Hormona polipeptídica secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides de los mamíferos disponible comercialmente de origen humano o de salmón, difieren estructuralmente en la secuencia de aminoácidos pero su actividad farmacológica es la misma. La de salmón es más potente en base a su peso (50 veces más) y con mayor duración de acción.

Por su naturaleza polipeptídica, es destruida en el tracto digestivo, por lo que se administra por vía parenteral.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; aparentemente el fármaco no cruza la placenta humana.

La administración de calcitonina de salmón a conejos a dosis 14 a 56 veces superiores a las recomendadas en el ser humano, disminuyó el peso de los recién

nacidos. Como parece ser que no cruza la placenta, este efecto puede ser debido a los cambios metabólicos causados en el animal gestante.

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos o efectos adversos sobre el feto humano; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos adversos no teratógenos sobre el feto y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Calcitonin. Section 68:24. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1984.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:207-8.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:59.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fuchigami K, Ito I, Ishimura K et al. Teratogenicity study of synthetic salmon calcitonin (TZ-CT) in rabbits. Oharmacometrics 1986;32:679-84.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:40.

Fármaco		CARBIMAZOL			
Grupo farmacológico		Antitiroideo			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
D	D	D	D	D	D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Derivado de la tiourea que se metaboliza en el organismo a metimazol o tiamazol (ver metimazol). No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; sin embargo el tiamazol cruza la placenta humana y la relación feto/materna oscila entre 0,71 y 0,81, representando el 0,22-0,24% de la dosis administrada.

La administración a la mujer embarazada causa efectos teratógenos, ya que se reportaron varios recién nacidos con aplasia congénita del cutis, aunque la causa de estas anomalías podría ser el hipotiroidismo.

Otros efectos comunicados luego de la exposición intrauterina al fármaco, fueron atresia de las coanas, atresia esofágica y fístula traqueoesofágica, sin embargo la incidencia de tales anomalías no es mayor

que en la población en general.

Se informó también sobre un caso de gastrosquisis en un lactante tras la administración a la madre durante el embarazo.

Se describió además, signos de hipotiroidismo como bocio en recién nacidos expuestos durante el embarazo a antitiroideos derivados de la tiourea.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en

el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;229.
- Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 1994;93:137.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;59.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Guignon AM, Mallaret MP, Jouk PS. Carbimazole – related gastroschisis. Ann Pharmacother 2003;37:829-31.
- Johnsson E, Larsson G, Ljunggren M. Severe malformations in infant born to hyperthyroid woman on methimazole. Lancet 1997;350:1520.
- Marchant B, Brownlie EW, Hart DM, et al. The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole. J Clin Endocrinol Metab 1977;45:1187-93.
- Masiukiewicz US, Burrow GN. Hyperthyroidism in pregnancy: diagnosis and treatment. Thyroid 1999;9:647-52.
- Milham S. Scalp defects in infants of mothers treated for hyperthyroidism with methimazole or carbimazole during pregnancy. Teratology 1985;32:321.
- O'Doherty MJ, McElhatton PR, Thomas SH. Treating thyrotoxicosis in pregnant or potentially pregnant women. BMJ 1999;318:5-6.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1528.
- Vogt T, Stolz W, Landthaler M. Aplasia cutis congenita after exposure to methimazole: a causal relationship? Br J Dermatol 1995;133:994-6.
- Wing DA, Millar LK, Koonings PP, et al. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1994;170:90-5.

Fármaco		CLORPROPAMIDA			
Grupo farmacológico		Antidiabético oral			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	D	C	C	C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana y cuando se administra cerca del nacimiento, el fármaco persiste en sangre fetal durante varios días causando hipoglucemia neonatal sintomática.

En el modelo experimental “in vitro” con cotiledón de placenta humana aislado, la tasa de transferencia placentaria fue inferior a la de la tolbutamida, pero más rápida que la de la glicipida y gliburida.

La administración al animal de experimentación, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, tiene efectos teratógenos.

Sin embargo, cuando se administra en el ser humano no se asocia con un aumento de malformaciones congénitas, por encima del esperado en pacientes con diabetes mellitus.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos,

18 fueron expuestos durante el 1º trimestre; no observaron nacidos con anomalías de I esperado, si bien el número de observaciones es pequeño como para obtener alguna conclusión.

Otro informe incluyó a 21 gestantes con diabetes no insulino-dependientes tratadas con hipoglucemiantes orales, 17 con sulfonilureas durante el 1º trimestre del embarazo con un rango de uso de 3 a 28 semanas, ya que fueron sustituidos por insulina tras la primera consulta prenatal. Como grupo control utilizaron 40 gestantes diabéticas no insulino-dependientes igualadas en cuanto a edad, raza, paridad y control glucémico. En 11 (52%) de los nacidos expuestos informaron malformaciones congénitas mayores y menores en comparación con 6 (15%) de los controles. Las anomalías en los pabellones auriculares, una malformación de la embriopatía diabética pero poco frecuente, ocurrió en 6 de los nacidos expuestos y en ninguno de los no expuestos. En 6 de los 11 nacidos con anomalías hubo exposición al fármaco.

La incidencia de hipoglucemia al nacer fue similar en ambos grupos (53% vs 53%), pero 3 de los expuestos presentaron episodios de hipoglucemia más tarde a los 2, 4 y 7 días de vida respectivamente. Este hecho se atribuye a una hiperplasia de las células β que puede aumentar por la exposición a los hipoglucemiantes orales. La incidencia de hiperbilirrubinemia (67% vs 36%) y de policitemia e hiperviscosidad sanguínea que requirió transfusiones de intercambio parciales (27% vs 3%) fue superior en el grupo expuesto.

Por otra parte, en un estudio prospectivo de casos y controles que buscó conocer los factores de riesgo para las malformaciones congénitas en mujeres no insulino-dependientes por un período de 6 años; incluyó a 302 mujeres y 332 recién nacidos (5 gestaciones dobles y 16 mujeres con 2 nacidos pero en distintos periodos), con criterios de inclusión diagnóstico de diabetes mellitus no insulino-dependiente y no haber acudido a un programa de control preconcepcional por lo menos hasta las primeras semanas 8 de gestación. Reclutaron 125 recién nacidos de madres tratadas con dieta solamente (grupo 1), 147 recién nacidos de madres tratadas con dieta más hipoglicemiantes orales predominantemente clorpropamida, gliburida o glipizida (grupo 2) y finalmente, 60 neonatos de madres tratadas con dieta más insulina exógena (grupo 3).

Resultaron 56 (16,9%) recién con malformaciones congénitas, 39 (11,7%) malformaciones mayores (MM); se distribuyeron en 18 (14,4%) MM y 6 (4,8%) malformaciones menores (mm) en el grupo 1; 14 (9,5%) MM y 9 (6,1%) mm en el grupo 2; 7

(11,7%) MM y 2 (3,3%) mm del grupo 3. No hallaron diferencias significativas entre los grupos. Además, demostraron que el aumento en incidencia de MM (no de mm) se comporta como una asociación independiente del riesgo de MM con el mal control glucémico en la gestación precoz por un lado y con la edad materna avanzada por el otro, antes que la diabetes de por sí.

Se informó de que la administración de hipoglucemiantes orales y específicamente de la clorpropamida, a la madre en los días previos al parto se asocia con hipoglucemia prolongada y grave del recién nacido (4 a 10 días). Este hecho es más frecuente en los fármacos con vida media prolongada.

Sin embargo, un informe no comunicó una mayor frecuencia de hipoglucemia y/o hiperinsulinismo neonatal, ni relación entre la dosis materna durante la gestación y la incidencia de complicaciones neonatales.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Por otra parte, no deben utilizarse los antidiabéticos orales para el control del estado diabético en la mujer embarazada.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;294-7.
- Dignan PSJ. Teratogenic risk and counselling in diabetes. Clin Obstet Gynecol 1981;24:149-59.
- Elliott B, Schenker S, Langer O, et al. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drugs transfer. Am J Obstet Gynecol 1994;171:653-60.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Friend JR. Diabetes. Clin Obstet Gynaecol 1981;8:353-82.
- Harris EL. Adverse reactions to oral antidiabetic agents. Br Med J 1971;3:29-30.
- Kemball ML, McIver C, Milnar RD, et al. Neonatal hypoglycaemia in infants of diabetic mothers given sulphonylurea drugs in pregnancy. Arch Dis Child 1970;45:696-701.
- Piacquadro K, Hollingsworth DR, Murphy H. Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. Lancet 1991;338:866-9.
- Sutherland HW, Bewsher PD, Cormack JD, et al. Effect of moderate dosage of chlorpropamide in pregnancy on fetal outcome. Arch Dis Child 1974;49:283-91.
- Towner D, Kjos SL, Leung B, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. Diabetes Care 1995;18:1446-51.
- Zucker P, Simon G. Prolonged symptomatic neonatal hypoglycemia associated with maternal chlorpropamide therapy. Pediatrics 1968;42:824-5.

Fármaco	DEFLAZACORT					
Sinónimos	Azacort, oxazacort					
Grupo farmacológico	Corticosteroide					
	FDA			CERP (*)		
	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

- Markham A, Bryson HM. Deflazacort. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995;50:317-33.

Fármaco	DEXAMETASONA					
Grupo farmacológico	Corticosteroide					
FDA			CERP (*)			
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim	
C	C	C	C	C	C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La biodisponibilidad del fármaco administrando 8 mg por vía oral (VO) o 6 mg por vía intramuscular (IM) a la mujer durante el 3° trimestre de la gestación es similar. Aunque otra observación indica que después de la administración VO la concentración media máxima en plasma es un 65% de la observada tras la administración IM y la biodisponibilidad de la VO un 72% de la intramuscular. La vida media terminal es similar con ambas rutas.

Cruza la placenta humana, evidenciándose que es parcialmente metabolizado (54%) a la forma inactiva, derivado 11-cetosteroide más que a betametasona.

Los estudios en el animal de experimentación indican que la administración de corticoides a la madre se asocia con disminución de la circunferencia cefálica, del peso de la glándula adrenal, del peso del timo y de la placenta, con aumento en el peso del hígado fetal, menor ganancia materna de peso durante el embarazo, y menor peso al nacer de la descendencia, pero no con alteraciones en el desarrollo y crecimiento a largo plazo (dosis múltiples hasta alcanzar los niveles tóxicos).

Otros cambios, incluso a corto plazo (24 horas) se observaron en el feto de la oveja, como aumento de la tensión arterial y aumento de la tasa de filtración glomerular y de la reabsorción de sodio.

Los corticoides intervienen en el mecanismo del desencadenamiento del parto en la oveja y en tal sentido, la betametasona es más potente asociándose con un descenso más precoz e intenso de los niveles de progesterona en sangre materna.

Sin embargo, estos efectos no se han observado en

Recomendaciones

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso o evitarlo en el curso de la gestación.

las investigaciones en el ser humano.

Un estudio de casos y controles del "California Birth Defects Monitoring Program" analizó datos de 552.601 nacimientos. Comparó la exposición perinatal a varios corticoides, entre ellos la dexametasona, al menos un mes antes de la concepción y hasta tres meses después, con malformaciones congénitas, específicamente labio leporino (n=662, 85% elegibles), alteraciones conotroneales (n=207, 87%), defectos del tubo neural -DTN- (n=265, 84%), anomalías de los miembros (n=165, 85%) y controles sanos (n=734, 78%). Hallaron 13 casos de exposición perinatal a los corticoides, 9 de ellos con labio leporino (prednisona 2, cortisona 3, triancinolona 1, dexametasona 1, cortisona y prednisona 1 y corticoide no especificado 1); 1 con DTN (corticoide inyectable no especificado) y 3 controles (hidrocortisona 1 y prednisona 2). Los datos sugieren que podría haber una asociación con el labio leporino, pero los autores sostienen que sería improbable al no hallar un aumento en la incidencia de las otras malformaciones y el escaso número de mujeres expuestas.

La administración tanto de betametasona como el fármaco producen cambios transitorios, de origen no explicado en la frecuencia cardíaca fetal (FCF) durante los dos días que siguen a su administración; disminuyen la FCF basal, aumentan la variabilidad de ciclo corto y de ciclo largo y disminuyen los movimientos fetales a lo largo del primer día después de su administración, disminuyendo la variabilidad durante el segundo día; además se informó una disminución de los movimientos respiratorios.

Por otro lado, la administración prenatal de glucocorticoides a la madre no sólo tiene efectos benéficos sobre la maduración del pulmón fetal,

sino también, de forma directa o indirecta sobre otros órganos y sistemas. Su uso, cuando la edad de la gestación es inferior a 32 semanas, se asocia con una substancial reducción de la incidencia de la enfermedad de membrana hialina - EMH (reducción del 60%), hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y mortalidad neonatal precoz (reducción del 40%), sin que exista evidencia de efectos adversos.

Los glucocorticoides son eficaces cuando se administran a partir de la semana 24 de embarazo.

Por otra parte, se utiliza en el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita en el feto de sexo femenino para prevenir la ambigüedad de los genitales. La pauta utilizada es de 1-1,5 mg/día desde el 1º trimestre hasta el término de la gestación, sin embargo, este tratamiento se asocia con facies Cushingoide, estrías cutáneas, respuesta hiperglucémica a la administración oral de glucosa, hipertensión arterial, intolerancia gastrointestinal e irritabilidad.

Los estudios de control a largo plazo de los niños expuestos al fármaco intraútero no demuestran efectos adversos.

Recomendaciones

Cuando se lo utiliza en el 2º o 3º trimestre de la gestación, el fármaco no aumenta la incidencia es-

pontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato. Sin embargo, los beneficios de la administración prenatal sobre el feto en riesgo de nacimiento pretérmino son superiores a los riesgos potenciales ya que estos no sólo incluyen una reducción del riesgo de EMH, también disminuyen la mortalidad y la incidencia de hemorragia intraventricular.

Todos los fetos entre las semana 24 y 34 de gestación en riesgo de nacimiento pretérmino deben ser considerados como candidatos al tratamiento prenatal con corticoides.

Cuando se lo utiliza en el 1º trimestre de la gestación se sospecha que puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada en el 1º trimestre, o en la mujer que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro. Si el fármaco se utiliza durante este período o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- Berry LM, Polk DH, Ikegami M, et al. Preterm newborn lung renal and cardiovascular responses after fetal or maternal antenatal betamethasone. *Am J Physiol* 1997;272:R1972-R1979.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;440-4.
- Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999;86:242-4.
- Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy. Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: long-term follow-up. *J Pediatr* 1984;104:259-67.
- Crowley P. Corticosteroids prior to preterm delivery. In: Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, Crowther C (eds). *Pregnancy and Childbirth Module*. In: *The Cochrane Pregnancy & Childbirth Database* [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration; Issue 2, Oxford: Update Software; 1995. Available from BMJ Publishing Group, London.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;58.
- Derks JB, Giussani DA, Van Dam LM, et al. Differential effects of betamethasone and dexamethasone fetal administration of parturition in sheep. *J Soc Gynecol Investig* 1996;3:336-41.
- Egerman RS, Pierce WF 4th, Andersen RN, et al. A comparison of the bioavailability of oral and intramuscular dexamethasone in women in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;89:276-80.
- Elliott CL, Read GF, Wallace EM. The pharmacokinetics of oral and intramuscular administration of dexamethasone in late pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:213-6.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Kattner E, Metzke B, et al. Accelerated lung maturation following maternal steroid treatment in infants born before 30 weeks gestation. *J Perinat Med* 1992;20:449-57.
- Levitz M, Jansen V, Dancis J. The transfer and metabolism of corticosteroids in the perfused human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:363-6.
- Magee LA, Dawes GS, et al. A randomised controlled comparison of betamethasone with dexamethasone: effects on the antenatal fetal heart rate. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1233-8.
- Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1239-47.
- Osathanondh R, Tulchinsky D, Kamali H, et al. Dexamethasone levels in treated pregnant women and newborn infants. *J Pediatr* 1977;90:617-20.
- Pang S, Clark AT, Freeman LC, et al. Maternal side effects of prenatal dexamethasone therapy for fetal congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:249-53.
- Speiser PW, New MI. Prenatal diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Perinatol* 1994;21:631-45.
- Stewart JD, Gonzalez CL, et al. Impact of multiple antenatal doses of betamethasone on growth and development of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1138-1144.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:933-5.
- Tausch HW Jr. Glucocorticoid prophylaxis for respiratory distress syndrome: a review of potential toxicity. *J Pediatr* 1975;87:617-23.

Fármaco	GLIBENCLAMIDA					
Sinónimos	Gliburida					
Grupo farmacológico	Antidiabético oral					
FDA			CERP (*)			
1° trim C	2° trim C	3° trim C	1° trim C	2° trim C	3° trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana "in vivo". Sin embargo, en un modelo de perfusión de placenta humana "in vitro" la transferencia del fármaco desde el lado materno al fetal fue mínima, 0,62% de la dosis materna a las 2 horas, sin que se modifique en placentas de gestantes diabéticas o por altos niveles de glucosa. Las concentraciones que teóricamente se alcanzarían en sangre fetal son inferiores a los niveles terapéuticos del fármaco. La tasa de transferencia placentaria es inferior a la de la tolbutamida, glipizida y clorpropamida.

La administración a ratas, ratones o conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos ni fetotóxicos.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratógenos; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 37 fueron expuestos durante el 1° trimestre; 1 (2,7%) recién nacido presentó malformación congénita de de 2 esperados que correspondió a malformación cardiovascular de 0,4 esperada. No observaron anomalías en otras 5 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. El número de observaciones es muy pequeño como para sacar cualquier conclusión.

Otro informe incluyó 21 gestantes con diabetes no insulino-dependientes tratadas con hipoglucemiantes orales (17 sulfonilureas, 3 biguanides y 1 desconocido) durante el 1° trimestre del embarazo, hasta que fueron sustituidos por insulina tras la primera consulta prenatal, con duración de la exposición entre 3 a 28 semanas. Como grupo control se utilizaron 40 gestantes diabéticas no insulino-dependientes igualadas en cuanto a edad, raza, paridad y control glucémico. En 11 (52%) de los nacidos expuestos presentaron malformaciones congénitas mayores y menores en comparación con 6 (15%)

de los controles. Dos de los nacidos con anomalías, anencefalia y comunicación interventricular, fueron expuestos al fármaco durante las primeras 10 y 24 semanas de gestación respectivamente. Además, las anomalías en los pabellones auriculares, una malformación que existe en la embriopatía diabética pero que es poco frecuente, ocurrió en 6 de los recién nacidos expuestos y en ninguno de los no expuestos.

Reportaron 17 nacidos vivos del grupo de casos y 36 de los controles. La incidencia de hipoglucemia al nacer fue similar en ambos grupos, 53% vs 53%, pero 3 de los recién nacidos expuestos presentaron episodios de hipoglucemia grave a los 2, 4 y 7 días de vida respectivamente. Este hecho se atribuyó a hiperplasia de las células β que puede aumentar la exposición a los hipoglucemiantes orales. Además, la incidencia de hiperbilirrubinemia, 67% vs 36%, y de policitemia e hiperviscosidad sanguínea que requirió transfusiones de intercambio parciales, 27% vs 3%, fue superior en el grupo expuesto; arrojando diferencias estadísticamente significativas, $p < 0,03$ y $p < 0,04$ respectivamente.

Por otra parte, en un estudio prospectivo de casos y controles que buscó conocer los factores de riesgo para las malformaciones congénitas en mujeres no insulino-dependientes por un período de 6 años; incluyó a 302 mujeres y 332 recién nacidos (5 gestaciones dobles y 16 mujeres con dos nacidos pero en distintos periodos), como criterios de inclusión diagnóstico de diabetes mellitus no insulino-dependiente y no haber acudido a un programa de control preconcepcional por lo menos hasta las primeras 8 semanas de gestación. Fueron reclutados 125 recién nacidos de madres tratadas con dieta solamente denominados grupo 1, 147 recién nacidos de madres tratadas con dieta más hipoglucemiantes orales (predominantemente clorpropamida, gliburida o glipizida) denominados grupo 2 y finalmente, 60 neonatos de madres tratadas con dieta más insulina exógena que integran el grupo 3. Resultaron 56 (16,9%) recién nacidos con malformaciones congénitas, de los cuales 39 (11,7%) fueron catalogadas 18 (14,4%) como malformaciones mayores (MM) y 6 (4,8%) malformaciones menores (mm) del grupo 1, 14 (9,5%) MM y 9 (6,1%) mm del grupo 2;

7(11,7%) MM y 2 (3,3%) mm del grupo 3. No hallaron diferencias significativas entre los grupos. Además, demostraron que el aumento en incidencia de MM (no de mm) se comportó como una asociación independiente del riesgo de MM con el mal control glucémico en la gestación precoz por un lado y con la edad materna avanzada por el otro, antes que la diabetes de por sí.

Dos reportes describieron el uso del fármaco para el tratamiento de la diabetes gestacional no controlada con dieta, ambos afirmaron que lograron un buen control glucémico con escasa necesidad de pasar al uso de la insulina.

La administración de sulfonilureas a la madre en los días previos al parto se asoció con hipoglucemia neonatal prolongada y grave, 4 a 10 días. Este hecho es más frecuente en los fármacos con vida media prolongada.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;735-9. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006; • Elliott BD, Bynum D, Langer O. Glyburide does not cross the diabetic placenta in significant amounts. Society of Perinatal Obstetricians Abstract. Am J Obstet Gynecol 1993;168:360. • Elliott BD, Bynum D, Langer O. Maternal hyperglycemia does not alter in-vitro placental transfer of the oral hypoglycemic agent glyburide. Society of Perinatal Obstetricians Abstract. Am J Obstet Gynecol 1993;168:360. • Elliott BD, Langer O, et al. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. Am J Obstet Gynecol 1991;165:807-12. • Elliott B, Schenker S, Langer O, et al. Oral hypoglycemic agents: profound variation exists in their rate of human placental transfer. Society of Perinatal Obstetricians Abstract. Am J Obstet Gynecol 1992;166:368. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Friend JR. Diabetes. Clin Obstet Gynaecol 1981;8:353-82. • Kremer CJ, Duff P. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2004;190:1438-9. • Piacquadio K, Hollingsworth DR, Murphy H. Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. Lancet 1991;338:866-9. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. Ed 8. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1995:202. • Townner D, Kjos SL, Leung B, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. Diabetes Care 1995;18:1446-51. • Velazquez MD, Rayburn WF. Antenatal evaluation of the fetus using fetal movement monitoring. Clin Obstet Gynecol 2002;45:993-1004.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización de los antidiabéticos orales para el control del estado diabético en la mujer embarazada.

No se ha informado de que la administración del fármaco se asocie con hipoglucemia sintomática prolongada, hecho que sí ha ocurrido con la acetohexamida y clorpropamida.

En el caso de que se esté utilizando se aconseja interrumpir su administración al menos 48 horas antes del parto para evitar esta complicación potencial.

Fármaco		GLICLAZIDA					
Grupo farmacológico		Antidiabético oral					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	C	C	s/d	s/d	s/d		

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana "in vivo".

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénicos.

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

La administración de sulfonilureas a la madre en los días previos al parto se asoció con hipoglucemia

neonatal prolongada y grave, de 4 a 10 días. Este hecho es más frecuente en los fármacos con vida media prolongada.

Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo pre y postnatal.

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2006. Diabetes Care 2006;29:S4-S42. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;20. • Towner D, Kjos S, Leung B, Montoro M y col. Congenital Malformations in pregnancies Complicated by NIDDM. Diabetes Care 1995;18:1446-51. • Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, Ulku C, et al. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. Reprod Toxicol 2004;18:619-21.

Fármaco			GLIMEPIRIDA		
Grupo farmacológico			Antidiabético oral		
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas a 4.000 veces superiores la dosis máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) o en conejos a 60 veces superiores la DMRHSC no produjo efectos teratogénicos. Sin embargo cuando se administró a ratas a 50 veces superiores a la DMRHSC y conejos a 0,1 veces la DMRHSC produjo efectos fetotóxicos.

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o

efectos adversos fetales no teratogénicos; no existen estudios adecuados.

La administración de sulfonilureas a la madre en los días previos al parto se asocia con hipoglucemia neonatal prolongada y grave, 4 a 10 días. Este hecho es más frecuente en los fármacos con vida media prolongada.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización de los antidiabéticos orales para el control del estado diabético en la mujer embarazada.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;732-3. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;20.

Fármaco			GLIPENTIDA		
Grupo farmacológico			Antidiabético oral		
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
s/d	s/d	s/d	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana "in vivo".

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales no teratogénicos; no existen estudios adecuados.

La administración de sulfonilureas a la madre en

los días previos al parto se asocia con hipoglucemia neonatal prolongada y grave, 4 a 10 días. Este hecho es más frecuente en los fármacos con vida media prolongada.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de

alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización de los antidiabéticos orales para el control del estado diabético en la mujer embarazada.

Bibliografía

- Morishita M, Iwasaki Y, Yamamori E, et al. Antidiabetic sulfonylurea enhances secretagogue-induced adrenocorticotropin secretion and proopiomelanocortin gene expression "in vitro". *Endocrinology* 2000;141:3313-8.
- López JM, Khoury G, Fernández RC, et al. Clinical trial with gliptinide. Comparison with the hypoglycemic activity of other sulfonylurea compounds. *Rev Iber Endocrinol* 1976;23:181-96.
- Rimbau Barreras V, Uriach Marsal J, Pou Torello JM. Pharmacokinetic of gliptinide (UR-661) by IV. Administration on healthy and diabetic volunteers. *Arch Pharmacol Toxicol* 1976;2:115-22.

Fármaco		GLIPIZIDA					
Grupo farmacológico		Antidiabético oral					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	C	C	C	C	C		

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana "in vivo". En un modelo de perfusión de placenta humana "in vitro" el fármaco pasa desde el lado materno al fetal. Aparentemente el fármaco no cruza la placenta en el ratón, aunque se identificó en la sangre del feto de rata.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos, aunque en el primero, moderados efectos fetotóxicos (no especificado) relacionados con su actividad hipoglucémica.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratógenos; no existen estudios adecuados.

Otro informe incluyó 21 gestantes con diabetes no insulino-dependiente tratadas con hipoglucemiantes orales (17 sulfonilureas, 3 biguanidas y 1 desconocido) durante el 1º trimestre del embarazo, hasta que fueron sustituidos por insulina tras la primera consulta prenatal, con duración de la exposición entre 3 a 28 semanas. Como grupo control se utilizaron 40 gestantes diabéticas no insulino-dependientes igualadas en cuanto a edad, procedencia étnica, paridad y control glucémico. En 11 (52%) de los nacidos expuestos presentaron malformaciones congénitas mayores y menores en comparación con 6 (15%) de los controles. Dos de los nacidos con anomalías, anencefalia y comunicación interventricular, fueron

expuestos al fármaco durante las primeras 10 y 24 semanas de gestación respectivamente. Además, las anomalías en los pabellones auriculares, una malformación que existe en la embriopatía diabética pero que es poco frecuente, ocurrió en 6 de los recién nacidos expuestos y en ninguno de los no expuestos.

Reportaron 17 nacidos vivos del grupo de casos y 36 de los controles. La incidencia de hipoglucemia al nacer fue similar en ambos grupos, 53% vs 53%, pero 3 de los recién nacidos expuestos presentaron episodios de hipoglucemia grave a los 2, 4 y 7 días de vida respectivamente. Este hecho se atribuyó a hiperplasia de las células β que puede aumentar la exposición a los hipoglucemiantes orales. Además, la incidencia de hiperbilirrubinemia, 67% vs 36%, y de policitemia e hiperviscosidad sanguínea que requirió transfusiones de intercambio parciales, 27% vs 3% fue superior en el grupo expuesto; arrojando diferencias estadísticamente significativas, $p < 0,03$ y $p < 0,04$ respectivamente.

Por otra parte, en un estudio prospectivo de casos y controles que buscó conocer los factores de riesgo para las malformaciones congénitas en mujeres no insulino-dependientes por un periodo de 6 años; incluyó a 302 mujeres y 332 recién nacidos (5 gestaciones dobles y 16 mujeres con dos nacidos pero en distintos periodos), como criterios de inclusión diagnóstico de diabetes mellitus no insulino-dependiente y no haber acudido a un programa de control preconcepcional por lo menos hasta las primeras 8 semanas de gestación. Fueron reclutados 125 recién nacidos de madres de tratadas con dieta solamente denominados grupo I, 147 recién nacidos de ma-

dres tratadas con dieta más hipoglicemiantes orales (predominantemente clorpropamida, gliburida o glipizida) denominados grupo 2 y finalmente, 60 neonatos de madres tratadas con dieta más insulina exógena que integraban el grupo 3. Resultaron 56 (16,9%) recién nacidos con malformaciones congénitas, de los cuales 39 (11,7%) fueron catalogadas 18 (14,4%) como malformaciones mayores (MM) y 6 (4,8%) malformaciones menores (mm) del grupo 1, 14 (9,5%) MM y 9 (6,1%) mm del grupo 2; 7 (11,7%) MM y 2 (3,3%) mm del grupo 3. No hallaron diferencias significativas entre los grupos. Además, demostraron que el aumento en incidencia de MM (no de mm) se comportó como una asociación independiente del riesgo de MM con el mal control glucémico en la gestación precoz por un lado y con la edad materna avanzada por el otro, antes que la diabetes de por sí.

La administración de sulfonilureas a la madre en los días previos al parto se asoció con hipoglucemia neonatal

prolongada y grave, 4 a 10 días. Este hecho es más frecuente en los fármacos con vida media prolongada.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización de los antidiabéticos orales para el control del estado diabético en la mujer embarazada.

No se ha informado de que la administración se asocie con hipoglucemia sintomática prolongada, hecho que sí ha ocurrido con la acetohexamida y clorpropamida.

En el caso de que se esté utilizando se aconseja interrumpir su administración al menos 48 horas antes del parto para evitar esta complicación potencial.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Glipizide. Section 68:20:20. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1969.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;733-5.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;20.
- Elliott B, Schenker S, Langer O, et al. Oral hypoglycemic agents: profound variation exists in their rate of human placental transfer. Society of Perinatal Obstetricians Abstract. Am J Obstet Gynecol 1992;166:368.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Friend JR. Diabetes. Clin Obstet Gynaecol 1981;8:353-82.
- Piacquadro K, Hollingsworth DR, Murphy H. Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. Lancet 1991;338:866-9.
- Townner D, Kjos SL, Leung B, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. Diabetes Care 1995;18:1446-51.

Fármaco		GLUCAGON						
Grupo farmacológico		Glucogenolítico						
FDA			CERP (*)					
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim			
B	B	B	s/d	s/d	s/d			

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas a 40 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano basada en la superficie corporal, no demostró efectos teratogénicos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

El fármaco es utilizado en tratamiento de emergencia de la hipoglucemia, sólo es efectivo si el glucógeno hepático está disponible, no tiene beneficios en la hipoglucemia crónica, en las hipoglucemias por

ayuno o por insuficiencia adrenal.

Se lo utiliza también en estudios radiológicos del tracto gastrointestinal, intoxicación por β -bloqueantes o intoxicación por calcio antagonistas.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación no indican efectos peligrosos directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación.

Como no existen estudios clínicos realizados en la mujer embarazada que han recibido el fármaco y ante la posibilidad de riesgo fetal remota, se debe utilizar con precaución durante el embarazo.

Bibliografía

- Hussar DA. New drugs of 2004. J Am Pharm Assoc (2003) 2005;45:185-213.

Fármaco	HIDROCORTISONA					
Sinónimos	Cortisol					
Grupo farmacológico	Glucocorticoides					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
D	C	C	C	C	C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La administración a 71 mujeres con edad gestacional media de 32,5 con el fin de prevenir la enfermedad de membrana hialina, con dosis de 100 mg por vía intravenosa luego 100 mg por vía intramuscular cada 8 horas para llegar a una dosis total de 400 mg, determinó que el pico de concentración del fármaco en sangre del cordón umbilical fue de 32 $\mu\text{g}/100$ ml 1 hora después de la dosis.

La administración sistémica a distintas especies de animales ocasionó efectos teratogénicos, sin embargo, en algunos de estos estudios se utilizaron dosis muy altas (7-8 mg/kg/día). La malformación descrita con mayor frecuencia fue el paladar hendido; otras alteraciones se describieron como abortos, retraso en el crecimiento intrauterino, cataratas, espina bífida y enfermedad renal poliquística.

El significado de estos hechos no es bien conocido, ya que las observaciones en el animal de experimentación no siempre reproducen los acontecimientos que ocurren en el ser humano.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 21 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; 3 fetos presentaron malformaciones congénitas, RR 2,79, pero no especificaron el tipo de malformación involucrada. Por otra parte, evaluaron 74 exposiciones al fármaco en cualquier etapa de la gestación y hallaron 3 malformaciones, RR 1,70.

Una revisión de 17 series con un número reducido de mujeres embarazadas (en total 457) con diversas enfermedades de base como lupus eritematoso sistémico o infertilidad, quienes recibieron tratamiento con glucocorticoides durante los primeros 70 días posconcepción, estimó un frecuencia de malformaciones congénitas del 3,5% (16 casos), que no fue diferente a la descrita para la población general. Sin embargo informaron 2 casos de labio leporino de 0,2 esperados.

Un estudio de casos y controles del “California Birth Defects Monitoring Program” analizó datos de 552.601 nacimientos. Comparó la exposición perinatal a varios corticoides, entre ellos la dexametasona, al menos un mes antes de la concepción y hasta tres meses después, con malformaciones congénitas, específicamente labio leporino (n=662, 85% elegibles), alteraciones conotruncales (n=207, 87%), defectos del tubo neural (n=265, 84%), anomalías de los miembros (n=165, 85%) y controles sanos (n=734, 78%). Hallaron 13 casos de exposición perinatal a los corticoides, 9 de ellos con labio leporino (prednisona 2, cortisona 3, triancinolona 1, dexametasona 1, cortisona y prednisona 1 y corticoide no especificado 1); 1 con defecto del tubo neural (corticoide inyectable no especificado) y 3 controles (hidrocortisona 1 y prednisona 2). Los datos sugieren que podría haber una asociación con el labio leporino, pero los autores sostienen que sería improbable al no hallar un aumento en la incidencia de las otras malformaciones y el escaso número de mujeres expuestas.

Por otro lado, se publicó un metaanálisis de diversos estudios de cohortes y de casos y controles, que evaluó la posible asociación entre la exposición a glucocorticoides por vía sistémica (en la mayoría de los estudios el intervalo de la dosis fue equivalente a 5-40 mg al día de prenisolona) durante el 1º trimestre y la aparición de malformaciones congénitas mayores en los neonatos de madres con diversas enfermedades. Los resultados fueron distintos, en función del tipo de estudio analizado.

En el análisis de 6 estudios de cohortes (n=51.470) no se observó incremento en el riesgo de malformaciones congénitas mayores en la población expuesta a glucocorticoides, OR 1,45 (IC 95% 0,80-2,60) excepto cuando el estudio con mayor número de pacientes (n=50.282) que analizaba conjuntamente los defectos congénitos mayores y menores, era excluido del análisis, OR 3,03 (IC 95% 1,08-8,54). El análisis de 4 estudios de casos y controles (n=71.705)

puso de manifiesto un aumento significativo del riesgo para los defectos de la cavidad oral, OR 3,35 (IC 95% 1,97-5,69).

En relación con los efectos no teratogénos de los corticoides sobre el feto ver betametasona.

Recomendaciones

Se sospecha que puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato cuando se utiliza en el 1º trimestre de la gestación.

No debe utilizarse en la mujer embarazada en este periodo de tiempo o en aquella que puede quedar

embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante este periodo o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Cuando se utiliza en el 2º o 3º trimestre de la gestación, el fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

Bibliografía

- Aguilera C, Agusti A. Es segura la administración de glucocorticoides durante el embarazo? Med Clin (Barc) 2003;120:395-6.
- Ballard PL, Liggins GC. Glucocorticoid activity in cord serum: comparison of hydrocortisone and betamethasone regimens. J Pediatr 1982;101:468-70.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;776-85.
- Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. Am J Med Genet 1999;86:242-4.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;58.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fraser FC, Sajoo A. Teratogenic potential of corticosteroids in humans. Teratology 1995;51:45-6.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group; 1977:297.
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology 2000;62:385-92.
- Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. Teratology 1998;58:2-5.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:906.

Fármaco		INSULINA ASPART			
Grupo farmacológico		Antidiabético			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Es un análogo de insulina de acción rápida, producido por tecnología DNA recombinante, utilizando *Saccharomyces cerevisiae*, difiere de la humana en la sustitución del aminoácido prolina por ácido aspártico en la posición B28.

El efecto hipoglucemiante por vía intravenosa es muy similar la insulina humana, sin embargo por vía subcutánea el efecto es más rápido, pero también más corto. Puede ser utilizada en esquemas de múltiples dosis con insulinas de acción intermedia o sostenida, o en bombas de infusión continua subcutánea.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada. La exposición a la mujer embarazada tiene efectos similares a los producidos por la insulina regular humana en cuanto a embriotoxicidad o tera-

togénesis; los efectos adversos fueron relacionados con episodios de hipoglucemia, similares a los que se producen con insulinas humanas.

Es esencial mantener un buen control metabólico en diabéticas tipo 1 y 2 como en mujeres con historia de diabetes gestacional antes de la concepción y durante todo el embarazo.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida. Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

El riguroso control de la diabetes mellitus durante el periodo preconcepcional y durante el embarazo se asocia con una menor morbilidad materna y perinatal.

Bibliografía

• Feig D. Lispro, aspart and pums during pregnancy. ADA 65th. Scientific Sessions San Diego, California. 2005. • Kinsley BT, Agha R, Murray S, et al. A Comparison of soluble human insulin vs rapid insulin analogue in type 1 diabetes mellitus in pregnancy. Dublin Ireland. Poster. ADA 65th. Scientific Sessions San Diego, California 2005.

Fármaco	INSULINA CRISTALINA HUMANA					
Sinónimos	Insulina regular humana					
Grupo farmacológico	Antidiabético					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	A	A	A	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La insulina es una hormona polipeptídica natural secretada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. Su peso molecular es 6.000 y está formada por dos cadenas de aminoácidos.

Luego de la administración por vía subcutánea, la acción antidiabética se inicia a 0,5-1 hora, con un pico 2-4 horas y duración 6-8 horas.

Las dosis de insulina administrada durante el embarazo se deben ajustar a las necesidades de cada gestante. En general las necesidades de insulina pueden disminuir algo durante la primera mitad de la gestación, con oscilaciones rápidas de la glucemia y episodios de hipoglucemia. Durante la segunda mitad de la gestación, las necesidades aumentan hasta 2-3 veces la dosis previa al embarazo.

La insulina no cruza la placenta humana; sin embargo se debe tener presente que la glucosa cruza por difusión facilitada y que la glucemia fetal es controlada por la glucemia materna; esto es la hipoglucemia materna se acompaña de hipoglucemia fetal y la hiperglucemia materna de hiperglucemia fetal.

La administración de insulina a la mujer embarazada

no se asocia con efectos teratógenos sobre el feto humano.

La diabetes mellitus materna se asocia con aumento en la incidencia de malformaciones congénitas, de mortalidad perinatal y de complicaciones neonatales como hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia y policitemia. El adecuado control metabólico previo al embarazo y durante la gestación mejora el pronóstico de estas gestaciones.

Recomendaciones

El fármaco ha sido utilizado en un gran número de mujeres durante el embarazo; los estudios controlados realizados no han demostrado algún efecto peligroso durante el 1º trimestre y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores para el curso de la gestación, ni para la salud del feto o del neonato. La posibilidad de teratogénesis parece remota.

El riguroso control de la diabetes mellitus durante el periodo preconcepcional y durante el embarazo se asocia con una menor morbimortalidad materna y perinatal.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;834-6. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;19. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;153.

Fármaco	INSULINA GLARGINA					
Grupo farmacológico	Antidiabético					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Es un análogo de insulina de acción sostenida, de 24 horas de duración producido por tecnología DNA recombinante utilizando una cepa no patógena obtenida en laboratorio de Escherichia coli, difiere de la humana en que en la posición A21 es ocupada por glicina en reemplazo de asparagina y 2 argininas son adicionadas en la posición C - terminal de la cadena B.

El efecto hipoglucemiante por vía subcutánea es sostenido y uniforme, sin picos, pues una vez inyectada la solución ácida es neutralizada llevando a la formación de microprecipitados desde donde es lentamente liberada manteniendo una concentración relativamente constante durante 24 horas.

Puede ser utilizada en esquemas de múltiples dosis con insulina regular humana y análogos de acción rápida. No debe ser mezclada con otras insulinas en la misma jeringa.

Bibliografía

- Endocrinology prescribing guide. Thomson. PDR. Seven edition. 2005.

No se demostró efectos adversos en cuanto a embriotoxicidad y teratogénesis en animales en comparación con insulina humana. No hay estudios controlados en mujeres embarazadas.

Es esencial mantener un buen control metabólico en diabéticas tipo 1 y 2 como en mujeres con historia de diabetes gestacional antes de la concepción y durante todo el embarazo.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida. Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

El riguroso control de la diabetes mellitus durante el periodo preconcepcional y durante el embarazo se asocia con una menor morbilidad materna y perinatal.

Fármaco	INSULINA GLULISINE					
Grupo farmacológico	Antidiabético					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Es un análogo de insulina de acción rápida, producido por tecnología DNA recombinante, utilizando una cepa no patógena obtenida en laboratorio de Escherichia coli, difiere de la humana en que en la posición B3 es ocupada por lisina en reemplazo de asparagina y en la posición B29 de la cadena de aminoácidos la lisina es remplazada por ácido glutámico.

El efecto hipoglucemiante por vía intravenosa es muy similar la insulina humana, sin embargo por vía subcutánea el efecto es más rápido, pero también más

corto. Puede ser utilizada en esquemas de múltiples dosis con insulinas de acción intermedia o sostenida, o en bombas de infusión continua subcutánea.

No puede ser mezclada con otras insulinas en la misma jeringa, salvo con NPH, en caso de hacerlo cargar primero Glulisine.

Los estudios en animales no demostraron mayores diferencias con la insulina humana en relación a teratogenicidad o embriotoxicidad; los efectos adversos fueron relacionados con episodios de hipoglucemia, similares a los que se producen con insulinas humanas.

No se realizaron estudios controlados en mujeres embarazadas.

Es esencial mantener un buen control metabólico en diabéticas tipo 1 y 2 como en mujeres con historia de diabetes gestacional antes de la concepción y durante todo el embarazo.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida. Sólo deben utili-

zarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

El riguroso control de la diabetes mellitus durante el periodo preconcepcional y durante el embarazo se asocia con una menor morbilidad materna y perinatal.

Bibliografía

- Endocrinology prescribing guide. Thomson. PDR. Seven edition. 2005.

Fármaco	INSULINA LISPRO					
Grupo farmacológico	Antidiabético					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es producido por tecnología DNA-recombinante, utilizando una cepa no patógena obtenida en laboratorio de Escherichia coli, difiere de la humana en que en la posición de 2 aminoácidos en la cadena B.

El efecto hipoglucemiante por vía intravenosa es muy similar a la insulina humana, sin embargo por vía subcutánea el efecto es más rápido, pero también más corto. Puede ser utilizada en esquemas de múltiples dosis con insulinas de acción intermedia o sostenida, o en bombas de infusión continua subcutánea.

Se utiliza también en preparaciones premezcladas con insulina lispro protamina en concentración 75/25.

Los estudios en animales de experimentación demostraron mayores diferencias con la insulina humana en relación a teratogenicidad o embriotoxicidad. No se han comprobado efectos negativos sobre la fertilidad o daño al feto.

Tampoco se realizaron estudios controlados en mujeres embarazadas. Se informó de 2 casos de malfor-

maciones congénitas en la descendencia de mujeres diabéticas correctamente controladas.

Por otra parte, los fabricantes tienen constancia de 19 recién nacidos vivos de mujeres tratadas con el fármaco, una de las cuales presentó una malformación congénita.

Es esencial mantener un buen control metabólico en diabéticas tipo 1 y 2 como en mujeres con historia de diabetes gestacional antes de la concepción y durante todo el embarazo. Diabéticas tipo 1 en tratamiento con bombas de infusión continua con el fármaco han completado con éxito embarazos iniciados bajo este régimen.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida. Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

El riguroso control de la diabetes mellitus durante el periodo preconcepcional y durante el embarazo se asocia con una menor morbilidad materna y perinatal.

Bibliografía

- Diamond T, Korman N. Possible adverse fetal effect of insulin lispro. N Engl J Med 1997;337:1009.
- Endocrinology prescribing guide. Thomson. PDR. Seven edition 2005.
- Feig D. Lispro, aspart and pums during pregnancy. ADA 65th. Scientific Sessions San Diego, California. 2005.
- Kinsley BT, Agha R, Murray S, et al. A Comparison of soluble human insulin vs rapid insulin analogue in type 1 diabetes mellitus in pregnancy. Dublin Ireland. Poster. ADA 65th. Scientific Sessions San Diego, California 2005.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:458.

Fármaco		INSULINA NPH PORCINA Y BOVINA						
Grupo farmacológico		Antidiabético						
FDA			CERP (*)					
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d			

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Es una insulina de acción intermedia que se utiliza por vía subcutánea exclusivamente, su inicio de acción no varía en relación a las humanas a las 1 o 2 horas, ejerce su máxima acción a las 6 a 8 horas y dura hasta las 16 a 18 horas.

La insulina porcina se diferencia con las humanas en un aminoácido (terminal de la cadena B), en el caso de la bovina la diferencia es de 2 aminoácidos de la cadena A y el aminoácido terminal de la cadena B, estas insulinas producen mayor cantidad de anticuerpos en especial las bovinas, estos anticuerpos atraviesan la barrera placentaria.

El fármaco se utilizó durante años en el embarazo y no se demostró efectos teratogénicos ni embriotóxicos.

La mayor posibilidad de teratogénesis no está ligada a la utilización de insulinas de origen animal sino a la

hiperglucemia y el mal control metabólico en la mujer diabética pregestacional en las primeras semanas del embarazo. Así mismo la hipoglucemia demostró tener efectos negativos sobre el desarrollo del feto.

Desde la aparición de las insulinas humanizadas se preconizó el uso de las mismas sobre todo durante el embarazo, debido a la mayor antigenicidad de estas insulinas, la porcina en menor grado que la bovina.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida. Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

El riguroso control de la diabetes mellitus durante el periodo preconcepcional y durante el embarazo se asocia con una menor morbilidad materna y perinatal.

Bibliografía

- Metzger BE. Treatment of mild gestational diabetes mellitus. Is time for a controlled clinical trial? *Diabetes Care* 1988;11:813-816.
- Towner D, Kjos SL, Leung B, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18:1446-51.
- Veit O. Uso clínico de la insulina. *Diabetes mellitus*. García De Los Ríos M. Fundación de investigación y perfeccionamiento médico. Santiago. Chile 1992.

Fármaco		INSULINA REGULAR PORCINA Y BOVINA						
Grupo farmacológico		Antidiabético						
FDA			CERP (*)					
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d			

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Su inicio de efecto corresponde a los 20 a 30 minutos por vía subcutánea, más tardío pero más duradero que los análogos de acción rápida, el efecto dura entre 6 y 8 horas. Por vía intravenosa el efecto es el mismo que las insulinas humanizadas o los análogos de acción rápida.

La insulina porcina se diferencia con las humanas en un aminoácido, terminal de la cadena B; en el caso de la bovina la diferencia es de 2 aminoácidos de la cadena A y el aminoácido terminal

de la cadena B. Estas insulinas producen mayor cantidad de anticuerpos (en especial las bovinas), los cuales atraviesan la placenta humana. La mayor posibilidad de teratogénesis no está ligada a la utilización de insulinas de origen animal sino a la hiperglucemia y al mal control metabólico en la mujer diabética pregestacional en las primeras semanas del embarazo. Así mismo la hipoglucemia demostró tener efectos negativos sobre el desarrollo del feto.

Desde la aparición de las insulinas humanizadas se preconizó el uso de las mismas sobre todo durante

el embarazo, debido a la mayor antigenicidad de estas insulinas, la porcina en menor grado que la bovina.

Recomendaciones

El fármaco ha sido utilizado en un gran número de mujeres durante el embarazo; los estudios controlados realizados no han demostrado algún efecto peligroso durante el 1º trimestre y no existe evidencia

de riesgo en trimestres posteriores para el curso de la gestación, ni para la salud del feto o del neonato. La posibilidad de teratogénesis parece remota.

El riguroso control de la diabetes mellitus durante el periodo preconcepcional y durante el embarazo se asocia con una menor morbilidad materna y perinatal.

Bibliografía

- Metzger BE. Treatment of mild gestational diabetes mellitus. Is time for a controlled clinical trial? *Diabetes Care* 1988;11:813-816.
- Towner D, Kjos SL, Leung B, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18:1446-51.
- Veit O. Uso clínico de la insulina. *Diabetes mellitus*. García De Los Ríos M. Fundación de investigación y perfeccionamiento médico. Santiago. Chile 1992.

Fármaco		LEVOTIROXINA					
Sinónimos		L-tiroxina, T4					
Grupo farmacológico		Hormona tiroidea					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
A	A	A	A	A	A		

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La mayoría de las mujeres aumentan sus necesidades de tiroxina a lo largo de la gestación. A niveles séricos fisiológicos cruza la placenta humana en mínima cantidad, aunque al parecer suficiente como para proteger al feto y al recién nacido del hipotiroidismo congénito, pero no podría proporcionar a un feto con hipotiroidismo congénito concentraciones normales de hormonas tiroideas.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratogénos sobre el feto humano.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 554 fueron expuestos durante el 1º trimestre, en 25 (4,5%) se observaron malformaciones al nacer de 24 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 5/6 malformaciones cardiovasculares, 0/1 labio leporino, 0/0,3 espina bífida, 1/2 polidactilia, 1/1 defectos de reducción de miembros y 1/1 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Se informó de la administración directa por vía intramuscular o por vía intraamniótica del fármaco en la prevención del hipotiroidismo congénito en madres que habían sido expuestas al I 131 o bien para el tratamiento del bocio hipotiroideo fetal, sin que se observen efectos fetales adversos.

En circunstancias clínicas, como la agenesia tiroidea o enfermedades autosómicas recesivas en las que no existe síntesis de T4 fetal, la administración de levotiroxina a la madre causa niveles bajos de la hormona en la sangre del feto, que parecen ser suficientes como para proteger al feto de las alteraciones del desarrollo mental.

Es posible que el efecto protector se deba a un aumento en la conversión de T4 a T3 en la corteza cerebral en el feto hipotiroideo, que combinado con una menor tasa de degradación de la T3, tenga el efecto neto de normalizar los niveles intracelulares de la hormona tiroidea activa a nivel cerebral.

Recomendaciones

El fármaco ha sido utilizado en un gran número de mujeres durante el embarazo y los estudios controlados realizados no han demostrado algún efecto peligroso durante el 1º trimestre y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores para el curso de la gestación, ni para la salud del feto o del neonato. La posibilidad de teratogénesis parece remota.

Es el fármaco de elección para el tratamiento del hipotiroidismo durante el embarazo. En el caso de que la mujer esté tomando suplementos de hierro se recomienda que los fármacos se tomen separados por un intervalo de al menos 2 horas, ya que pueden formar complejos insolubles con la tiroxina y reducir su absorción.

Bibliografía

• Alfonso Fischbach AL, Guegan C, Saura R, et al. Diagnostic et traitement antenataux d'un goitre foetal hypothyroïdien. J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris 1994;23:888-91. • Bachrach LK, Burrow GN. Maternal-fetal transfer of thyroxine. N Engl J Med 1989;321:1549. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;914-7. • Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H, et al. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1989;160:673-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;58. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Klein AH, Hobel CJ, et al. Effect of intraamniotic fluid thyroxine injection on fetal serum and amniotic fluid iodothyronine concentrations. J Clin Endocrinol Metab 1978;47:1034-7. • Noia G, De Santis M, Tocci A, et al. Early prenatal diagnosis and therapy of fetal hypothyroid goiter. Fetal Diagn Ther 1992;7:138-43. • Montoro MN. Management of hypothyroidism during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1997;40:65-80. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1532. • Vulsma T, Gons MH, de Villder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. N Engl J Med 1989;321:13-6.

Fármaco	LIOTIRONINA					
Sinónimos	Triyodotironina, T3					
Grupo farmacológico	Hormona tiroidea					
	FDA			CERP (*)		
	1º trim A	2º trim A	3º trim A	1º trim A	2º trim A	3º trim A

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La liotironina a niveles séricos fisiológicos cruza la placenta humana en mínima cantidad pero a dosis muy altas se demostró el paso al feto.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratógenos sobre el feto humano.

Existe información de 34 nacidos que estuvieron expuestos durante el 1º trimestre de la gestación, sin que se observase relación entre el fármaco y malformaciones congénitas.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;923-4. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;58. • Dussault J, Row VV, et al. Studies of serum triiodothyronine concentration in maternal and cord blood: transfer of triiodothyronine across the human placenta. J Clin Endocrinol Metab 1969;29:595-606. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977:388-400. • Kearns JE, Hutson W. Tagged isomers and analogues of thyroxine (their transmission across the human placenta and other studies). J Nucl Med 1963;4:453-61.

Fármaco	METFORMINA					
Grupo farmacológico	Antidiabético					
	FDA			CERP (*)		
	1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco forma parte del grupo de las biguanidas. No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

Recomendaciones

El fármaco ha sido utilizado en un gran número de mujeres durante el embarazo y no se ha informado de ningún efecto peligroso para el curso de la gestación, ni para la salud del feto y del neonato.

Es el fármaco de elección para el tratamiento del hipotiroidismo durante el embarazo (ver levotiroxina).

La administración a ratas y conejos a dosis 2 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal, no evidenció efectos teratógenicos.

Otros investigadores informaron malformaciones como defectos del tubo neural y edema cuando se administró a ratas o ratones. Pero algunos no reportaron similares hallazgos.

Varios estudios de un mismo centro asistencial reportaron exposición al fármaco en mujeres con diagnóstico síndrome de ovarios poliquísticos, quienes continuaron con el tratamiento luego de la concepción, manifestando que redujeron la tasa de abortos espontáneos en el 1º trimestre y la de diabetes gestacional, sin aumentar la tasa de malformaciones congénitas o de complicaciones maternas.

Un estudio describió la exposición al fármaco en el tratamiento de la diabetes gestacional en forma aislada en 15 mujeres, asociada a gliburide en 6 y ésta última sola en 9. Ninguno de los recién nacidos presentó hipoglicemia y sólo 1 de ellos evidenció una malformación congénita cardíaca (defecto del septo ventricular).

Otro grupo de investigadores describió el seguimiento de 60 gestaciones que recibieron el fármaco en el 2º o 3º trimestre por diabetes, 39 preexistente y 21 gestacionales, que no pudieron ser controladas con la dieta sola. No se evidenciaron diferencias entre los grupos cuando lo compararon con gestantes

insulino dependientes y no insulino dependientes, al analizar los resultados de hiperbilirrubinemia, policitemia, enterocolitis necrotizante o malformaciones congénitas mayores pero sí en la mortalidad perinatal.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han mostrado un efecto teratógeno que no fue confirmado en estudios en embarazadas durante el 1º trimestre de gestación, y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

Los estudios clínicos realizados en la mujer embarazada que han recibido el fármaco no indican aumento del riesgo de anomalías o de otros efectos adversos, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

Aunque la posibilidad de riesgo fetal es muy remota, se debe utilizar con precaución durante el embarazo.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1017-21.
- Coetzee EJ, Jackson WP. Diabetes newly diagnosed during pregnancy: A 4-year study at Groote Schuur Hospital. S Afr Med J 1979;56:467-75.
- Coetzee EJ, Jackson WP. Metformin in management of pregnant insulin-independent diabetics. Diabetologia 1979;16:241-5.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;19.
- Denno KM, Sadler TW. Effects of the biguanide class of oral hypoglycemic agents on mouse embryogenesis. Teratology 1994;49:260-6.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, et al. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. Fertil Steril 2001;75:46-52.
- Glueck CJ, Wang P, et al. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. Hum Reprod 2002;17:2858-64.
- Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, et al. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2002;77:520-5.
- Miao J, Smoak IW. In vitro effects of biguanide, metformin, on early-somite mouse embryos (abstrac). Teratology 1994;49:389.

Fármaco		METILPREDNISOLONA			
Grupo farmacológico		Corticosteroide			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
D	C	C	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada, el fármaco cruza la placenta humana pero en escasas cantidades.

La administración a animales de experimentación se asoció a defectos en el paladar pero estos hallazgos no fueron confirmados en el ser humano.

No se informó de efectos adversos sobre el feto asociados con la administración a la mujer embara-

zada, la mayoría de las publicaciones hacen referencia al uso en el lupus eritematoso sistémico.

El uso de altas dosis se asoció a ruptura prematura de membrana, infecciones urinarias y complicaciones maternas como diabetes gestacional, hipertensión arterial, osteoporosis y necrosis óseas avascular.

Los neonatos de madres que utilizaron dosis importantes de corticoides durante el embarazo deben

ser observados muy especialmente buscando signos de insuficiencia adrenal.

Por otro lado, la administración prenatal de glucocorticoides a la madre no sólo tiene efectos beneficiosos sobre la maduración del pulmón fetal, sino también, de forma directa o indirecta, sobre otros órganos y sistemas (ver dexametametasona, betametasona).

Recomendaciones

Se sospecha que puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato cuando se lo utiliza en el 1º trimestre de la gestación.

No debe utilizarse en la mujer embarazada en el 1º trimestre o en aquella que puede quedar embarazada,

excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro. Si el fármaco se utiliza durante este periodo o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Cuando se lo utiliza en el 2º o 3º trimestre de la gestación, el fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

Sin embargo, los beneficios de la administración prenatal sobre el feto en riesgo de nacimiento pretérmino son superiores a los riesgos potenciales (ver dexametametasona, betametasona).

Bibliografía

- Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, ET AL. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006;65:285-93.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;58.
- Laifer S A, Guido R S. Reproductive Function and Outcome of Pregnancy After Liver Transplantation in Women. *Mayo Clin Proc* 1995;388-94.
- Mok CC, Wong R W S. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 2001;77:157-65.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:943.

Fármaco	METIMAZOL					
Sinónimos	Tiamazol					
Grupo farmacológico	Antitiroideo					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
D	D	D	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana con una relación feto/materna que fue demostrada en dos pacientes que se sometieron a interrupciones voluntarias del embarazo en el 2º trimestre de 0,71 y 0,81, representando el 0,22 y 0,24% de la dosis administrada respectivamente.

Se informó que la administración a la madre puede causar aplasia cutánea neonatal. Sin embargo sólo se comunicaron 11 casos de aplasia cutánea por el fármaco (< 1%) y en algunos casos puede existir relación familiar. Además, otros informes clínicos sugieren que el riesgo de aplasia cutánea en los nacidos de mujeres tratadas no era diferente al observado en mujeres eutiroides y otros sostienen que podría deberse al hipertiroidismo mismo. De esta forma se afirma que la propensión supuesta del metimazol

para producir defectos congénitos del cuero cabelludo fetal tiene fundamento insuficiente como para evitar su uso durante el embarazo.

Se sugirió también que la administración a la mujer embarazada puede inducir bocio e hipotiroidismo en el feto; sin embargo este hecho no se encontró en la práctica clínica. Existe un hipotiroidismo serológico transitorio en el 1-5% de los nacidos de madres tratadas con tionamidas, aunque su transcendencia clínica es mínima.

Otros informes de casos sobre anomalías congénitas asociadas incluyeron atresia de las coanas, atresia esofágica y fistula traqueoesofágica pero la incidencia de tales anomalías no es mayor que en la población general.

Además se informó de un caso de gastrosquisis en un latante tras la exposición materna al carbamazol (que se metaboliza rápida y totalmente a tiamazol

en el organismo).

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

Bibliografía

• Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1027-35. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Guignon AM, Mallaret MP, Jouk PS. Carbimazole-related gastroschisis. Ann Pharmacother 2003;37:829-31. • Johnsson E, Larsson G, Ljunggren M. Severe malformations in infant born to hyperthyroid woman on methimazole. Lancet 1997;350:1520. • Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. Thyroid 1994;4:129-33. • Marchant B, Brownlie EW, Hart DM, et al. The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole. J Clin Endocrinol Metab 1977;45:1187-93. • Masiukiewicz US, Burrow GN. Hyperthyroidism in pregnancy: diagnosis and treatment. Thyroid 1999;9:647-52. • Milham S. Scalp defects in infants of mothers treated for hyperthyroidism with methimazole or carbimazole during pregnancy. Teratology 1985;32:321. • Monotami N, Noh J, Oyanagi H, et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. N Engl J Med 1986;315:24. • O'Doherty MJ, McElhatton PR, Thomas SH. Treating thyrotoxicosis in pregnant or potentially pregnant women. BMJ 1999;318:5-6. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1535. • Van Dijke CP, Heyendael RS, De Kleine MJ. Methimazole, carbimazole and congenital skin defects. Ann Intern Med 1987;106:60-1. • Vogt T, Stolz W, Landthaler M. Aplasia cutis congenita after exposure to methimazole: a causal relationship? Br J Dermatol 1995;133:994-6. • Wing DA, Millar LK, Koonings PP, et al. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1994;170:90-5.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Fármaco	PIOGLITAZONA, hidrocloreuro de					
Grupo farmacológico	Antidiabético oral					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas a dosis 10 o más veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) se relacionó con aumento de pérdidas embrionarias, retraso en el crecimiento y reducción en el peso fetal. Por otra parte, la administración a conejos a 40 veces la DMRHSC evidenció efectos embri-

tóxicos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos teratogénicos sobre el feto, y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2006. Diabetes Care 2006;29:S4-S42. • Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1315-6. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;20. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		PREDNISOLONA			
Grupo farmacológico		Corticosteroide			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
D	C	C	B1	B1	B1

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana; cuando se administra a la madre por vía intravenosa en la gestación a término, los niveles en sangre fetal son un 12% de los observados en sangre materna. Este hecho sugiere que los corticoides cuya estructura se asemeja a la de los corticoides endógenos son inactivados en gran medida al cruzar la placenta y al llegar al feto.

La inactivación del fármaco puede reflejar las concentraciones relativamente grandes de la deshidrogenasa de 11- β -hidroxiesteroides que existe en la placenta y en las membranas ovulares. Esta enzima realiza la interconversión de los 11- β -hidroxilo y ceto entre la forma hidroxilo activa y la cetónica inactiva. La placenta humana metaboliza ampliamente la

prednisolona hasta su forma inactiva (51,4%).

Excepto por casos clínicos aislados, en los que es difícil establecer la relación causa-efecto, no se informó que la administración a la madre se asocie con defectos congénitos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 143 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 11 (7,7%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores 6 esperadas, entre ellas (encontradas/esperadas) 2/1 malformaciones cardiovasculares y 1/0 hipospadias. No reportaron malformaciones en otras 4 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia o defectos de reducción de miembros. Los datos sugieren una posible asociación entre la exposición y las anomalías congénitas en forma global, aunque otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Bibliografía

- Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, et al. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr* 1972;81:936-45.
- Blanford AT, Murphy BEP. In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:264-7.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1335.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;58,152
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Osinki OA. Steroid 11-beta-oldehydrogenase in human placenta. *Nature* 1960;187:777.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;234.

Fármaco		PREDNISONA			
Grupo farmacológico		Corticosteroide			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
D	C	C	B1	B1	B1

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Cruza la placenta humana y cuando se administra a la madre por vía intravenosa en la gestación a término, los niveles en

sangre fetal son un 91% de los observados en sangre materna. Los corticoides cuya estructura se asemeja a la de los corticoides endógenos son inactivados en gran medida al cruzar la placenta y al llegar al feto.

Un estudio de casos y controles del "California Birth Defects Monitoring Program" analizó datos de

552.601 nacimientos. Comparó la exposición perinatal a varios corticoides, entre ellos la dexametasona, al menos un mes antes de la concepción y hasta tres meses después, con malformaciones congénitas, específicamente labio leporino (n=662, 85% elegibles), alteraciones conotruncuales (n=207, 87%), defectos del tubo neural (n=265, 84%), anomalías de los miembros (n=165, 85%) y controles sanos (n=734, 78%). Hallaron 13 casos de exposición perinatal a los corticoides, 9 de ellos con labio leporino (prednisona 2, cortisona 3, triancinolona 1, dexametasona 1, cortisona y prednisona 1 y corticoide no especificado 1); 1 con DTN (corticoide inyectable no especificado) y 3 controles (hidrocortisona 1 y prednisona 2). Los datos sugieren que podría haber una asociación con el labio leporino, pero los autores sostienen que sería improbable al no hallar un aumento en la incidencia de las otras malformaciones y el escaso número de mujeres expuestas.

Un estudio de cohorte del uso de corticoides en la gestación, reportó en forma prospectiva 187 seguimientos (184 gestantes, 3 gemelares) expuestos al fármaco y lo compararon con 188 controles. Determinaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo expuesto con menor edad gestacional al nacimiento (38 vs 39,5 semanas), mayor tasa de nacimientos prematuros (17% vs 5%) y bajo peso al nacer (3.112 gr vs 3.429 gr). sin embargo, no hallaron tales diferencias cuando analizaron las malformaciones congénitas mayores (3,6% vs 2%).

Por otro lado, se publicó un metaanálisis de diversos estudios de cohortes y de casos y controles, que evaluó la posible asociación entre la exposición a glucocorticoides por vía sistémica (en la mayoría de los estudios el intervalo de la dosis fue equivalente a 5-40 mg al día de prednisona) durante el 1º trimestre y la aparición de malformaciones congénitas mayores en los neonatos de madres con diversas enfermedades. Los resultados fueron distintos, en función del tipo de estudio analizado.

En el análisis de 6 estudios de cohortes (n=51.470) no se observó incremento en el riesgo de malformaciones congénitas mayores en la población expuesta a glucocorticoides, OR 1,45 (IC 95%0,80-2,60) excepto cuando el estudio con mayor número de pacientes (n=50.282) que analizaba conjuntamente los defectos congénitos mayores y menores, era excluido del análisis, OR 3,03 (IC 95% 1,08-8,54). El análisis de 4 estudios de casos y controles (n=71.705)

puso de manifiesto un aumento significativo del riesgo para los defectos de la cavidad oral, OR 3,35 (IC 95%1,97-5,69).

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 236 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 11 (4,7%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores 10 esperadas, incluyendo (encontradas/esperadas) 2/2 malformaciones cardiovasculares. No se reportaron malformaciones en otras 5 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Algunos casos clínicos informaron asociación luego de la exposición al fármaco con defectos congénitos, pero, es difícil establecer la relación causa-efecto.

Por otro lado, la administración prenatal de glucocorticoides a la madre no sólo tiene efectos beneficiosos sobre la maduración del pulmón fetal, sino también, de forma directa o indirecta, sobre otros órganos y sistemas (ver dexametasona, betametasona).

Recomendaciones

Cuando se utiliza en el 2º o 3º trimestre de la gestación, el fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

Sin embargo, los beneficios de la administración prenatal sobre el feto en riesgo de nacimiento pretérmino son superiores a los riesgos potenciales (ver dexametasona, betametasona).

Se sospecha que puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato, cuando se utiliza en el 1º trimestre de la gestación.

No debe utilizarse en la mujer embarazada en el 1º trimestre o en la mujer que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro. Si el fármaco se utiliza durante este periodo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, et al. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr* 1972;81:936-45.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1335-9.
- Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999;86:242-4.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Katz FH, Duncan BR. Entry of prednisone into human milk. *N Engl J Med* 1975;293:1154.
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;235.

Fármaco	PROPILTIOURACILO					
Sinónimos	PTU					
Grupo farmacológico	Antitiroideo					
FDA			CERP (*)			
1° trim D	2° trim D	3° trim D	1° trim D	2° trim D	3° trim D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco cruza la placenta humana desde las etapas iniciales del embarazo. En un caso de interrupción voluntaria de la gestación en la semana 8 de embarazo, a las 2 horas de la administración de 15 mg a la madre se observó cómo del 0,0016-0,0042% de la dosis se encontraba en los tejidos fetales; en otro feto a la semana 12 la relación de los niveles del fármaco en sangre feto/materna fueron de 0,27 y la dosis recibida por el feto del 0,02% de la administrada a la madre. Finalmente, en otro, en la semana 16, los mismos parámetros fueron del 0,35 y del 0,025%.

En gestantes a término, luego de la administración de 100-150 mg con intervalo administración al nacimiento de 1 a 9 horas, los niveles en sangre materna fueron de 0,19 $\mu\text{g/ml}$ ($< 0,02\text{-}0,52 \mu\text{g/ml}$) y en sangre del cordón de 0,36 $\mu\text{g/ml}$ (0,03-0,67 $\mu\text{g/ml}$). La relación feto/materna fue de 1,9.

Aunque existen informes de casos aislados sobre la aparición de malformaciones congénitas en recién nacidos expuestos, su incidencia es similar a la tasa esperada de malformaciones. No se sugirió que sea un fármaco causante de malformaciones.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 35 fueron expuestos durante el 1° trimestre; en 1 (2,9%) se observaron malformaciones al nacer de 1 esperada, el mismo correspondió a hipospadia, ninguna esperada.

Como el fármaco cruza la placenta puede producir hipotiroidismo fetal moderado cuando se administra cerca del término del embarazo, que se manifiesta como bocio neonatal y es el resultado del aumento de los niveles de la tirotrópina fetal. El bocio es generalmente de pequeño tamaño y no suele causar obstrucción de las vías aéreas. La incidencia estimada de esta complicación es del 12%.

La administración durante las etapas iniciales del embarazo no se asoció con bocio fetal, ya que el tiroideo fetal no empieza la síntesis hormonal hasta la semanas 11-12 del embarazo.

Se informó de 2 casos de bocio fetal diagnosticados en el 2° trimestre de la gestación, 22 y 24 semanas

en madres tratadas con el fármaco durante las primeras semanas del embarazo y en las que la función tiroidea fetal se estudió mediante cordocentesis. En un caso se administró en varias ocasiones 600 μg de L-tiroxina en la cavidad amniótica, en el otro se administró a la madre de forma permanente un análogo tiroideo, el ácido 3,5,3' triiodotiroacético. En ambos casos se logró la normalización de la función tiroidea fetal y la disminución del tamaño del bocio.

Se informó de otro caso similar en que el tratamiento con 250 μg semanales intraamnióticos de L-tiroxina fue eficaz.

No se puede predecir en qué casos la exposición va a causar bocio, y no parece depender de la dosis, aunque es recomendable utilizar la más baja posible que conduzca a un estado eutiroideo materno, especialmente durante el 3° trimestre del embarazo.

No se observó que la hipotiroxinemia inducida por el fármaco intraútero afecte al desarrollo intelectual o físico de los recién nacidos.

Se informó de un caso de hepatitis neonatal, posiblemente secundaria a la acción del fármaco en un recién nacido cuya madre fue tratada durante el embarazo.

La prevalencia del hipertiroidismo durante el embarazo es de alrededor del 0,2%, en la mayoría de los casos relacionados con la enfermedad de Graves. En condiciones ideales la mujer hipertiroidea debería estar eutiroidea antes de la concepción. La incidencia de morbilidad materna y neonatal es significativamente más alta en las pacientes con hipertiroidismo no controlado.

El PTU y el metimazol tienen una eficacia similar en el control de la enfermedad. En la mayoría de las pacientes al cabo de 3-8 semanas de tratamiento mejoran los síntomas y las pruebas de función tiroidea retornan a la normalidad.

En la práctica, para disminuir el riesgo de alteración de la función tiroidea fetal, se recomienda utilizar la dosis mínima del fármaco que mantenga la tiroxina libre en el rango alto de la normalidad o levemente dentro del rango tirotóxico.

Las tiamidas son la base del tratamiento farmacológico del hipertiroidismo durante el embarazo, aunque se puede asociar con hipotiroidismo fetal. En términos de la función tiroidea fetal el PTU es preferido al metimazol en función del menor paso placentario. Sin embargo esta elección no se apoya por las observaciones clínicas.

Se ha observado cómo en la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos de madres hipertiroides tratadas con PTU o con metimazol los niveles de T4 libre y de TSH son similares. La incidencia de niveles bajos de T4 libre (6% vs 7%) y altos de TSH (21% vs 14%) tampoco son diferentes. Este mismo estudio indica que existe una escasa relación entre la dosis materna y el estado tiroideo del feto, e incluso con dosis bajas se observan cambios en la función tiroidea. Además, en un modelo experimental "in vitro" la cinética de transferencia de placentaria de

ambos fármacos fue similar.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

El fármaco ha sido utilizado en el tratamiento del hipertiroidismo durante hace muchos años y se considera de elección durante el embarazo.

No se recomienda la utilización de la combinación de fármacos tiroideos-antitiroideos ya que su uso simultáneo hace que la dosis de PTU requerida sea mayor y la transferencia placentaria de T3 y T4 es muy escasa e insuficiente en cualquier caso para tratar un posible hipotiroidismo fetal.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1364-8.
- Burrow GN, Klatskin EH, Genel M. Intellectual development in children whose mothers received propylthiouracil during pregnancy. *Yale J Biol Med* 1978;51:151-6.
- Burr WA. Thyroid disease. *Clin Obstet Gynecol* 1981;8:341-51.
- Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, et al. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med* 1981;304:525-8.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;59.
- Eisenstein Z, Weiss M, et al. Intellectual capacity of subjects exposed to methimazole or propylthiouracil in utero. *Eur J Pediatr* 1992;151:558-9.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gardner DF, Cruikshank DP, et al. Pharmacology of propylthiouracil (PTU) in pregnant hyperthyroid women: Correlation of maternal PTU concentrations with cord serum thyroid function tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:217-20.
- Hayashida CY, Duarte AJ, Sato AE, et al. Neonatal hepatitis and lymphocyte sensitization by placental transfer of propylthiouracil. *J Endocrinol Invest* 1990;13:937-41.
- Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid*. 1994;4:129-33.
- Marchant B, Brownile EW, Hart DM, et al. The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:1187-93.
- Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:45-64.
- Momotani N, Noh JY, et al. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3633-6.
- Mortimer RH, Cannell GR, Addison RS, et al. Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3099-102.
- Nicolini U, Venegoni E, Acaia B, et al. Prenatal treatment of fetal hypothyroidism: is there more than one option? *Prenat Diagn* 1996;16:443-8.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006.
- Van Loon AJ, Derksen JT, et al. In utero diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism, caused by maternal use of propylthiouracil. *Prenat Diagn* 1995;15:599-604.
- Wing DA, Millar LK, Koonings PP, et al. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:90-5.

Fármaco		REPAGLINIDA			
Grupo farmacológico		Antidiabético oral			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración al animal de experimentación a dosis 40 veces superiores a la recomendada en el ser humano tiene efectos teratogénicos; sin embargo a dosis 15 veces superiores causa deformi-

dades esqueléticas no teratogénicas como húmero más corto y delgado. El significado de este hecho no es bien conocido, ya que las observaciones en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos ni otros efectos adversos fetales; no existen

estudios adecuados.

Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción,

Bibliografía

• American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes–2006. Diabetes Care 2006;29:S4-S42. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;20.

el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo pre y postnatal.

Sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Fármaco		ROSIGLITAZONA, <i>maleato de</i>				
Grupo farmacológico		Antidiabético oral				
FDA			CERP (*)			
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim	
C	C	C	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas y conejos a dosis 20 y 75 veces superiores a la máxima recomendada diariamente en el ser humano respectivamente, no produjo alteraciones en la implantación, en el embrión ni tiene efectos teratogénicos, pero evidenció patología placentaria en las primeras. Por otra parte, administradas a mitad o hacia el final de la gestación en ambas especies se asoció con retardo de crecimiento e inclusive muerte fetal.

Se describió el uso precoz durante el embarazo en una mujer de 35 años con hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, epilepsia y obesidad mórbida. Fue tratada con rosiglitazone (4 mg/día) atorvastatina, glicazida, acarbose, espironolactona, hidroclorotiazida, carbamazepina, amitriptilina, clordiazepoxido, entre otras hasta la semana 8 de gestación en la que se confirmó el embarazo, luego del cual se suspendieron todos estos fármacos y reemplazados por alfametildopa e insulina durante el tiempo restante. A la semana 36 se realizó cesárea naciendo una niña de 3.500 gr, Apgar 7-8 al minuto y a los 5 minutos de vida respectivamente, aparentemente sana hasta los 4 meses de vida.

Bibliografía

• American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2006. Diabetes Care 2006;29:S4-S42. • Belli SH, Graffigna MN, Oneto A, et al. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004;81:624-9. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1438-9. • Cataldo NA, Abbasi F, McLaughlin TL, et al. Improvement in insulin sensitivity followed by ovulation and pregnancy in a woman with polycystic ovary syndrome who was treated with rosiglitazone. Fertil Steril. 2001;76:1057-9. • Checa MA, Requena A, Salvador C, et al. Insulin-sensitizing agents: use in pregnancy and as therapy in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update 2005;11:375-90. • Choi JS, Han JY, Ahn HK, et al. Exposure to rosiglitazone and fluoxetine in the first trimester of pregnancy. Diabetes Care 2006;29:2176. •

Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo pre y postnatal.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Utilizada en el tratamiento de la hiperglucemia durante el embarazo en diabetes gestacional o pregestacional, es considerada teratogénica e incrementa la morbi-mortalidad neonatal. Se recomienda el uso de insulino terapia a pleno para prevenir complicaciones pre y post parto.

Al igual que las demás glitazonas, podría tener indicación en el tratamiento de mujeres con síndrome de ovario poliquístico en quienes además de los beneficios en cuanto a riesgo cardiovascular y diabetes, podría mejorar el índice de ovulación y por tanto la fertilidad asociada a citrato de clomifeno. Sin embargo, no hay suficientes estudios para asegurar que el riesgo es mayor que el beneficio.

De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews* 2003;24:633-7. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;20. • Ehrman DA. Polycystic ovary syndrome. *NEMJ* 2005;352:1223. • Ghazeeri G, Kutteh WH, Bryer-Ash M, et al. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:562-6. • Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, et al. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. *Reprod Toxicol* 2004;18:619-21.

Fármaco	TOLAZAMIDA					
Grupo farmacológico	Antidiabético oral					
	FDA			CERP (*)		
	1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim
	C	C	C	C	C	C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

No hay datos disponibles sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o no teratogénicos.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratógenos; no existen estudios adecuados.

Un informe incluyó a 21 gestantes con diabetes no insulino-dependiente tratadas con hipoglucemiantes orales durante el 1° trimestre del embarazo, hasta que fueron sustituidos por insulina tras la primera consulta prenatal (rango de 3 a 28 semanas); como grupo control se utilizaron 40 gestantes diabéticas no insulino-dependientes igualadas en cuanto a edad, procedencia étnica, paridad y control glucémico. En 11 (52%) gestantes de los recién nacidos expuestos presentaron malformaciones congénitas mayores y menores en comparación con 6 (15%) de los controles. Además, las anomalías en los pabellones auriculares, una malformación que existe en la embriopatía diabética pero que es poco frecuente, ocurrió en 6 de los recién nacidos expuestos y en ninguno de los no expuestos. Un recién nacido presentó una malformación auricular con engrosamiento de la curvatura del pabellón de la oreja y malformación superior de la hélice, fue descrito luego de que la madre recibiera el fármaco durante las primeras 12 semanas de gestación.

Informaron además 17 recién nacidos vivos en el grupo expuestos y 36 en los no expuestos; la incidencia de hipoglucemia al nacer fue similar en ambos grupos, 53% para cada uno, pero 3 de los recién nacidos expuestos presentaron episodios de hipoglucemia al 2°, 4° y 7° día de vida. Este hecho se atribuyó a una hiperplasia de las células beta que puede aumentar por la exposición a los hipoglucemiantes orales. La incidencia de hiperbilirrubinemia, presente en 10, 67% vs 13, 36%; $p < 0,04$, y de policitemia e hiperviscosidad sanguínea que requirió transfusiones de intercambio parciales en 4, 27% vs 1, 3%; $p < 0,03$, fueron superiores en el grupo expuesto.

La administración de sulfonilureas a la madre en los días previos al parto se puede asociar con hipoglucemia prolongada y grave del recién nacido (4 a 10 días). Este hecho es más frecuente en los fármacos con vida media prolongada.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización de los antidiabéticos orales para el control del estado diabético en la mujer embarazada.

No se informó que la administración se asocie con hipoglucemia sintomática prolongada, hecho que sí ocurrió con la acetoexamida y clorpropamida. En el caso de que se esté utilizando, se aconseja interrumpir su administración al menos 48 horas antes del parto para evitar esta complicación potencial.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1590-1. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Friend JR. Diabetes. *Clin Obstet Gynaecol* 1981;8:353-82. • Piacquadro K, Hollingsworth DR, Murphy H. Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. *Lancet* 1991;338:866-9.

Fármaco	TOLBUTAMIDA					
Grupo farmacológico	Antidiabético oral					
FDA			CERP (*)			
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim	
C	C	C	C	C	C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana y los niveles observados en el neonato son más altos que los maternos, incluso varias horas después del nacimiento. Además en el modelo experimental "in vitro", cotiledón de placenta humana aislado, la tasa de transferencia placentaria fue superior a la de la otros antidiabéticos orales como la clorpropamida, glicipida y gliburida.

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, tiene efectos teratógenos.

Por otra parte, la administración en el ser humano no se asoció con aumento de malformaciones congénitas, por encima de la esperada en pacientes con diabetes mellitus; sin embargo, se reportaron casos de malformaciones atribuidas a la exposición al fármaco, pero la relación de causalidad es poco clara.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 4 fueron expuestos durante el 1° trimestre; 1 malformación congénita mayor fue descrita de 1 esperada, pero no se detalló la misma.

Un informe incluyó a 21 gestantes con diabetes no insulino-dependiente tratadas con hipoglucemiantes orales durante el 1° trimestre del embarazo, hasta que fueron sustituidos por insulina tras la primera consulta prenatal (rango de 3 a 28 semanas); como grupo control se utilizaron 40 gestantes diabéticas no insulino-dependientes igualadas en cuanto a edad, procedencia étnica, paridad y control glucémico. 11 (52%) gestantes de los recién nacidos expuestos presentaron malformaciones congénitas mayores y menores en comparación con 6 (15%) de los controles. Además, las anomalías en los pabellones auriculares, una malformación que existe en la embriopatía diabética pero que es poco frecuente, ocurrió en 6 de los recién nacidos expuestos y en ninguno de los no expuestos. Un recién nacido presentó una malformación auricular con engrosamiento de la

curvatura del pabellón de la oreja y malformación superior de la hélice, fue descrito luego de que la madre recibiera el fármaco durante las primeras 12 semanas de gestación.

Informaron además 17 recién nacidos vivos en el grupo expuestos y 36 en los no expuestos; la incidencia de hipoglucemia al nacer fue similar en ambos grupos, 53% para cada uno, pero 3 de los recién nacidos expuestos presentaron episodios de hipoglucemia al 2°, 4° y 7° día de vida. Este hecho se atribuyó a una hiperplasia de las células beta que puede aumentar por la exposición a los hipoglucemiantes orales. La incidencia de hiperbilirrubinemia, presente en 10, 67% vs 13, 36%; $p < 0,04$, y de policitemia e hiperviscosidad sanguínea que requirió transfusiones de intercambio parciales en 4, 27% vs 1, 3%; $p < 0,03$, fueron superiores en el grupo expuesto.

La administración de sulfonilureas a la madre en los días previos al parto, se puede asociar con hipoglucemia prolongada y grave del recién nacido (4 a 10 días). Este hecho es más frecuente en los fármacos con vida media prolongada.

Por otra parte, se informó de trombocitopenia neonatal persistente durante 2 semanas luego del nacimiento, inducida por el fármaco administrado a la madre en la etapa prenatal.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

Aunque es teratógena en el animal de experimentación, este hecho no se ha observado en la especie humana. A pesar de ello, no se recomienda la utilización durante el embarazo ya que el control del estado diabético es difícil.

No se ha informado de que la administración se asocie con hipoglucemia sintomática prolongada, hecho que sí ha ocurrido con la acetohexamida y clorpropamida. Se aconseja interrumpir su administración al menos 48 horas antes del parto para evitar esta complicación potencial.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Tolbutamide. Section 68:20:20. Bethesda: American Society of

Hospital Pharmacists, 1993;1980. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1592-4. • Elliott BD, Schenker S, Langer O, et al. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. Am J Obstet Gynecol 1994;171:653-60. • Elliott B, Schenker S, Langer O, et al. Oral hypoglycemic agents: profound variation exists in their rate of human placental transfer. Society of Perinatal Obstetricians Abstract. Am J Obstet Gynecol 1992;166:368. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Friend JR. Diabetes. Clin Obstet Gynaecol 1981;8:353-82. • Miller DI, Wishinsky H, Thompson G. Transfer of tolbutamide across the human placenta. Diabetes 1962; 11(Suppl):93-7. • Piacquadio K, Hollingsworth DR, Murphy H. Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. Lancet 1991;338:866-9. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;268. • Schiff D, Aranda J, Stern L. Neonatal thrombocytopenia and congenital malformation associated with administration of tolbutamide to the mother. J Pediatr 1970;77:457-8.

Fármaco	TRIAMCINOLONA					
Grupo farmacológico	Corticosteroide					
	FDA			CERP (*)		
	1º trim D	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

En primates cruza la placenta con muy escasa transformación y la relación feto/madre es de 0,6; por otra parte, alcanza niveles tisulares superiores a los del cortisol en ratas.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, aunque a partir de los datos obtenidos en el animal de experimentación cabe esperar que así sea.

La administración a ratas y ratones produce fisura palatina. Un estudio que analizó la exposición por vía intramuscular a dosis materna no letal de 0,125-0,5 mg/kg/día en ratas a diversas edades gestacionales, produjo restricción del crecimiento intrauterino en todas las dosis analizadas. Cuando se administraron altas dosis se asoció con aumento de las reabsorciones, fisura palatina, hernia umbilical, falta de descenso del testículo y reducción en la osificación.

La administración en primates indujo malformaciones del sistema nervioso central como encefalocele, meningocele, hidrocefalia, dismorfia del cerebro medio y malformaciones craneofaciales.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 56 casos de exposición a diversos corticoides durante el 1º trimestre, incluyendo 8 al fármaco. Informaron 2, 3,6% (RR 0,47) para el total de exposiciones, sugiriendo que no hay relación entre la exposición a este grupo de fármacos y malformaciones congénitas.

Un estudio de casos y controles del "California Birth Defects Monitoring Program" analizó datos de 552.601 nacimientos. Comparó la exposición perinatal a varios corticoides, al menos un mes antes de la concepción y hasta tres meses después, con malformaciones congénitas, específicamente labio leporino (n=662, 85% elegibles), alteraciones co-

notroncales (n=207, 87%), defectos del tubo neural (n=265, 84%), anomalías de los miembros (n=165, 85%) y controles sanos (n=734, 78%). Hallaron 13 casos de exposición perinatal a los corticoides, 9 de ellos con labio leporino (prednisona 2, cortisona 3, triamcinolona 1, dexametasona 1, cortisona y prednisona 1 y corticoide no especificado 1); 1 con DTN (corticoide inyectable no especificado) y 3 controles (hidrocortisona 1 y prednisona 2). Los datos sugieren que podría haber una asociación con el labio leporino, pero los autores sostienen que sería improbable al no hallar un aumento en la incidencia de las otras malformaciones y por el escaso número de mujeres expuestas.

Un estudio de cohorte del uso de corticoides en la gestación, reportó en forma prospectiva 187 seguimientos (184 gestantes, 3 gemelares) expuestos al fármaco y lo compararon con 188 controles. Determinaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo expuesto con menor edad gestacional al nacimiento (38 vs 39,5 semanas), mayor tasa de nacimientos prematuros (17% vs 5%) y bajo peso al nacer (3.112 gr vs 3.429 gr). sin embargo, no hallaron tales diferencias cuando analizaron las malformaciones congénitas mayores (3,6% vs 2%).

Se informó de una gestante que se aplicó 40 mg/día de crema por una dermatitis atópica desde la semana 12 hasta la semana 29 de gestación; el recién nacido presentó restricción del crecimiento intrauterino simétrico que se atribuyó al uso del fármaco.

Sólo se localizó un informe que describió la experiencia con este fármaco con buenos resultados.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos

reproductivos.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Si la mujer recibe el fármaco durante el embarazo, o comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el mismo, debe ser informada de los potenciales riesgos para el feto. La mujer en edad reproductiva debe utilizar un método contraceptivo eficaz durante el tratamiento con este fármaco.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1618-20.
- Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999;86:242-4.
- Dombrowski MP, Brown CL, Berry SM. Preliminary experience with triamcinolone acetonide during pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1996;5:310-3.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;388-400.
- Katz VL, Thorp JM Jr, Bowes WA Jr. Severe symmetric intrauterine growth retardation associated with the topical use of triamcinolone. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:396-397.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;272.
- Rowland JM, Althaus ZR, et al. Comparative distribution and metabolism of triamcinolone acetonide and cortisol in the rat embryomaternal unit. *Teratology* 1983;27:333-341.
- Rowland JM, Hendrickx AG. Teratogenicity of triamcinolone acetonide in rats. *Teratology* 1983;27:13-8.
- Slikker W Jr, Althaus ZR, Rowland JM, et al. Comparison of the transplacental pharmacokinetics of cortisol and triamcinolone acetonide in the rhesus monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;223:368-374.
- Tarara RP, Cordy DR, Hendrickx AG. Central nervous system malformations induced by triamcinolone acetonide in nonhuman primates: pathology. *Teratology* 1989;39:75-84.
- Tarara RP, Wheeldon EB, Hendrickx AG. Central nervous system malformations induced by triamcinolone acetonide in nonhuman primates: pathogenesis. *Teratology* 1988;38:259-270.
- Walker BE. Induction of cleft palate in rats with antiinflammatory drugs. *Teratology* 1971;4:39-42.
- Zhou M, Walker BE. Potentiation of triamcinolone-induced cleft palate in mice by maternal high dietary fat. *Teratology* 1993;48:53-7.

