

|                            |                     |                     |                       |                       |                       |  |
|----------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| <b>Fármaco</b>             | <b>ABACAVIR</b>     |                     |                       |                       |                       |  |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antiretroviral      |                     |                       |                       |                       |  |
| <b>FDA</b>                 |                     |                     | <b>CERP (*)</b>       |                       |                       |  |
| 1º trim<br><b>C</b>        | 2º trim<br><b>C</b> | 3º trim<br><b>C</b> | 1º trim<br><b>s/d</b> | 2º trim<br><b>s/d</b> | 3º trim<br><b>s/d</b> |  |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

### Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer em-

barazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga. Por otro lado, sí lo hace en la rata y en estu-

dios in vivo en modelos placentarios no se observó acumulación en el lado fetal.

La administración a ratas a dosis 8 veces superiores a las recomendadas en el ser humano basados en la superficie corporal, no demostró alteraciones en la fertilidad, sin embargo sí efectos embriotóxicos como aumento en las reabsorciones. Además la exposición al fármaco durante el período de organogénesis a 16 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano, causaron restricción del crecimiento fetal, aumento en la incidencia de anasarca fetal y malformaciones esqueléticas. Sin embargo estos datos no fueron demostrados en conejos.

El "Antiretroviral Pregnancy Registry" reportó 3.944 nacimientos expuestos a uno o a más fármacos antirretrovirales en algún momento del embarazo, hallaron 103 niños con defectos congénitos, 2,6% (IC 95% 2,1-3,2) sin significación estadística en relación a una población de no expuestos. Analizando los diferentes periodos de exposición durante el embarazo, reportaron que de 1.537 nacimientos expuestos en el 1º trimestre, resultaron 47 malformaciones congénitas, 3,1% (IC 95% 2,3-4,1) y de los 2.407 en el 2º y 3º trimestres informaron 56 defectos congénitos, 2,3% (IC 95% 1,8-3,0) datos que tampoco

arrojaron diferencias significativas. Individualizando el uso del abacavir en combinación con otros agentes antirretrovirales, reportaron de 223 nacimientos expuestos en el 1º trimestre, 9 de ellos 4,0% (IC 95% 1,9-7,5) y de 304 nacimientos en el 2º o 3º trimestre, hallaron 12 (3,9% IC 95% 2,1-6,8) defectos congénitos respectivamente. En ambos casos los datos clínicos no sugieren una asociación entre la exposición fetal y malformaciones congénitas.

No se informó de efectos no teratogénicos, pero el uso de otros antirretrovirales inhibidores nucleósidos de la retro transcriptasa del VIH, como la zidovudina o lamivudina, podrían producir disfunción mitocondrial pero estos datos necesitan ser confirmados.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; 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

• Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee, Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2004. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2004. • Bawdon RE. The ex vivo human placental transfer of the anti-HIV nucleoside inhibitor abacavir and the protease inhibitor amprenavir. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998;6:244-6. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1-2. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;76. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. *Infecciones en urgencias*. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;444. • Payà A, Rueda C, Carreras R. *Infección VIH y embarazo*. Actualización. *Ginecología y Obstetricia Clínica* 2003;4:128-142.

|                            |                  |         |         |          |         |         |
|----------------------------|------------------|---------|---------|----------|---------|---------|
| <b>Fármaco</b>             | <b>ACICLOVIR</b> |         |         |          |         |         |
| <b>Sinónimos</b>           | Acicloguanosina  |         |         |          |         |         |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antivírico       |         |         |          |         |         |
|                            | FDA              |         |         | CERP (*) |         |         |
|                            | 1º trim          | 2º trim | 3º trim | 1º trim  | 2º trim | 3º trim |
|                            | C                | C       | C       | BI       | BI      | BI      |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

La farmacocinética materna en la gestación a término es similar a la observada en la mujer no gestante. Atraviesa la placenta humana y aparentemente lo hace por difusión simple, demostrado en un estudio de modelo de placenta "ex vivo". La concentración del fármaco en tejido placentario es de 1,5 a 4 veces mayor que en sangre materna.

Los niveles en sangre del cordón umbilical son menores que los observados en sangre materna (rela-

ción materno/fetal 1,3 ± 0,3), sin embargo no se concentra en sangre fetal. Este hecho es importante, ya que niveles muy altos de aciclovir pueden potencialmente causar una uropatía obstructiva por cristalización en los túbulos renales.

Se concentra en el líquido amniótico, de 3 a 6 veces más alta que la observada en sangre del cordón umbilical, posiblemente por la excreción del fármaco por la orina fetal.

La concentración en el aspirado gástrico del recién nacido es similar a la observada en el líquido amniótico.

El uso tópico produce bajos niveles del fármaco en el suero materno, orina y flujo vaginal.

La administración al ratón, conejo y rata a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos, embriotóxicos y/o fetotóxicos. Sólo una prueba no estándar en la rata (administración del fármaco por vía subcutánea a dosis tóxicas para la madre durante un solo día en el período de organogénesis), se asoció con anomalías de la cabeza y cola fetal. Otro estudio, que requiere confirmación, sugiere anomalías en el desarrollo del timo y alteraciones funcionales en el sistema inmunitario en ratas expuestas intraútero.

No se informó de efectos teratógenos y no teratógenos asociados con la utilización del aciclovir en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Un estudio retrospectivo recogió información sobre 40 mujeres expuestas por vía oral durante el embarazo. De ellas, 24 fueron durante el 1º trimestre, en 18 finalizó con un nacido sano sin anomalías congénitas, un aborto espontáneo y en 5 se realizó aborto inducido. En 4 mujeres expuestas durante el 2º trimestre y en otras 4 expuestas durante el 3º trimestre los nacidos no tuvieron anomalías. En 8 casos restantes el período de la exposición fue desconocido, y de ellos en 6 el nacido no presentó anomalías, una muerte fetal y un aborto inducido. En los 40 casos estudiados no se observaron anomalías congénitas.

El "Acyclovir in Pregnancy Registry" recogió información de 1.234 embarazos expuestos. En 756 embarazos la exposición ocurrió durante el 1º trimestre de la gestación, resultando 76 abortos espontáneos, 83 abortos inducidos, 1 nacido muerto, 19 nacidos con anomalías congénitas y 577 nacidos vivos sin anomalías congénitas. Entre los 488 embarazos expuestos durante el 2º y 3º trimestres, no se registraron abortos espontáneos, 2 abortos inducidos, 2 muertes fetales, 9 defectos congénitos y 477 nacidos sin defectos congénitos. Los datos sugieren que no existe un aumento en la incidencia de malformaciones congénitas ni un patrón persistente de anomalías.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 478 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 18

(3,8%) nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 20 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 5/5 malformaciones cardiovasculares, 0/1 labio leporino, 0/0 espina bífida, 1/1 polidactilia, 1/1 defectos de reducción de miembros y 2/1 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Otro 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 les interrogó a través de encuestas enviadas un mes aproximadamente luego del nacimiento estimado. En 831 (78%) gestaciones un nuevo fármaco fue prescrito 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 evaluados para tal fin. El aciclovir fue expuesto en 24, resultando 1 aborto espontáneo, 5 abortos inducidos y 18 recién nacidos normales.

No se reportó su uso tópico durante el embarazo, salvo una comunicación en la cual se utilizó en dos mujeres durante el 3º trimestre resultando el nacimiento de dos niños vivos y sanos.

## 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 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.

Sin embargo se necesitan más estudios controlados para confirmar definitivamente la ausencia de riesgo en su uso durante el embarazo.

## Bibliografía

- Andrews EB, Yankaskas BC, Cordero JF, et al. Acyclovir in pregnancy registry: Six years experience. *Obstet Gynecol* 1992;79:7.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;23-29.
- Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;49,74.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ, et al. Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:569.
- Henderson GI, Hu ZQ, Johnson RF, et al. Acyclovir transport by the human placenta. *J Lab Clin Med* 1992;120:885.
- Inman WHW. PEM studies. *PEM News* 1988;5:11.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;444.
- Moore HL, Szczech GM, Rodwell DE, et al. Preclinical toxicology studies with acyclovir: Teratologic, reproductive and neonatal tests. *Fundam Appl Toxicol* 1983;3:560.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;8.
- Stahlmann R, Klug S, Lewandowsky C, et al. Prenatal toxicity of acyclovir in rats. *Arch Toxicol* 1988;61:468.
- Stahlan R, Korte M, Van Loveren H, et al. Abnormal thymus development and impaired function of the immune

system in rats after prenatal exposure to aciclovir. Arch Toxicol 1992;66:551. • Stone KM, Reiffb-Eldridge R, White Ad, et al. Pregnancy outcomes following systematic prenatal acyclovir exposure: conclusions from the International Acyclovir Pregnancy Registry, 1984-1999. Birth Defects Res (Part A) 2004;70:201-7. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:812. • 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.

| Fármaco             |         | AMANTADINA                    |          |         |         |
|---------------------|---------|-------------------------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antiparkinsoniano, antivirico |          |         |         |
| 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

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 en ratas a dosis de 50 mg/kg/día tiene efectos teratógenos y a 100 mg/kg/día es embriotóxica; sin embargo a 37 mg/kg/día no demostró efectos teratogénicos ni embriotóxicos, de igual manera que los estudios en conejos cuando fueron administrados a dosis de 32 mg/kg/día.

No se realizaron estudios adecuados sobre el riesgo teratógeno asociado con la exposición fetal en la mujer embarazada.

Se publicó el caso de una mujer afectada por trastornos cinéticos tratada durante los 3 primeros meses del embarazo con 100 mg/día del fármaco, el nacido presentó malformación cardiovascular compleja (ventrículo único con atresia pulmonar). La relación causa-efecto es desconocida.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos;

51 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 5 nacidos (9,8%) presentaron malformaciones congénitas mayores de 2 esperadas, incluyendo 1 malformación cardiovascular de 0,5 esperados y 1 reducción de miembros de ninguno esperado. No hallaron malformaciones en otras 4 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia o hipospadias. Aunque la incidencia de anomalías es alta, el número de observaciones es pequeño para sacar conclusiones.

No se informó de efectos adversos fetales no teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida. Los estudios en animales han revelado efectos teratógenos sobre el feto y como no existan 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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;53-4. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;149. • Drugs. Facts and Comparisons. Monographs for Amantadine. St Louis: JB Lippincott Co. 1988;1862. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Gardner DK, Rayburn WF. Drugs in Breast Milk. En: Rayburn WF, Zuspan FP, eds. Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology. Norwalk, Appleton-Century-Crofts, 1982;175. • Hammer GS, Hirschman SZ. Infections in pregnancy. En: Cherry SH, Merkatz IR, eds. Complications of Pregnancy: Medical, Surgical, Gynecologic, Psychosocial, and Perinatal. Baltimore. Williams & Wilkins 1991:302. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;444. • Nora JJ, Nora AH, Way GL. Cardiovascular maldevelopment associated with maternal exposure to amantadine. Lancet 1975;2:607. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;12. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:995. • Wats H. Antivirales. Temas Actuales en Obstetricia y Ginecología (ed esp) 1992;2:547.

| Fármaco             |         | AMFOTERICINA B |          |         |         |
|---------------------|---------|----------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antimicótico   |          |         |         |
| FDA                 |         |                | CERP (*) |         |         |
| 1º trim             | 2º trim | 3º trim        | 1º trim  | 2º trim | 3º trim |
| B                   | B       | B              | B2       | B2      | B2      |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

La absorción intestinal del fármaco es muy pobre, por lo que se administra por vía intravenosa. La vida media plasmática es de 24 horas y parece ser que se almacena en el organismo, se libera lentamente y se excreta por vía renal, habiéndose identificado en la orina hasta 8 semanas después de la última dosis. No se dispone de información sobre la farmacocinética por vía tópica en la mujer embarazada.

Cruza la placenta humana y su concentración en sangre fetal es menor o equivalente a la observada simultáneamente en sangre materna. En una gestación a término (42 semanas) la exposición de 0,6 mg/kg/día a días alternos, el cociente feto/materno fue igual a 1 (con valores de 2,6 µg/ml para cada uno); en líquido amniótico la concentración fue de 0,08 µg/ml.

La administración a ratas a 0,16 a 0,8 veces la dosis recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal (DRHSC) y a conejos a 0,2 a 1 veces la DRHSC no evidenció efectos teratogénicos.

No se informó de efectos teratogénos o efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la utilización en la mujer embarazada.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 9 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y exposición al fármaco.

Existen numerosos informes sobre casos clínicos

que describieron la utilización durante todos los períodos de la gestación incluyendo el 1º trimestre, sin que se observe asociación con malformaciones congénitas.

En aplicación tópica se comunicó un caso de una paciente gestante de 27 semanas con rotura prematura de las membranas amnióticas e infección intraamniótica por *Candida Albicans*, tratada por amnioinfusión transcervical con 2-10 mg/1000 ml de suero fisiológico; el cultivo transcervical del líquido amniótico al 5º día de tratamiento fue negativo. Siete días después de iniciado el tratamiento se produjo el parto espontáneo de un nacido vivo de 1.030 gr, sin manifestaciones de infección.

## 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.

A pesar de 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; no se recomienda la utilización de la amfotericina B, 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

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;80-1.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;62.
- Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Hager H, Welt SL, Cardasis JP, et al. *Disseminated blastomycosis in a pregnant woman successfully treated with amphotericin B: A case report*. *J Reprod Med* 1988;33:485.
- Hedstrom S, Martens MG. *Antibióticos durante el embarazo*. *Clin Obstet Gynecol* (ed esp) 1994;4:835.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:297.
- Ismail MA, Lerner SA. *Disseminated blastomycosis in a pregnant woman. Review of amphotericin B usage during pregnancy*. *Am Rev Resp Dis* 1982;126:350.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. *Infecciones en urgencias*. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;444.
- McCoy MJ, Ellenberg JF, Killan AP. *Coccidioidomycosis complicating pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:739.
- Peterson CW, Johson SL, Lelly JV, et al. *Coccidioidal meningitis and pregnancy: a case report*. *Obstet Gynecol* 1989;73:835.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;13.
- Shalev E, Battino S, Romano S, et al. *Intraamniotic infection with Candida Albicans successfully treated with transcervical amnioinfusion of amphotericin*. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1271.
- Sobel JD. *Use of antifungal drugs in pregnancy: a focus on safety*. *Drug Saf* 2000;23:77-85.
- Sweetman SC, Blake PS, McMcGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:570.

| Fármaco             |         |         | <b>BUTOCONAZOL</b>  |         |         |
|---------------------|---------|---------|---------------------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         |         | Antimicótico tópico |         |         |
| 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

La administración intravaginal se asocia con la absorción sistémica de pequeñas cantidades del fármaco. Cuando se administran 5 gr de la crema al 2% de nitrato de butoconazol intravaginal (alrededor de 100 mg del fármaco) a la mujer sana, los niveles plasmáticos máximos (19-44 ng/ml) se observan 24 horas después, persistiendo niveles más bajos durante 4-5 días; se estimó que alrededor del 5,5% de la dosis por vía intravaginal total del fármaco alcanza la circulación sistémica.

Cruza la placenta en algunas especies de animales. No se dispone de información sobre si lo hace en la placenta humana, pero por el bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

Aplicada por vía intravaginal a ratas durante el período de organogénesis a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratógenos pero tiene efectos adversos fetales no teratógenos como aumento del número de reabsorciones embrionarias y disminución del tamaño de la camada.

Por vía oral al mismo animal a dosis muy altas, que causan manifestaciones evidentes de toxicidad materna, se asocia con anomalías fetales como defectos de la pared abdominal y paladar hendido. Estos efectos no se observaron con la administración oral del fármaco al conejo, incluso cuando existe toxicidad materna sistémica.

Como otros imidazoles, la administración a las ratas causa anomalías del parto pero este efecto no se observó en conejos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid"

reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 444 fueron expuestos por vía intravaginal durante el 1º trimestre de la gestación; 16 (3,6%) nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 17 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 4/4 malformaciones cardiovasculares, 0/1 labio leporino, 1/0 espina bífida, 0/0,5 polidactilia, 0/1 hipospadias y 0/1 defectos de reducción de miembros. Los datos no apoyan la asociación entre el uso intravaginal y las anomalías congénitas.

No existen estudios adecuados sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos sobre el feto; los estudios clínicos administrando por vía intravaginal durante el 2º y 3º trimestres de la gestación no indican efectos adversos sobre el curso de la gestación, el feto y/o neonato.

## 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 pero no en todas las especies.

No se recomienda la utilización intravaginal durante el 1º trimestre de la gestación, aunque puede ser utilizado durante el 2º y 3º trimestres del embarazo cuando sea claramente necesario, 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 durante el embarazo, o la mujer inicia su gestación cuando está bajo tratamiento con este fármaco, debe ser informada de los potenciales peligros para el feto.

## Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Butoconazole nitrate. Section 84:04.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:2174.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;195-6.
- Droegemueller W, Adamson DG, Brown D, et al. Three day treatment with butoconazole nitrate for vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 1984;64:530.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Sweetman SC, Blake PS, McMGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:577.

|                            |                                 |                     |                      |                      |                      |  |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| <b>Fármaco</b>             | <b>CAPREOMICINA, sulfato de</b> |                     |                      |                      |                      |  |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antituberculoso                 |                     |                      |                      |                      |  |
| <b>FDA</b>                 |                                 |                     | <b>CERP (*)</b>      |                      |                      |  |
| 1º trim<br><b>C</b>        | 2º trim<br><b>C</b>             | 3º trim<br><b>C</b> | 1º trim<br><b>B2</b> | 2º trim<br><b>B2</b> | 3º trim<br><b>B2</b> |  |

(\*) 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 3,5 veces superiores a la dosis en el ser humano causó un leve incremento en la incidencia de costillas onduladas.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos fetales no teratogénos. Sin embargo los estudios en estos animales de experimentación no siempre predicen la respuesta en el humano.

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

Algunos autores consideran que hay un riesgo potencial de que la exposición al fármaco tenga efectos

ototóxicos fetales, similares a los causados por la estreptomycin y kanamicina.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; 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 peri 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.

Si es necesaria su utilización se debe informar a la paciente de los posibles riesgos fetales.

## Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Capreomycin sulfate. Section 8:16. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:348.
- Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:211.
- Davidson PT. Managing tuberculosis and pregnancy. Lancet 1995;346:199-200.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Goode JT, Iseman MD, Davidson PT, et al. Tuberculosis in association with pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1981;140:492.
- Harmadeh MA, Glassroth J. Tuberculosis and pregnancy. Chest 1992;101:1114-20.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001:445.
- Robinson CA, Rose NC. Tuberculosis: current implications and management in obstetrics. Obstet Gynecol Surv 1996;51:115-24.

|                            |                     |                     |                      |                      |                      |  |
|----------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| <b>Fármaco</b>             | <b>CICLOPIROX</b>   |                     |                      |                      |                      |  |
| <b>Sinónimos</b>           | Ciclopiroxolamina   |                     |                      |                      |                      |  |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antimicótico        |                     |                      |                      |                      |  |
| <b>FDA</b>                 |                     |                     | <b>CERP (*)</b>      |                      |                      |  |
| 1º trim<br><b>B</b>        | 2º trim<br><b>B</b> | 3º trim<br><b>B</b> | 1º trim<br><b>BI</b> | 2º trim<br><b>BI</b> | 3º trim<br><b>BI</b> |  |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

Tras su aplicación tópica en la piel intacta se absorbe con rapidez pero en cantidades mínimas.

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

La administración a ratas, ratones, conejos y monos a 10 veces superiores la dosis tópica recomendado en el humano respectivamente no tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos.

No se informó de efectos teratogénos ni de otros efectos adversos asociados con la administración tópica del fármaco a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo

## Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Ciclopirox olamine. Section 84:04.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:2176. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;302. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;445.

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.

Hasta la actualidad no se ha informado de que la administración a la mujer embarazada tenga efectos adversos sobre el feto.

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

| Fármaco             |         | CICLOSERINA     |          |         |         |
|---------------------|---------|-----------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antituberculoso |          |         |         |
| FDA                 |         |                 | CERP (*) |         |         |
| 1º trim             | 2º trim | 3º trim         | 1º trim  | 2º trim | 3º trim |
| C                   | C       | C               | B2       | B2      | B2      |

(\*) 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 sus niveles en sangre fetal son equivalentes a los observados simultáneamente en sangre materna; además se detecta en el líquido amniótico.

La administración a ratas a dosis mayores a 100 mg/kg/día no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos. 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 informó de efectos teratogénos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 3 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre, sin evidencia de anomalías congénitas fetales; sin embargo el número de observaciones es muy pequeño para obtener conclusiones definitivas.

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

no teratogénos; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; 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 peri 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.

Si es necesaria su utilización se debe informar a la paciente de los posibles riesgos fetales (ver isoniacida).

La Asociación Americana del Tórax recomienda evitar el uso de la cicloserina durante el embarazo siempre que sea posible, ya que no existe información adecuada sobre los posibles efectos adversos fetales del fármaco.

## Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Cycloserine. Section 8:16. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:350. • American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Respir Dis 1986;134:355. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:404. • 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, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:297. • Holdines MR. Transplacental pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. Clin Pharmacokinet 1987;13:125-9. • Mensa J, Gatell JM, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;445.

| Fármaco             |              | CLOROQUINA   |               |               |               |
|---------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Grupo farmacológico |              | Antipalúdico |               |               |               |
| FDA                 |              |              | CERP (*)      |               |               |
| 1° trim<br>C        | 2° trim<br>C | 3° trim<br>C | 1° trim<br>B3 | 2° trim<br>B3 | 3° trim<br>B3 |

(\*) 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 administran 5 mg/kg por vía intramuscular a la madre durante el parto, los niveles medios del fármaco en sangre materna son de 0,736 µg/ml, en sangre venosa umbilical de 0,703 µg/ml y en sangre arterial umbilical de 0,663 µg/ml; la relación feto/materno de 0,93.

La administración tanto al ratón como a monos evidencia que cruza la placenta, se acumula selectivamente en la retina y la corteza suprarrenal del primero, así como en las estructuras con melanina del ojo fetal del segundo, persistiendo en los tejidos oculares hasta cinco meses después que el fármaco ha sido eliminado del resto del organismo. Por tal motivo pueden causar retinopatías que no se aprecian hasta bastante tiempo después.

En ratas a 1.000 mg/kg, dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, causa muertes fetales en el 27%, anoftalmía y microoftalmía en 47% de los fetos supervivientes.

Se informó también que la administración al animal de experimentación se asocia con daños del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) del feto, incluyendo lesiones en la audición, en el sentido del equilibrio, hemorragias en el interior de los ojos y otros problemas oculares.

La seguridad de la utilización durante el embarazo no ha sido definitivamente establecida; no existen estudios adecuados.

Se informó el caso de una mujer tratada durante 4 de sus 8 embarazos con 250 mg/día del fármaco, desde la semana 6 después de la concepción; 2 de los nacidos presentaron sordera congénita (pérdida

auditiva sensorioneural), con inestabilidad al andar; uno de estos niños también presentó coriorretinitis similar a la asociada con la toxicidad a la cloroquina en el adulto; un tercer nacido expuesto desarrolló un tumor de Willms a los 4 años.

Un informe incluye a 169 nacidos expuestos intraútero a 300 mg del fármaco una vez a la semana; 2 (1,2%) nacidos presentaron una anomalía al nacer (tetralogía de Fallot e hipotiroidismo), en comparación con 4(0,9%) nacidos con anomalías en 454 controles no expuestos, no hallaron diferencias significativas por lo que los autores no sugieren que la cloroquina tenga efectos teratogénos en el ser humano.

A pesar de estas observaciones, la mayoría de los autores consideran que es un fármaco seguro durante el embarazo.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos fetales no teratogénos.

Por otro lado se informó que la profilaxis con el fármaco durante el embarazo no afecta el peso fetal en el momento del nacimiento, cuando se comparan con un grupo control.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida pero los estudios en animales han revelado efectos teratogénos sobre el feto; 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 y los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Sin embargo, numerosos autores indican que el fármaco a dosis profilácticas recomendadas no es un

teratogéno potencial y que sus probados efectos beneficiosos como antipalúdico superan cualquier

posible riesgo de bajo grado de teratogenicidad.

## Bibliografía

• Akintonwa A, Gbajumo SA, Biola Mabadeje AF. Placental and milk transfer of chloroquine in humans. *Ther Drug Monit* 1988;10:147-9. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;284-6. • Cot M, le Hesran JY, Mialhes P, et al. Effect of chloroquine prophylaxis during pregnancy on maternal haematocrit. *Ann Trop Med Parasitol* 1998;92:37-43. • Dencker L, Lindquist NG, Ulberg S. Distribution of an I-125 labeled chloroquine analogue in a pregnant Macaca monkey. *Toxicology* 1975;5:255-64. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hart CW, Naunton RF. The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch Otolaryngol* 1964;80:407-12. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;445. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;83. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:740. • Udalova LD. The effect of chloroquine on the embryonal development of rats. *Pharmacol Toxicol (Russian)* 1967;2:226-8. • Ulberg S, Lindquist NG, Sjostrand SE. Accumulation of chorioretinotoxic drugs in the fetal eye. *Nature* 1970;227:1257. • Wolfe MS, Cordero JF. Safety of chloroquine in chemosuppression of malaria during pregnancy. *Br Med J* 1985;290:1466-7.

| Fármaco             |         | CLOTRIMAZOL  |          |         |         |
|---------------------|---------|--------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antimicótico |          |         |         |
| 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

No se dispone de información sobre la farmacocinética utilizando la vía intravaginal en la mujer embarazada, ni si los cambios fisiológicos que ocurren en la vagina modifican la absorción del fármaco.

La administración intravaginal o cutánea se asocia con la absorción sistémica de pequeñas cantidades del fármaco. No se dispone de información si cruza la placenta humana, ni sobre la farmacocinética en el feto humano.

Cuando se administra una tableta intravaginal de 100 mg a la mujer con la mucosa vaginal normal o inflamada, los niveles plasmáticos máximos (NPM) de 0,33 µg/ml se observaron 24 horas después, al igual que tras la aplicación de 50 mg en forma de crema vaginal los NPM fueron de 0,01 µg/ml; se estima que alrededor del 3-10% de la dosis intravaginal total alcanza la circulación sistémica.

La administración oral a ratas, ratones y conejos, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos, aunque a dosis muy superiores a las recomendadas en el ser humano en los dos primeros, tiene efectos embriotóxicos posiblemente relacionados con la toxicidad materna.

No se informó de efectos teratogénos ni efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la administración intravaginal o cutánea a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados. Además, por vía intravaginal fue utilizado ampliamente durante el embarazo sin que se hayan comunicado efectos adversos.

En un estudio retrospectivo analizó la exposición

al fármaco en las vaginitis durante el 1º trimestre de la gestación, 74 de 6.564 embarazos finalizaron con un nacido con anomalías congénitas y 1.012 de 97.775 finalizaron con nacidos sin anomalías. El RR estimado de anomalías al nacer con la exposición fue de 1,09 (IC 95% 0,9-1,4); estos datos no indican un aumento significativo del riesgo de anomalías congénitas en su conjunto.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 2.624 fueron expuestos por vía intravaginal durante el 1º trimestre; 118 (4,5%) nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 112 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 27/26 malformaciones cardiovasculares, 4/4 labio leporino, 3/1 espina bífida, 9/7 polidactilia, 6/6 hipospadias y 1/4 defectos de reducción de miembros. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición intravaginal y las anomalías congénitas.

Otro estudio húngaro de casos y controles evaluó el riesgo teratogéno potencial del uso del fármaco por vía intravaginal y cutánea, concluyendo que su exposición no se asocia al aumento de anomalías congénitas.

## Recomendaciones

Cuando el fármaco se administra por vía intravaginal o cutánea, la seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han mostrado algún efecto no teratogéno 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 adver-

sos, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

## EBibliografía

• Berglund F, Flodh H, Lundborg P, et al. Drugs use during pregnancy and breast-feeding. Acta Obstet Gynecol Scand 1984;126 (suppl):5:55. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;359-60. • Czeizel AE, Toth M, Rockenbauer M. No teratogenic effect after clotrimazole therapy during pregnancy. Epidemiology 1999;10:437-40. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;53. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Frerich W, Gad A. The frequency of Candida infections in pregnancy and their treatment with clotrimazole. Curr Med Res Opin 1977;4:640-4. • Haram K, Digranes A. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy treated with clotrimazole. Acta Obstet Gynecol Scand 1978;57:453-5. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;445. • Ritter W. Pharmacokinetic fundamentals of vaginal treatment with clotrimazole. Am J Obstet Gynecol 1985;152:945. • Rosa FW, Baum C, Shaw M. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. Obstet Gynecol 1987;69:751-5. • Svendsen E, Lie S, Gunderson TH, et al. Comparative evaluation of miconazole, clotrimazole and nystatin in the treatment of candidal vulvo-vaginitis. Curr Ther Res 1978;23:666-72. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:574.

| Fármaco             |              | DAPSONA                    |               |               |               |
|---------------------|--------------|----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Grupo farmacológico |              | Leprostático, antimalárico |               |               |               |
| FDA                 |              |                            | CERP (*)      |               |               |
| 1º trim<br>C        | 2º trim<br>C | 3º trim<br>C               | 1º trim<br>B2 | 2º trim<br>B2 | 3º trim<br>B2 |

(\*) 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.

No hay evidencias sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos, sin embargo luego de la administración a ratas y ratones a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, demostraron un pequeño pero significativo aumento en la aparición de tumores.

La experiencia clínica, utilizada como leprostático y en la profilaxis de la malaria durante el embarazo en cualquier trimestre, sugiere que la administración del fármaco a la madre no se asocia con efectos teratógenos.

Sin embargo, algunas publicaciones demostraron que podría tener efectos adversos en el feto o el recién nacido como anemia hemolítica, ictericia y potencialmente kernicterus neonatal, sobre todo cuando el feto o el recién nacido tienen deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; 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 peri 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.

Si es necesaria su utilización se debe informar a la paciente de los posibles riesgos fetales.

Cabe destacar que los beneficios maternos del tratamiento de la lepra durante el embarazo son mayores que los potenciales riesgos para el feto.

Las mujeres en edad reproductiva con lepra deben ser informadas de evitar el embarazo mientras la enfermedad esté activa. Si la lepra se diagnostica durante el embarazo o si la mujer queda embarazada durante el tratamiento debe ser informada que la infección transplacentaria fetal no ocurre. El nacido está libre de la enfermedad al nacer y si existe riesgo de transmisión de la infección debe ser separado de la madre después del nacimiento.

La dapsona es el fármaco de elección en el tratamiento de todas las formas de lepra, salvo que el agente causal sea resistente a él.

En la actualidad la OMS recomienda la utilización simultánea de varios fármacos para tratar todas las formas de lepra, incluyendo al fármaco manifestando que es seguro durante el embarazo.

## Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Monograph for Dapsone. Section 8:24. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;482. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;424-7. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;73. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Griciute L, Tomatis L. Carcinogenicity of dapsone in mice and rats. In J Cancer 1980;25:123-9. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:308-9. • WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Technical Report Series N° 675. WHO Geneva, 1982;7.

|                            |                   |          |          |                 |           |           |
|----------------------------|-------------------|----------|----------|-----------------|-----------|-----------|
| <b>Fármaco</b>             | <b>DIDANOSINA</b> |          |          |                 |           |           |
| <b>Sinónimos</b>           | Didesoxinosina    |          |          |                 |           |           |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antivíricos       |          |          |                 |           |           |
|                            | <b>FDA</b>        |          |          | <b>CERP (*)</b> |           |           |
|                            | 1º trim           | 2º trim  | 3º trim  | 1º trim         | 2º trim   | 3º trim   |
|                            | <b>B</b>          | <b>B</b> | <b>B</b> | <b>BI</b>       | <b>BI</b> | <b>BI</b> |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

La farmacocinética en la mujer embarazada es similar a la no embarazada; cruza la placenta humana y se identifica tanto en líquido amniótico como en sangre fetal a concentraciones menores que las observadas simultáneamente en sangre materna, entre 14 al 19%.

La administración a ratas y conejos a 12 y 14,2 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratógenos, ni otros efectos adversos. De igual manera cuando se administra 10-300 mg/kg/día a ratones arrojó resultados similares.

El "Antiretroviral Pregnancy Registry" reporta 3.944 nacimientos expuestos a uno o a más fármacos antiretrovirales en algún momento del embarazo, hallaron 103 niños con defectos congénitos, 2,6% (IC 95% 2,1-3,2) sin significación estadística en relación a una población de no expuestos. Analizando los diferentes períodos de exposición durante el embarazo, reportaron 1.537 nacimientos expuestos en el 1º trimestre, 47 con malformaciones congénitas 3,1% (IC 95% 2,3-4,1), en tanto que 2.407 en el 2º y 3º trimestres, informaron 56 niños correspondiente al 2,3% (IC 95% 1,8-3,0), datos que tampoco arrojaron diferencias significativas.

Individualizando el uso del fármaco en combinación con otros agentes antirretrovirales, hallaron 166 nacimientos expuestos en el 1º trimestre y 11 nacidos

con malformaciones congénitas, en tanto que de 166 nacimientos expuestos en el 2º o 3º trimestre informaron 1 recién nacido con defectos congénitos respectivamente. En ambos grupos los datos clínicos no sugieren una asociación entre la exposición fetal y malformaciones congénitas; no se realizaron estudios adecuados.

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

## 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.

La experiencia clínica con el uso durante la gestación es muy pequeña. Sin embargo, se recomienda no utilizarla durante el 1º trimestre de la gestación y hacerlo durante el 2º y 3º trimestre, en embarazadas con infección sintomática por VIH en que la zidovudina presenta toxicidad limitante de la dosis o permite la evolución de la enfermedad; pero se debe considerar su utilización, tras informar a la paciente de los posibles riesgos y beneficios, así como de la necesidad de una cuidadosa vigilancia.

## Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Didanosine. Section 8.18. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:376. • Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee, Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2004. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2004. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in

pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;468-72. • Dancis J, Lee JD, et al. Transfer and metabolism of dideoxyinosine by the perfused human placenta. J Acquir Immune Defic Syndr 1993;6:2-6. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;78. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;445. • Pons JC, Boubon MC, Tabuert AM, et al. Fetoplacental passage of 2'-3'-dideoxyinosine. Lancet 1991;337:732. • Sieh E, Coluzzi ML, Cusella de Angelis MG, et al. The effects of AZT and DDI on pre- and postimplantation mammalian embryos: an "in vivo" and "in vitro" study. AIDS Res Hum Retroviruses 1992;8:639-49. • Wats H. Antivirales. Temas Actuales en Obstetricia y Ginecología. 1992;2:547.

| Fármaco             |         | ECONAZOL     |          |         |         |
|---------------------|---------|--------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antimicótico |          |         |         |
| FDA                 |         |              | CERP (*) |         |         |
| 1° trim             | 2° trim | 3° trim      | 1° trim  | 2° trim | 3° trim |
| C                   | C       | C            | A        | A       | A       |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

Luego de la administración intravaginal de 5 gr al 1-2%, alrededor del 2-8% de la dosis alcanza la circulación sistémica.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, aunque por los cambios locales que ocurren en la vagina cabe esperar que la absorción sistémica sea mayor. No se conoce si cruza la placenta humana, ni la farmacocinética en el feto humano.

La administración por vía oral a ratas, ratones y conejos a 10 - 80 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénicos pero sí efectos embriotóxicos y/o fototóxicos. En la rata causa prolongación de la gestación luego de la administración por vía subcutánea, hecho que no se observó tras la aplicación intravaginal o por la misma vía en ratones o conejos.

No se informó de efectos teratogénicos o de otros efectos adversos fetales asociados con la administración intravaginal o tópica a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Un estudio incluyó 117 gestantes que recibieron el fármaco por vía transvaginal para el tratamiento de candidiasis vaginal durante el embarazo, con una edad media de exposición al fármaco de 30 semanas

(rango de 10 a 42 semanas) y un poco menos de la mitad luego de las 36 semanas. Obtuvieron información de 106 gestaciones (1 par de gemelos). En 13 los recién nacidos fueron prematuros pero no se observó prolongación de la gestación. Reportaron 3 muertes fetales pero ninguna malformación congénita en los 104 nacidos restantes.

El econazol intravaginal se utilizó ampliamente durante el embarazo sin que se hayan comunicado efectos adversos.

## 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 post-natal.

Aunque la biodisponibilidad del fármaco luego de la exposición por vía tópica o transvaginal es muy escasa y la absorción sistémica que puede producirse por estas vías es muy variable, sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Sin embargo, el fármaco fue utilizado en un gran número de mujeres durante el embarazo sin que se informe de algún efecto peligroso para el curso de la gestación, para la salud del feto o del neonato.

## Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Econazole nitrate. Section 84:04.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:2181. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;532-4. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;47,53. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 10th ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 2001:189. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:575. • Vukovich A, Heald A, Darragh A. Vaginal absorption of two imidazole antifungal agents, econazole and miconazole. Clin Pharmacol Ther 1977;21:121.

|                     |         |         |                  |         |         |
|---------------------|---------|---------|------------------|---------|---------|
| Fármaco             |         |         | <b>EFAVIRENZ</b> |         |         |
| Grupo farmacológico |         |         | Antirretroviral  |         |         |
| 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 conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular y su paso placentario en animales de experimentación, cabría esperar que lo haga.

La administración a monos a dosis similares a las recomendadas en el ser humano durante el periodo de embriogénesis reveló efectos teratogénicos en 3 de 20 expuestos, cuando se comparó con 0 de 20 no expuestos, produciendo anencefalia y anoftalmia unilateral, macroftalmia y labio leporino en cada uno de ellos.

En ratas a dosis similares a las recomendadas en el ser humano produjo aumento de las reabsorciones embrionarias, sin embargo en conejos expuestos a las mismas dosis no se observó efectos embriotóxicos no teratogénicos.

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.

El "Antirretroviral Pregnancy Registry" reportó 3.944 nacimientos expuestos a uno o a más fármacos antirretrovirales en algún momento del embarazo, hallaron 103 (2,6% IC 95% 2,1-3,2) niños con defectos congénitos sin significación estadística en relación a una población de no expuestos.

Analizando los diferentes períodos de exposición

durante el embarazo, reportaron 1.537 nacimientos expuestos en el 1º trimestre, 47 (3,1% IC 95% 2,3-4,1) con malformaciones congénitas, en tanto aquellos que lo hicieron en el 2º y 3º trimestres informaron 56 (2,3% IC 95% 1,8-3,0) niños con malformaciones, datos que tampoco arrojaron diferencias significativas.

Individualizando el uso del fármaco en combinación con otros agentes antirretrovirales, hallaron de 159 nacimientos expuestos en el 1º trimestre, 5 malformaciones congénitas y de 12 nacimientos en el 2º o 3º trimestre ningún defecto congénito. En ambos casos los datos clínicos no sugieren una asociación entre la exposición fetal y malformaciones congénitas.

Por otra parte, se describió un caso de exposición perinatal al fármaco con un recién nacido con defectos del tubo neural (mielomeningocele).

## Recomendaciones

Los estudios en animales de experimentación revelaron 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

- Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee, Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2004. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2004.
- Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. NEJM 2002;346:1863-70.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;540-1.
- De Santis M, Carducci B, De Santis L, et al. Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. Arch Intern Med 2002;162:355.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;77.
- Drogas anti-VIH. Physician Desk Reference. Editorial Thompson. Sexta Edición, 2006.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Mensa J, Gatell JM, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446.
- Minkoff H, Augenbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1997;176:478-89.
- Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States July 6, 2006. Safety and risk of individual antiretroviral drugs in pregnant women. Publicación electrónica. (www.AIDSinfo.nih.gov).
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:818-9.

| Fármaco             |              | ESTAVUDINA      |                |                |                |
|---------------------|--------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| Grupo farmacológico |              | Antirretroviral |                |                |                |
| FDA                 |              |                 | CERP (*)       |                |                |
| 1º trim<br>C        | 2º trim<br>C | 3º trim<br>C    | 1º trim<br>s/d | 2º trim<br>s/d | 3º trim<br>s/d |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

Los niveles del fármaco son los mismos durante el embarazo que en las mujeres no embarazadas y la concentración en el tejido fetal fue aproximadamente la mitad de la concentración plasmática materna. Estudios en ratas y en modelos experimentales "in vitro" demostraron que el fármaco atraviesa la placenta.

La administración a ratas y conejos a 399 y 183 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos.

No hay estudios adecuados ni bien controlados sobre el uso de la estavudina en mujeres embarazadas.

El "Antirretroviral Pregnancy Registry" reportó 3.944 nacimientos expuestos a uno o a más fármacos antirretrovirales en algún momento del embarazo, hallaron 103 niños con defectos congénitos, 2,6% (IC 95% 2,1-3,2) sin significación estadística en relación a una población de no expuestos. Analizando los diferentes períodos de exposición durante el embarazo, reportaron que de 1.537 nacimientos expuestos en el 1º trimestre, resultaron 47 con malformaciones congénitas correspondiente al 3,1% (IC 95% 2,3-4,1), en tanto que de los 2.407 que lo hicieron en el 2º y 3º trimestre, informaron 56 niños correspondiente al 2,3% (IC 95% 1,8-3,0), datos que tampoco arrojaron diferencias significativas.

Individualizando el uso del fármaco en combinación con otros agentes antirretrovirales, hallaron 381

nacimientos expuestos en el 1º trimestre y 11 recién nacidos (2,9% IC 95% 1,4-5,1) con malformaciones congénitas, en tanto que de 131 nacimientos expuestos en el 2º o 3º trimestre informaron 5 recién nacidos (3,8% IC 95% 1,3-8,7) con defectos congénitos respectivamente. En ambos casos los datos clínicos no sugieren una asociación entre la exposición fetal y malformaciones congénitas.

No se informó sobre efectos no teratógenos, pero el uso de otros antirretrovirales inhibidores nucleósidos de la retro transcriptasa del VIH (como la zidovudina o el abacavir), podrían producir disfunción mitocondrial, pero estos datos necesitan ser confirmados.

Se reportaron casos de acidosis láctica fatal en mujeres embarazadas que recibieron combinación de estavudina y didanosina con otros antirretrovirales. Esta combinación debe usarse con precaución en mujeres embarazadas. No se sabe si el embarazo aumenta el riesgo de acidosis láctica y esteatosis hepática.

## 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

- Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. N Eng J Med 2002;346:1863-70.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1482-4.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;76.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446.
- Minkif H., Augenbraum M. Antiretroviral therapy for pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1997;176478-89.
- Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States July 6, 2006. Safety and risk of individual antiretroviral drugs in pregnant women. En: www.AIDSinfo.nih.gov.

|                            |                     |                     |                                      |                     |                     |
|----------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Fármaco</b>             |                     |                     | <b>ETAMBUTOL, hidroclicloruro de</b> |                     |                     |
| <b>Grupo farmacológico</b> |                     |                     | Antituberculoso                      |                     |                     |
| <b>FDA</b>                 |                     |                     | <b>CERP (*)</b>                      |                     |                     |
| 1º trim<br><b>B</b>        | 2º trim<br><b>B</b> | 3º trim<br><b>B</b> | 1º trim<br><b>A</b>                  | 2º trim<br><b>A</b> | 3º trim<br><b>A</b> |

(\*) 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 en una gestación a término a las 30 horas de la administración a la madre de 800 mg del fármaco, los niveles en sangre del cordón umbilical fueron de 4,1 ng/ml, en sangre materna de 5,5 ng/ml y en líquido amniótico de 9,5 ng/ml; el cociente feto/materno de 0,75. Todos estos niveles están dentro del rango que inhibe el crecimiento del bacilo de la tuberculosis.

La administración a ratones a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano se asoció con labio leporino, exencefalia, anomalías de la columna vertebral, entre otras malformaciones. Por otro lado en conejos se asocia con monoftalmía.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada. Sin embargo los estudios clínicos apoyan la seguridad de la utilización del etambutol durante el embarazo. En 650 mujeres tratadas durante el embarazo, incluyendo pacientes en los cuatro primeros meses de gestación, alrededor del 2% de los nacidos presentaron anomalías congénitas, una incidencia que no es superior a la esperada en la población general.

No se informó de efectos adversos fetales no teratógenos asociados con la exposición durante el embarazo humano; no existen estudios adecuados pero se informó de algunos hechos, por un lado se sospechó una asociación entre etambutol y enfermedad hemorrágica en dos neonatos cuyas madres habían sido tratadas con el fármaco junto con isoniazida y

rifampicina. Por otro, se conoce que puede causar neuritis óptica en el adulto; aunque no se manifestó lesión ocular en los nacidos expuestos intraútero.

Un estudio analizó 6 fetos de abortos entre 5 y 12 semanas de gestación buscando específicamente alteraciones en el sistema óptico embrionario pero no hallaron tales alteraciones. Sin embargo, no existen estudios a largo plazo que analicen este hecho.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación mostraron 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 recibieron el fármaco no indicaron 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.

Se considera generalmente que el efecto beneficioso del fármaco en el tratamiento de la tuberculosis compensa los potenciales riesgos en el embarazo.

La isoniazida y la rifampicina son los fármacos de elección para el tratamiento de la tuberculosis durante el embarazo, siendo el etambutol una alternativa adecuada y segura cuando estos fármacos no son tolerados.

## Bibliografía

- American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Respir Dis 1986;134:355-63.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;599-600.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;72.
- Eggermont E, Logghe N, Van de Casseye W, et al. Haemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampicin and isoniazid treated mothers. Acta Paediatr Belg 1976;29:87-90.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Holdines MR. Review article: Teratology of the antituberculosis drugs. Early Human Development 1987;15:61-64.
- Lewit T, Nebel L, et al. Ethambutol in pregnancy: observations on embryogenesis. Chest 1974;66:25-6.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446.
- Product information. Myambutol (R). Physicians' Desk Reference. 1993;1254.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;122.
- Shneerson JM, Francis RS. Ethambutol in pregnancy-foetal exposure. Tubercle 1979;60:167.
- Snider DE, Layde PM, Johnson MW, et al. Treatment of tuberculosis during pregnancy. Am Rev Resp Dis 1980;122:65-79.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:320-1.

|                            |                     |                     |                      |                      |                      |  |
|----------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| <b>Fármaco</b>             | <b>ETIONAMIDA</b>   |                     |                      |                      |                      |  |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antituberculoso     |                     |                      |                      |                      |  |
| <b>FDA</b>                 |                     |                     | <b>CERP (*)</b>      |                      |                      |  |
| 1º trim<br><b>C</b>        | 2º trim<br><b>C</b> | 3º trim<br><b>C</b> | 1º trim<br><b>B3</b> | 2º trim<br><b>B3</b> | 3º trim<br><b>B3</b> |  |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada pero se conoce que el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, tiene efectos teratogénos causando un leve aumento en la incidencia de onfalocela, exencefalia y labio leporino.

No se informó que la administración al animal de experimentación tenga efectos adversos fetales no teratogénos.

La información disponible no sugirió que la exposición durante el embarazo se asocie con efectos teratogénos, aunque los datos son escasos.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;612.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fujimori H, Yamada F, Shibukawa N, et al. The effect of tuberculostatics on the fetus: An experimental production of congenital anomaly in rats by ethionamide (abstracts). Proceedings of the Congenital Anomalies Research Association of Japan 1965;5:34.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapeutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:321.

## 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 que no fueron confirmados en el ser humano.

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 es necesaria su utilización se debe informar a la paciente de los posibles riesgos fetales.

|                            |                     |                     |                      |                      |                      |  |
|----------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| <b>Fármaco</b>             | <b>FLUCITOSINA</b>  |                     |                      |                      |                      |  |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antimicótico        |                     |                      |                      |                      |  |
| <b>FDA</b>                 |                     |                     | <b>CERP (*)</b>      |                      |                      |  |
| 1º trim<br><b>C</b>        | 2º trim<br><b>C</b> | 3º trim<br><b>C</b> | 1º trim<br><b>B3</b> | 2º trim<br><b>B3</b> | 3º trim<br><b>B3</b> |  |

(\*) 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 a dosis 0,27 - 4,7 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano (DMRH), tiene efectos teratogénos causando labio leporino, micrognatia y otros defectos esqueléticos, así como efectos embriotóxicos y fetotóxicos. Sin embargo, en conejos a dosis 0,68 veces superiores a la DMRH no se demostró efectos teratogénos.

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.

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos; no existen estudios adecuados.

La flucitosina, tras su administración oral se metaboliza a 5-fluoruracilo (alrededor del 4%), agente antineoplásico sospechoso de causar anomalías congénitas en el ser humano.

Existen 3 informes sobre la utilización durante 2º y 3º trimestre del embarazo (2 meningitis por *Cryptococcus neoformans* y 1 septicemia por *Candida albicans*); no se observó anomalías en los nacidos.

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

## 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 debe ser administrada a la mujer embarazada (en especial durante el 1º trimestre) o que puede iniciar un embarazo, salvo que los beneficios potenciales sean superiores a los posibles riesgos fetales.

Si la mujer recibe el fármaco durante el embarazo o comienza la gestación cuando está bajo tratamiento debe ser informada de los potenciales riesgos para el feto.

## Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Flucytosine. Section 8:12.02. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:79. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:653. • Chaube S, Murphy ML. The teratogenic effects of 5-fluorocytosine in the rat. *Cancer Res* 1969;29:554. • Curole DN. Cryptococcal meningitis in pregnancy. *J Reprod Med* 1981;26:317-9. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;71. • Diasio RB, Lakings DE, Bennet JE. Evidence for conversion of 5-fluorocytosine to 5-fluoruracilo in humans: possible factor in 5-fluorocytosine clinical toxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;14:903-8. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446. • Philpot CR, Lo D. Cryptococcal meningitis in pregnancy. *Med J Aust* 1972;2:1005-7. • Schonebeck J, Segerbrand E. *Candida albicans* septicaemia during first half of pregnancy successfully treated with 5-fluorocytosine. *Br Med J* 1973;4:337-8. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:576.

| Fármaco             |         | FLUCONAZOL             |          |         |         |
|---------------------|---------|------------------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antimicótico tiazólico |          |         |         |
| 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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, aunque lo hace en la rata con niveles en líquido amniótico, placenta y feto equivalentes a los observados simultáneamente en sangre materna.

La administración a ratas a 20 veces la dosis recomendada en el ser humano (DRH) causó aumento de la incidencia de costillas supernumerarias, retraso de la osificación y dilatación de la pelvis renal. Cuando fue a 20-60 veces la DRH observaron muerte embrionaria y anomalías estructurales fetales como labio leporino y osificación craneofacial alterada.

Por otro lado, la administración a conejos a 20-60 veces la DRH produjo abortos pero no efectos teratogénicos. Una teoría estima que estos efectos estarían relacionados a la inhibición de la síntesis de los estrógenos.

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.

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

Sólo existe información sobre un caso clínico que sugiere una posible asociación entre la exposición fetal al fluconazol y malformaciones congénitas.

Una paciente de 22 años con una coccidioidomycosis generalizada tratada antes y durante el embarazo por vía oral con 400 mg/día del fármaco. En la semana 27 de gestación se produjo rotura espontánea de las membranas ovulares; al cabo de 1 semana la paciente desarrolló infección amniótica; se realizó cesárea y nació una niña de 1.145 gr, con rasgos dismórficos, que murió poco después de nacer. Presentó craneostenosis de la sutura sagital, craneosquisis de los huesos frontales, hipoplasia de los huesos nasales, paladar hendido, fusión del húmero y radio, arqueamiento de la tibia y del fémur, fracturas bilaterales del fémur y otras anomalías esqueléticas.

No se hallaron datos de coccidioidomycosis en el examen microscópico. El cuadro es sugerente de un síndrome de Antley-Bixler (enfermedad autosómica recesiva), pero como las anomalías son similares a las observadas tras la exposición fetal al fármaco en el animal de experimentación, no se puede descartar una relación causa-efecto.

Por otra parte, la misma mujer tuvo tres gestaciones sucesivas y en todas fue expuesta al fármaco. Un recién nacido fue normal y los otros dos con malformaciones similares a la descrita, lo que refuerza aún más la posibilidad de que ésta sea la causa.

Otro caso fue reportado en una mujer de 27 años con diagnóstico de meningitis por *Coccidioides immitis* tratada con 400 mg/día durante las primeras 5 semanas y luego 800 mg/día hasta el diagnóstico de la gestación en la semana 9, momento en que la exposición al fármaco fue suspendida y reemplazada por anfotericin B. En la semana 22 se cambia nuevamente la terapia y utilizó el fármaco a dosis de 1.200 mg/día hasta la semana 31 en que se produjo rotura de la membranas ovulares; nació por cesárea un varón de 1.300 gr con malformaciones craneofaciales similares a la descrita en el caso anterior, por lo que los autores consideraron que en el síndrome de Antley-Bixler el fluconazol era el responsable.

Dos estudios, uno retrospectivo que incluyó 289 gestaciones y otro prospectivo de 226 mujeres embarazadas expuestas al fármaco a dosis no mayores de 150 mg, la mayoría para el tratamiento de la candidiasis vaginal, no hallaron aumento de la tasa de malformaciones ni efectos adversos fetales no teratogénicos.

Otros 3 reportes de casos clínicos fueron publicados, en gestaciones expuestas durante el 2° y 3° trimestre (semanas 14, 19 y 31), sin que ninguno de ellos evidencie efectos adversos fetales.

Por otra parte, 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 les interrogó a través de encuestas enviadas un mes aproximadamente luego del nacimiento estimado. En 831 (78%) gestaciones un nuevo fármaco fue prescripto durante el 1° trimestre, identificando 14 (2,5%) defectos congénitos de 557 nacimientos (10 gemelos). Además se observaron 2 defectos congénitos en fetos que finalizaron el embarazo en abortos. El fármaco

fue expuesto en 48 gestaciones en el 1° trimestre (dosis y duración del tratamiento no especificados), resultando 4 abortos espontáneos, 5 interrupciones voluntarias del embarazo, 37 recién nacidos normales (3 prematuros y 2 gemelos de término), además de 4 gestaciones que perdieron el seguimiento. No se observaron malformaciones congénitas.

Un estudio danés de casos y controles, analizó 165 gestaciones (121 durante el 1° trimestre) que recibieron dosis única de 150 mg del fármaco para el tratamiento de la candidiasis vaginal justo antes o durante la gestación, lo compararon con 13.327 mujeres que no recibieron prescripción farmacológica alguna durante ese período de tiempo, quienes conformaron el grupo control. No observaron aumento del riesgo para los nacimientos pretérmino OR 1,17 (IC 95% 0,63-2,17) o bajo peso OR 1,19 (IC 95% 0,37-3,79). En cuanto a las malformaciones congénitas no hallaron diferencias en la prevalencia, 3,3% (4 de 121) expuestos vs 5,2% (687 de 13.2327) no expuestos, OR 0,65 (IC 95% 0,24-1,77).

No existen pruebas de que el tratamiento tenga efectos adversos relacionados con una posible inhibición de la síntesis de testosterona o esteroides.

## 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 sobre todo durante el 1° trimestre y con dosis mayores a 400 mg/día, salvo cuando sea claramente necesario, 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 durante el embarazo o la mujer inicia su gestación cuando está bajo tratamiento con este fármaco, debe ser informada de los potenciales peligros para el feto.

Aunque el fármaco es eficaz en el tratamiento de infecciones como candidiasis vaginal, otros derivados azólicos tópicos son preferidos por muchos clínicos, que aconsejan limitar el uso a las infecciones micóticas más graves. Los datos sobre el uso durante el embarazo son muy escasos.

## Bibliografía

- Aleck KA, Bartley DL. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. *Am J Med Genet* 1997;72:253-6.
- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Fluconazole. Section 8:12.02. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:73.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams

& Wilkins, 2005;648-53. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;70. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hedstrom S, Martens MG. Antibióticos durante el embarazo. Clin Obstet Ginecol (ed esp) 1994;4:835. • Inman W, Pearce G, Wilton L. Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. A prescription-event monitoring study, with special reference to the outcome of pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 1994;46:115-8. • Kalish RB, Garry D, Figueroa R. Achalasia with Candida esophagitis during pregnancy. Obstet Gynecol 1999;94:850. • Kremery V Jr, Huttova M, Masar O. Teratogenicity of fluconazole. Pediatr Infect Dis 1996;15:841. • Lee BE, Feinberg M, Abraham JJ, et al. Congenital malformations in an infant born to a woman treated with fluconazole. Pediatr Infect Dis 1992;11:1062-4. • Mastroiaco P, Mazzone T, Botto LD, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1645-50. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446. • Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, et al. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. Clin Infect Dis 1996;22:336-40. • Sorensen HT, Nielsen GL, Olesen C, et al. Risk of malformations and other outcomes in children exposed to fluconazole in utero. Br J Clin Pharmacol 1999;48:234-8. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:577. • Wiesinger EC, Mayerhofer S, Wenisch C, et al. Fluconazole in Candida albicans sepsis during pregnancy: case report and review of the literature. Infection 1996;24:263-6. • 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.

|                            |                  |         |         |          |         |         |
|----------------------------|------------------|---------|---------|----------|---------|---------|
| <b>Fármaco</b>             | <b>FOSCARNET</b> |         |         |          |         |         |
| <b>Sinónimos</b>           | Foscavir         |         |         |          |         |         |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antivírico       |         |         |          |         |         |
|                            | FDA              |         |         | CERP (*) |         |         |
|                            | 1º trim          | 2º trim | 3º trim | 1º trim  | 2º trim | 3º trim |
|                            | C                | C       | C       | B2       | B2      | B2      |

(\*) 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, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas por vía subcutánea y a conejos a 1/8 y 1/3 veces superiores a la dosis máxima diaria recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal respectivamente, produjo aumento de malformaciones esqueléticas.

Sólo se reportó un caso de exposición al fármaco en una gestante de 21 años a las 18 semanas, tratada por vía intravenosa durante 8 días (dosis total 43,8 gr) con diagnóstico de herpes virus simple tipo II resistente al aciclovir y HIV. Por cesárea al término de la gestación nace una niña aparentemente normal, HIV negativa, que al año de vida presentaba un desarrollo normal.

Como la toxicidad principal del fármaco es renal, si

se utiliza durante el embarazo se recomienda una vigilancia cuidadosa del estado fetal con cuantificación frecuente del volumen del líquido amniótico.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; 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 peri y postnatal.

No se recomienda la utilización durante el embarazo especialmente durante el 1º trimestre, 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 es necesaria su utilización se debe informar a la paciente de los posibles riesgos fetales.

## Bibliografía

• Alvarez-McLeod A, Havlik J, Drew KE. Foscarnet treatment of genital infection due to acyclovir-resistant herpes simplex virus type 2 in a pregnant patient with AIDS: case report. Clin Infect Dis 1999;29:937-8. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;699-700. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;73. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446. • Watts DH. Antiviral agents. Obstet Gynecol Clin North Am 1992;19:563-85.

|                            |                    |              |                 |               |               |  |
|----------------------------|--------------------|--------------|-----------------|---------------|---------------|--|
| <b>Fármaco</b>             | <b>GANCICLOVIR</b> |              |                 |               |               |  |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antivírico         |              |                 |               |               |  |
| <b>FDA</b>                 |                    |              | <b>CERP (*)</b> |               |               |  |
| 1º trim<br>C               | 2º trim<br>C       | 3º trim<br>C | 1º trim<br>B3   | 2º trim<br>B3 | 3º trim<br>B3 |  |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. En estudios utilizando un modelo de placenta "ex vivo", cruza la placenta humana por difusión simple, hallazgos que luego fueron confirmados por otros autores.

La administración a conejos a dosis 2 veces superiores a las recomendadas en el ser humano, tiene efectos teratógenos causando paladar hendido, anoftalmía, hidrocefalia, microftalmía, riñones y páncreas aplásicos, además causó retraso del crecimiento y muerte fetal. En ratones a dosis similares, produjo efectos tóxicos en la madre, pero no fueron teratógenos.

Se reportaron 2 casos en la literatura médica sobre la exposición al fármaco, ambos durante el 1º trimestre en mujeres con trasplante renal e infección por citomegalovirus quienes además recibieron otros fármacos. Nacen dos niñas, una de término y otra de preeclampsia (por preeclampsia) sin anomalías

congénitas.

## 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 administración durante el embarazo debe restringirse a los casos de retinitis por citomegalovirus con riesgo de pérdida de la visión y sólo tras proporcionar información detallada sobre los riesgos y los beneficios.

## Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Ganciclovir. Section 8.18. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:386.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;712-4.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;73.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gilstrap LC, Bawdon RE, Roberts SW, et al. The transfer of the nucleoside analog ganciclovir across the perfused human placenta. Am J Obstet Gynecol 1994;170:967-73.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446.
- Miller BW, Howard TK, Goss JA, et al. Renal transplantation one week after conception. Transplantation 1995;60:1353-4.
- Pescovitz MD. Absence of teratogenicity of oral ganciclovir used during early pregnancy in a liver transplant recipient. Transplantation 1999;67:758-9.
- Wats DH. Antivirales. Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales (ed esp) 1992;3:547.

|                            |                      |              |                 |              |              |  |
|----------------------------|----------------------|--------------|-----------------|--------------|--------------|--|
| <b>Fármaco</b>             | <b>GRISEOFULVINA</b> |              |                 |              |              |  |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antimicótico         |              |                 |              |              |  |
| <b>FDA</b>                 |                      |              | <b>CERP (*)</b> |              |              |  |
| 1º trim<br>C               | 2º trim<br>C         | 3º trim<br>C | 1º trim<br>D    | 2º trim<br>D | 3º trim<br>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 en el embarazo a término.

La administración a ratones induce la aparición de

tumores hepáticos y tiroideos. Además cuando se administró a dosis de 50-500 mg/kg en los días 11 a 14 de la gestación produjo múltiples malformaciones en el sistema nervioso central, tracto urogenital, labio leporino, anomalías cardíacas, oculares y óseas, así como efectos embriotóxicos y fetotóxicos.

No existen estudios adecuados sobre los riesgos teratógenos asociados con la utilización durante el embarazo humano. Los datos disponibles son escasos.

El sistema de información teratológica de la FDA indica que puede existir una asociación entre exposición durante el 1º trimestre del embarazo y la aparición de gemelos unidos. Sin embargo, otros informes no apoyaron esta información.

En un estudio de 39 casos de gemelos unidos, en una muestra de más de 100.000 anomalías congénitas observadas desde 1970 hasta 1986 en Hungría, ninguna de las madres estuvo expuesta durante el embarazo. En tanto que en otro, en 46 casos de gemelos unidos, en una muestra de más de 3 millones de recién nacidos tomados del "International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems", ninguna de las madres estuvo expuesta.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 34 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 1 (2,9%) recién nacido presentó malformaciones congénitas mayores, cifra equivalente a las anomalías esperadas. No se reportaron anomalías en 6 categorías como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Si bien el número de observaciones es pequeño para sacar conclusiones, los datos no sugieren una relación entre la exposición al

fármaco y las malformaciones fetales.

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

## 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva que evite el embarazo durante el tratamiento con el fármaco hasta al menos 1 mes después de la finalización del tratamiento. Debido a que el fármaco reduce la eficacia de los anticonceptivos orales, es preciso tomar otras medidas anticonceptivas durante el tratamiento.

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. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;743-4.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;747.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Klein ME, Beall JR. Griseofulvin. A teratogenic study. Science 1972;175:1483.
- Knudsen LB. No association between griseofulvin and conjoined twinning. Lancet 1987;2:1097.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446.
- Metneki J, Czeizel A. Griseofulvin teratology. Lancet 1987;1:1042.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;141.
- Rubin A, Dvornik D. Placental transfer of griseofulvin. Am J Obstet Gynecol 1965;92:882-3.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:579.

| Fármaco             |                | HALOPROGINA    |               |               |               |
|---------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| Grupo farmacológico |                | Antimicótico   |               |               |               |
| FDA                 |                |                | CERP (*)      |               |               |
| 1º trim<br>s/d      | 2º trim<br>s/d | 3º trim<br>s/d | 1º trim<br>B1 | 2º trim<br>B1 | 3º trim<br>B1 |

(\*) 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 tópica a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos.

No se dispone de información sobre si la aplicación tópica a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos o bien efectos fetales adversos; no existen estudios adecuados.

## 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.

## Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Haloprogin. Section 84:04.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:2184. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

| Fármaco             |         |         | HIDROXICLOROQUINA, <i>hidrocloruro de</i> |         |         |
|---------------------|---------|---------|---|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         |         | Antipalúdico, antirreumático              |         |         |
| 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

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos (ver cloroquina).

No se informó de efectos teratógenos asociados con la administración a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados y los datos son muy escasos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 2 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; ninguno de los nacidos presentó anomalías fetales.

Se informó el caso de una gestante tratada con 200 mg/día desde el momento de la concepción que se realizó interrupción voluntaria de la gestación en la semana 14 de gestación y no se observó anomalías fetales.

En otro, la madre fue tratada con 200 mg/día durante las primeras 16 semanas de gestación por lupus eritematoso; no se observaron anomalías al nacer, ni a los 2 años de edad.

Un estudio de casos y controles, incluyó 133 gestaciones en 90 mujeres tratadas con 400 mg/día del fármaco en 122, o 200 mg/día en 11 y lo compararon con 70 gestaciones en 53 mujeres sin tratamiento, todas con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. El 88% de los casos y el 84% de los controles, correspondieron a niños nacidos vivos y aparentemente sanos, 1 niño de cada grupo falleció a causa de la prematuridad. Reportaron 3 malformaciones congénitas en el grupo tratado, hipospadia, craneostenosis y malformación cardíaca respectiva-

mente, en tanto que 4 malformaciones en el grupo no tratado. Tampoco hallaron diferencias significativas en el electrocardiograma, así como no informaron alteraciones visuales, auditivas o de crecimiento en los niños seguidos hasta una media de 26 meses. Los autores concluyeron que estos resultados apoyaban los primeros indicios de la seguridad de la exposición al fármaco durante el embarazo y por lo tanto, probablemente se deba mantener el tratamiento durante la gestación en mujeres con lupus eritematoso sistémico.

## 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 se utiliza durante el embarazo, o la mujer inicia su gestación cuando está bajo tratamiento con este fármaco, debe ser informada de los potenciales peligros para el feto.

No se recomienda para el tratamiento del lupus eritematoso y la artritis reumatoide durante el embarazo, en tanto que es el fármaco de elección para realizar la quimioprofilaxis y el tratamiento de la malaria causada por Plasmodium sensibles en la mujer embarazada.

El fármaco tiene la misma eficacia y los mismos riesgos que la cloroquina y puede ser utilizada cuando ésta no está disponible o no es tolerada. El CDC establece que los beneficios del tratamiento de la mujer embarazada son superiores a los posibles riesgos para el feto.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005; • Centers for Disease

Control (CDC). Recommendations for the prevention of malaria among travellers. *MMWR. Morbid Mortal Week Rep.* 1990;39:1. • Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003;48:3207-11. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;144. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Gimovsky ML, Montoro M. Lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del tejido conectivo durante el embarazo. *Clin Obstet Ginecol (ed esp)* 1991;1:35. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:299. • Ross JB, Garatsos S. Absence of chloroquine-induced ototoxicity in a fetus. *Arch Dermatol* 1974;109:573. • Suhonen R. Hydroxychloroquine administration in pregnancy. *Arch Dermatol* 1983;119:185-6. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:743.

| Fármaco             |         | IDOXURIDINA |          |         |         |
|---------------------|---------|-------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antivirico  |          |         |         |
| 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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana, aunque lo hace en el animal de experimentación. La penetración ocular después de su aplicación tópica es muy baja.

La administración ocular tópica al animal de experimentación tiene efectos teratógenos, causando exoftalmía y deformaciones de las extremidades en conejos, aunque este hecho no se observó en otras especies animales.

No hay evidencias si la administración ocular tópica al animal de experimentación tiene efectos fetales adversos no teratógenos. No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos o bien otros efectos fetales adversos; no existen estudios adecuados.

Sólo existe información sobre una paciente de 19

años con encefalitis por virus del herpes simple al término de la gestación, tratada con idoxuridina; la madre murió, pero el nacido sobrevivió.

## 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.

## Bibliografía

• Anderson JM, Nicholls MWN. Herpes encephalitis in pregnancy. *Br Med J* 1972;1:632. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;807. • Drugs. Facts and Comparisons. Monographs for Idoxuridine. St Louis: JB Lippincott Co. 1992;2099. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Itoi M, Gefter JW, Kaneko N, et al. Teratogenicities of ophthalmic drugs. I. Antiviral ophthalmic drug. *Arch Ophthalmol* 1975;93:46. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:825.

| Fármaco             |         | INDINAVIR, sulfato de |          |         |         |
|---------------------|---------|-----------------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antirretroviral       |          |         |         |
| 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

La exposición del fármaco a dosis de 800 mg 3 veces por día, reportó niveles en suero materno significativamente más bajos durante el embarazo que en las mujeres no embarazadas. Esto puede conducir a un fracaso temprano del tratamiento y resistencia al medicamento.

No se conoce si el fármaco cruza la placenta humana pero por el bajo peso molecular cabría esperar que lo haga, además se constató su presencia en plasma fetal en animales de experimentación.

La administración a ratas, conejos y perros a dosis iguales o ligeramente superiores a las usadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénicos ni incidencia en el peso fetal al nacimiento, pero se demostró que en ratas produce aumento en la incidencia de colas supernumerarias.

El "Antiretroviral Pregnancy Registry" reportó 3.944 nacimientos que fueron expuestos a uno o más fármacos antirretrovirales en algún momento del embarazo, hallaron 103 (2,6%, IC 95% 2,1-3,2) niños con defectos congénitos, sin significación estadística en relación a una población de no expuestos. Analizando los diferentes periodos de exposición durante el embarazo, reportaron que de 1.537 nacimientos expuestos en el 1º trimestre, resultaron 47 (3,1% IC 95% 2,3-4,1) con malformaciones congénitas, en tanto que de los 2.407 que lo hicieron en el 2º y 3º trimestres informaron 56 (2,3%, IC 95% 1,8-3,0) niños, datos que tampoco arrojaron diferencias significativas. Individualizando el uso del indinavir en combinación con otros agentes antirretrovirales, hallaron 179 nacimientos expuestos en el 1º trimes-

tre y 5 malformaciones congénitas, en tanto que de 102 nacidos expuestos en el 2º o 3º trimestre, 1 con anomalías congénitas. En ambos casos los datos clínicos no sugieren una asociación entre la exposición fetal y malformaciones congénitas.

En vista de que el fármaco produce frecuentemente hiperbilirrubinemia en el adulto no se conoce si puede exacerbar la hiperbilirrubinemia fisiológica en neonatos de madres expuestas al fármaco.

Por otra parte, la Administración de Alimentos y Fármacos de los EEUU comunicó una posible asociación entre los inhibidores de la proteasa y diabetes mellitus, ya que el embarazo de por sí es un factor de riesgo para la hipoglicemia. Sin embargo, un estudio que involucró a 34 gestantes tratadas con inhibidores de la proteasa (4 al indinavir) y lo comparó con 41 controles, no reportó aumento en la incidencia de diabetes gestacional.

Un estudio retrospectivo, analizó 89 mujeres tratadas con este grupo de fármacos durante el embarazo, indicando que resultaron ser fármacos seguros.

## 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.

## Bibliografía

- Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee, Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2004. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2004.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;819-23.
- CDC. Public Health Service Task Force recommendations for the use antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. MMWR 1998;47:No. RR-2.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;75.
- Fassett M, Kramer F, Stek A. Treatment with protease inhibitor's in pregnancy is not associated with an increased incidence of gestational diabetes (abstract). Am J Obstet Gynecol 2000;182:S97.
- Minkoff H., Augenbraum M. Antiretroviral therapy for pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1997;176:478-89.
- Morris AB, Cu-Uvin S, Harwell JI, et al. Multicenter review of protease inhibitors in 89 pregnancies. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;25:306-11.
- Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States July 6, 2006. Safety and risk of individual antiretroviral drugs in pregnant women. En: www.AIDSinfo.nih.gov.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:826.
- Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. N Engl J Med 2002;346:1863-70.

| Fármaco             |              | ISONIAZIDA      |              |              |              |
|---------------------|--------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| Grupo farmacológico |              | Antituberculoso |              |              |              |
| FDA                 |              |                 | CERP (*)     |              |              |
| 1º trim<br>C        | 2º trim<br>C | 3º trim<br>C    | 1º trim<br>A | 2º trim<br>A | 3º trim<br>A |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

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

Luego de la administración de 100 mg en 19 mujeres durante el parto, los niveles medios del fármaco en sangre materna en el momento del nacimiento a 0,25 - 4,5 horas después, fueron de 0,32  $\mu\text{g/ml}$  y en sangre del cordón umbilical de 0,22  $\mu\text{g/ml}$ ; la relación feto/materna fue de 0,73; en 7 casos, los niveles en sangre del cordón fueron mayores a los observados simultáneamente en sangre materna.

En 2 gestantes que recibieron 300 mg por vía intramuscular antes del parto, los niveles en sangre del cordón fueron de 4  $\mu\text{g/ml}$  y en sangre materna de 6,5  $\mu\text{g/ml}$ ; el cociente feto/materno de 0,62.

La administración a ratas y conejos no tiene efectos teratogénicos, aunque puede tener efectos embriotóxicos. 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.

Los efectos teratogénicos fetales causados por la exposición intraútero al fármaco que fueron sugeridos por estudios iniciales en la década del 60, como mielomeningocele con espina bífida y pies equino-varo, hipospadias, convulsiones, mioclonías entre otros, no fueron confirmados por investigaciones más recientes. No existen pruebas de que sea teratogénica en el ser humano.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 85 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre de gestación; se observaron 10 recién nacidos con malformaciones; la incidencia es el doble de la esperada, pero este hecho no fue confirmado por otros estudios. Por otra parte, informaron 146 exposiciones en cualquier etapa de la gestación, reportando 4 malformaciones y los autores consideran que pudieron haberse producido luego del 1º trimestre.

En 1.480 mujeres tratadas durante el embarazo, incluyendo pacientes en los cuatro primeros meses de gestación, más del 95% dieron a luz un niño normal y aproximadamente el 1% de los nacidos presen-

taron anomalías congénitas, una incidencia que no es superior a la esperada en la población general, relacionada al sistema nervioso central preferentemente.

Otro análisis retrospectivo de 4.900 embarazos expuestos al fármaco indicó que la tasa de malformaciones congénitas fue similar a la observada en la población control, 0,7% vs 2,3%.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 11 fueron expuestos durante el 1º trimestre; sólo 1 (9,1%) recién nacido presentó malformaciones congénitas mayores, polidactilia; el número de observaciones es muy pequeño como para obtener conclusiones.

No se informó de efectos adversos fetales no teratogénicos asociados con la exposición durante el embarazo humano; no existen estudios adecuados, sólo dos casos aislados.

Se comunicó un caso de un mesotelioma maligno en un niño de 9 años expuesto intraútero. Los autores sugieren un posible efecto carcinogénico por la rareza del tumor en la primera década de vida. Sin embargo, un estudio de seguimiento de 660 nacidos expuestos intraútero hasta los 16 años de edad, no encontró asociación entre exposición al fármaco y efectos carcinogénicos.

Se sospechó una asociación con enfermedad hemorrágica en dos neonatos cuyas madres habían sido tratadas con el fármaco, junto con etambutol y rifampicina.

## Recomendaciones

El fármaco ha sido utilizado en un gran número de mujeres durante el embarazo; no se ha informado de ningún efecto peligroso para el curso de la gestación, ni para la salud del feto y del neonato. Aunque los estudios en el animal de experimentación han demostrado efectos adversos, no han sido confirmados en la mujer.

Es el antituberculoso más seguro y eficaz durante el embarazo. La Asociación Americana del Tórax y otros expertos, recomiendan el uso de la isoniazida como parte del tratamiento de la tuberculosis durante el embarazo y de la quimioprofilaxis en los grupos de riesgo en que se considera indicado.

## Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Isoniazid. Section 8:16. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:355.
- American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. MMWR 2003;52(RR-11):1-77.
- American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Respir Dis 1986;134:355-63.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;856-8.
- Bromberg YM, Salzberger M, Bruderman Y. Placental transmission of isonicotinic acid hydrazide. Gynaecologia 1955;140:141-4.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;72.
- Eggermont E, Logghe N, Van de Casseye W, et al. Haemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampicin and isoniazid treated mothers. Acta Paediatr Belg 1976;29:87.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Hammond DC, Silidoff JI, Robitzek EH. Isoniazid therapy

in relation to later occurrence of cancer in adults and in infants. *Br Med J* 1967;2:792-5. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:299,313. • Holdines MR. Review article: Teratology of the antituberculosis drugs. *Early Human Development* 1987;15:61-9. • Medchill MT, Gillium M. Diagnosis and management of tuberculosis during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:81. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001:446. • Miceli JN, Olson WA, Cohen SN. Elimination kinetics of isoniazid in the newborn infant. *Dev Pharmacol Ther* 1981;2:235-9. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:155. • Snider DE, Layde PM, Johnson MW, et al. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Resp Dis* 1980;122:65-79. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:334. • Tuman KJ, Chilcote RR, Gerkow RI, et al. Mesothelioma in child with prenatal exposure to isoniazid. *Lancet* 1980;2:362.

| Fármaco             |              | <b>ITRACONAZOL</b> |               |               |               |
|---------------------|--------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|
| Grupo farmacológico |              | Antimicótico       |               |               |               |
| FDA                 |              |                    | CERP (*)      |               |               |
| 1º trim<br>C        | 2º trim<br>C | 3º trim<br>C       | 1º trim<br>B3 | 2º trim<br>B3 | 3º trim<br>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, sin embargo por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas a 5-20 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) tiene efectos teratógenos causando malformaciones esqueléticas y además efectos embriotóxicos. En tanto que la exposición a ratones a 10 veces superiores a la DMRH produce efectos teratogénicos como encefalocele y macroglosia así como efectos tóxicos para el embrión y la madre.

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 les interrogó a través de encuestas enviadas un mes aproximadamente luego del nacimiento estimado. En 831 (78%) gestaciones, un nuevo fármaco fue prescrito 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 41 gestaciones, incluyendo 1 embarazo ectópico, 2 abortos espontáneos, 6 interrupciones voluntarias del embarazo, 2 pérdidas de seguimiento y 30 niños normales (1 prematuro). Un niño de término evidenció una malformación congénita menor consistente en una delgada, prominente y sobresaliente oreja izquierda. No se observaron malformaciones mayores.

Otro estudio de casos y controles incluyó a 229 gestaciones expuestas al fármaco a una dosis media de 200 mg (rango de 50 a 800 mg) en promedio durante 8,5 días (rango 1 a 90 días), 198 en el 1º trimes-

tre y los comparó con gestaciones no expuestas a teratógenos conocidos. De 156 nacidos vivos en el grupo de expuestos, reportaron 5 (3,2%) malformaciones congénitas incluyendo microftalmía, displasia de la mano derecha, estenosis pilórica, luxación congénita de la cadera y malformación cardíaca (no especificada el tipo); en tanto que 187 nacidos vivos del grupo control informaron 9 (4,8%) malformaciones mayores, 3 malformaciones cardíacas (comunicación interventricular en 2 y no especificado en 1), 2 hipospadias y 1 luxación congénita de cadera, labio leporino y trisomía 21 (asociado a comunicación atrioventricular), resultando RR 0,67 (IC 95% 0,23-1,95). Sin embargo, la tasa de pérdidas fetales fue mayor en el grupo de casos (incluyendo los expuestos en cualquier etapa de la gestación) RR 1,75 (IC 95% 1,47-2,09), incluyendo abortos espontáneos (12,6% vs 4,0%), interrupciones voluntarias del embarazo (7,5% vs 0,5%) y muertes fetales (1,5% vs 1,0%). El peso al nacer tuvo una ligera diferencia promedio de 3.300 kg vs 3.460 kg, pero los autores sostienen que probablemente no tenga una diferencia clínica significativa. Por otra parte, la edad gestacional al nacimiento, la tasa de prematuros, la puntuación del Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida y las complicaciones neonatales no reportaron diferencias entre los grupos estudiados.

## 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 necesario, 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 durante el embarazo, o la mujer inicia su gestación cuando está bajo tratamiento con este fármaco, debe ser informada de los potenciales peligros para el feto.

La experiencia clínica con el uso durante el embarazo es muy pequeña. Es preferible utilizar otros antimicóticos de actividad similar, pero cuya seguridad haya sido comprobada.

## Bibliografía

• Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:617-20. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;869-71. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;70. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Mensa J, Gatell JMA, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;157. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:580. • 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.

| Fármaco             |         | KETOCONAZOL  |          |         |         |
|---------------------|---------|--------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antimicótico |          |         |         |
| FDA                 |         |              | CERP (*) |         |         |
| 1° trim             | 2° trim | 3° trim      | 1° trim  | 2° trim | 3° trim |
| C                   | C       | C            | B3       | B3      | B3      |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada luego de la administración oral del fármaco. Por otra parte, como su uso es tópico no parece tener una absorción sistémica significativa.

Tras la aplicación intravaginal a la mujer sana, se absorben pequeñas cantidades del fármaco.

No se dispone de información sobre la farmacocinética administrada tópicamente a la mujer embarazada, ni si los cambios fisiológicos que ocurren en la vagina modifican la absorción del fármaco. Tampoco si cruza la placenta humana, aunque lo hace en ratas.

La administración a ratas, a dosis más altas que las recomendadas en el ser humano, tiene efectos teratogénos causando labio leporino, sindactilia y oligodactilia; estos hechos no se observaron en conejos, pero tienen efectos embriotóxicos con distocias del parto cuando se administra al final de la gestación.

No se informó que la administración oral o tópica a la mujer embarazada tenga efectos teratogénos; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 20 fueron expuestos durante el 1° trimestre; no reportaron malformaciones congénitas mayores de 1 esperada. Aunque el número de observaciones es pequeño para sacar conclusiones, los datos no sugieren una relación entre la exposición y malforma-

ciones congénitas.

No se informó que la administración oral o tópica a la mujer embarazada tenga efectos adversos fetales no teratogénos; no existen estudios adecuados.

El ketoconazol bloquea la síntesis de andrógenos y corticosteroides "in vitro" o "in vivo" - hidroxilasa y C-17,20-liasa. La acción sobre la síntesis de andrógenos es rápida, disminuyendo los niveles de testosterona en sangre y cesa tras interrumpir la administración del fármaco. El bloqueo de la síntesis de cortisol es moderado y no se informó de síntomas addisonianos a las dosis habituales. La diferenciación morfológica y funcional de ciertos órganos fetales (genital, sistema nervioso central, respiratorio, etc) es influida por la concentración local de andrógenos y de corticosteroides.

No hay información sobre estos posibles efectos durante el embarazo humano, excepto por un caso clínico que describió a una embarazada con síndrome de Cushing complicada con hipertensión arterial, diabetes mellitus y restricción del crecimiento intrauterino; tratada con 200 mg por vía oral cada 8 horas a partir de la semana 32 de gestación durante 5 semanas; el cuadro clínico materno mejoró tras iniciar el tratamiento. En la semana 37 de gestación, mediante cesárea, se obtuvo un nacido vivo de sexo femenino, normal, de 2.080 gr de peso, sin evidencia clínica o bioquímica de insuficiencia suprarrenal; la evolución de la niña a los 18 meses de edad fue normal.

## 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 que no fueron confirmados en estudios en embarazadas.

No se debe utilizar durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesario, como en las infecciones micóticas sistémicas graves que no respondan

al tratamiento con otros antimicóticos más seguros o bien los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Si se utiliza durante el embarazo o la mujer inicia su gestación cuando está bajo tratamiento con este fármaco, debe ser informada de los potenciales peligros para el feto.

## Bibliografía

- Amado JA, Pesquera C, Gonzalez EM, et al. Successful treatment with ketoconazole of Cushing's syndrome in pregnancy. *Postgrad Med J* 1990;66:221.
- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for ketoconazole. Section 8:12.02. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:84.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;878-80.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;69-70.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- McGregor JA, Pont A. Contraindication of ketoconazole in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:793.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446.
- Pont A, Williams PL, Loose DS, et al. Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis. *Ann Intern Med* 1982;97:370.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;159.
- Sullivan C, Smith LG. Tratamiento de la vulvovaginitis durante el embarazo. *Clin Obstet Ginecol* 1993;1:191.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:582.

| Fármaco             |         | LAMIVUDINA      |          |         |         |
|---------------------|---------|-----------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antirretroviral |          |         |         |
| 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

Los niveles del fármaco durante el embarazo son similares a los observados en mujeres no gestantes; cruza la placenta por difusión simple y no se afecta por la administración simultánea de zidovudina.

La administración a ratas y conejos a 130 y 60 veces la dosis máxima utilizada en el ser humano respectivamente, no demostró efectos teratogénicos, sin embargo en éstos últimos produjo muerte embrionaria precoz, que no fue comprobada en ratas.

El "Antirretroviral Pregnancy Registry" reportó 3.944 nacimientos expuestos a 1 o a más fármacos antirretrovirales en algún momento del embarazo, hallaron 103 niños con defectos congénitos, 2,6% (IC 95% 2,1-3,2) sin significación estadística en relación a una población de no expuestos. Analizando los diferentes periodos de exposición durante el embarazo, reportaron que de 1.537 nacimientos expuestos en el 1º trimestre, resultaron 47 malformaciones congénitas, 3,1% (IC 95% 2,3- 4,1) y de los 2.407 en el 2º y 3º trimestres informaron 56 defectos congénitos, 2,3% (IC 95% 1,8-3,0) datos que tampoco arrojaron diferencias significativas. Individualizando el uso

del fármaco en combinación con otros agentes antirretrovirales, hallaron 34 de 1.185 nacimientos expuestos en el 1º trimestre, 2,9% (IC 95% 2,0-4,0) y 47 de 2.000 nacimientos en el 2º o 3º trimestre, 2,4% (IC 95% 1,7-3,1) defectos congénitos respectivamente. En ambos casos los datos clínicos no sugieren una asociación entre la exposición fetal y malformaciones congénitas.

No se informó de efectos no teratogénicos pero el uso de otros antirretrovirales inhibidores nucleosidos de la retro transcriptasa del VIH como la zidovudina o el abacavir podrían producir disfunción mitocondrial, pero estos datos necesitan ser confirmados.

## 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

• Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee, Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2004. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2004. • Bloom SL, Dias KM, et al. The maternal-fetal transfer of lamivudine in the ex vivo human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:291-3. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;889-94. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;76. • Minkff H., Augenbraum M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:478-89. • Moodley J, Moodley D, Pillay K, et al. Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when coadministered with zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their offspring. *J Infect Dis* 1998;178:1327-33. • Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States July 6, 2006. Safety and risk of individual antiretroviral drugs in pregnant women. Publicación electrónica En [www.AIDSinfo.nih.gov](http://www.AIDSinfo.nih.gov). • Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002;346:1863-70. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:836.

| Fármaco             |         | LOPINAVIR       |          |         |         |  |  |
|---------------------|---------|-----------------|----------|---------|---------|--|--|
| Grupo farmacológico |         | Antirretroviral |          |         |         |  |  |
| 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 un inhibidor de la proteasa y se utiliza en combinación fija con ritonavir para el tratamiento de infección por el VIH.

La administración de esta combinación a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no produce efectos teratogénicos, pero demostró tener efectos embriotóxicos como reabsorciones tempranas y bajo peso al nacer. Sin embargo la administración a conejos no informó similares efectos.

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

El "Antiretroviral Pregnancy Registry" reportó 3.944 nacimientos expuestos a uno o a más fármacos antirretrovirales en algún momento del embarazo, hallaron 103 niños con defectos congénitos, 2,6% (IC 95% 2,1-3,2) sin significación estadística en relación a una población de no expuestos. Analizando los diferentes periodos de exposición durante el embarazo, reportaron que de 1.537 nacimientos expuestos en el 1º trimestre, resultaron 47 con malformaciones congénitas 3,1% (IC 95% 2,3- 4,1), en tanto que de los 2.407 que lo hicieron en el 2º y 3º trimestres informaron 56 niños correspondiente al

2,3% (IC 95% 1,8-3,0), datos que tampoco arrojaron diferencias significativas.

Individualizando el uso del fármaco en combinación con otros agentes antirretrovirales, hallaron de 68 nacimientos expuestos en el 1º trimestre 2 malformaciones congénitas y de 139 nacimientos en el 2º o 3º trimestre, 2 de defectos congénitos. En ambos casos los datos clínicos no sugieren una asociación entre la exposición fetal y malformaciones congénitas.

Un estudio retrospectivo, analizó 89 mujeres tratadas con inhibidores de la proteasa durante el embarazo, indicando que resultaron ser fármacos seguros.

## 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 justifiquen los posibles riesgos para el feto.

Las mujeres VIH positivas embarazadas que toman lopinavir deberían controlar sus cargas virales frecuentemente, pues con la dosis recomendada podrían no alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos.

## Bibliografía

• Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee, Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2004. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2004. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;937-9. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;75. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446. • Minkff H, Augenbraum M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:478-89. • Morris AB, Cu-Uvin S, Harwell JI, et al.

Multicenter review of protease inhibitors in 89 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:306-11. • Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States July 6, 2006. Safety and risk of individual antiretroviral drugs in pregnant women. Publicación electrónica. ([www.AIDSinfo.nih.gov](http://www.AIDSinfo.nih.gov)). • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:837. • Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002;346:1863-70.

| Fármaco             |          | <b>MEFLOQUINA, hidrocloreuro de</b> |           |           |           |  |
|---------------------|----------|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|--|
| Grupo farmacológico |          | Antipalúdico                        |           |           |           |  |
| FDA                 |          |                                     | CERP (*)  |           |           |  |
| 1º trim             | 2º trim  | 3º trim                             | 1º trim   | 2º trim   | 3º trim   |  |
| <b>C</b>            | <b>C</b> | <b>C</b>                            | <b>B3</b> | <b>B3</b> | <b>B3</b> |  |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

La farmacocinética se modifica en la mujer embarazada; durante el 3º trimestre luego de la administración de una dosis semanal de 125-250 mg hasta la finalización de la gestación, los picos y valles de los niveles del fármaco son más bajos que en la mujer no embarazada y la vida media más corta.

No se dispone de información sobre si cruza la placenta humana ni sobre la farmacocinética en el feto humano.

La administración a ratones, ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, tiene efectos teratógenos y es embriotóxica.

No se informó de efectos teratógenos ni otros efectos adversos asociados con la administración del fármaco a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Un estudio doble ciego, randomizado y controlado en Tailandia informó de 178 mujeres gestantes distribuidas en dos grupos aleatoriamente, 87 que recibieron el fármaco y 91 expuestas a quinina; no reportaron diferencias en el desarrollo del embarazo en cuanto las contracciones uterinas, parto prematuro, enfermedad de membrana hialina, abortos espontáneos ni muertes intrauterinas. Sin embargo, los autores sostienen que el número de exposiciones durante el 1º trimestre fue muy bajo por lo que no se pueden sacar conclusiones importantes respecto a las malformaciones congénitas.

Otras notificaciones puntuales de exposición durante el 1º trimestre recogida por la industria farmacéutica revelaron 24 anomalías fetales y 17 abortos espontáneos en 358 embarazos, aunque no se estableció una relación causa efecto.

Un estudio posterior incluyó 1.627 notificaciones de exposiciones al fármaco durante el embarazo, informó incidencia de malformaciones congénitas similares a la de los hijos de mujeres no expuestas.

Por otra parte, 53 mujeres del servicio militar que utilizaron accidentalmente el fármaco durante el embarazo y cuyo desarrollo fue conocido posteriormente: 17 finalizaron con interrupción voluntaria del embarazo, 12 abortos espontáneos, 1 embarazo molar y 23 nacidos sin malformaciones mayores. Para los autores los resultados de la tasa de abortos fue elevada.

Otro estudio de cohorte incluyó a 236 mujeres embarazadas que recibieron el fármaco durante el 1º trimestre, no se evidenció aumento en el riesgo de abortos espontáneos o anomalías en mujeres que tomaron el fármaco al compararlas con otros antipalúdicos.

## 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 se utiliza durante el embarazo o la mujer inicia su gestación cuando está bajo tratamiento con este fármaco, debe ser informada de los potenciales peligros para el feto.

El CDC no recomienda la utilización en la profilaxis del paludismo en mujeres embarazadas que han de viajar a zonas endémicas, especialmente durante el 1º trimestre de la gestación, excepto cuando se viaje a áreas con *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina.

La OMS recomienda que por la escasa información disponible, este fármaco debe ser utilizado con precaución durante las primeras 12-14 semanas de gestación.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;992-4. • Centers for Disease Control (CDC). Recommendations for the prevention of malaria among travellers. MMWR. Morbid Mortal Week Rep 1990;39:1-10. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;145. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446. • Nosten F, Karbwang J, White NJ, et al. Mefloquine antimalarial prophylaxis in pregnancy: dose finding and pharmacokinetic study. Br J Clin Pharmacol 1990;30:79. • Palmer KJ, Holliday SM, Brogden RN. Mefloquine. A review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1993;45430-75. • Phillips-Howard PA, Steffen R, Kerr L, et al. Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy. J Travel Med 1998;5:121-6. • Smoak BL, Writer JV, Keep LW, et al. The effects of inadvertent exposure of mefloquine chemoprophylaxis on pregnancy outcomes and infants of US Army servicewomen. J Infect Dis 1997;176:831-3. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:745. • Vanhauwere B, Maradit H, Kerr L. Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam®) use in pregnancy. Am J Trop Med Hyg 1998;58:17-21. • WHO. Practical chemotherapy of malaria: report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1990;805:1-141. • World Health Organization. Practical chemotherapy of malaria. WHO Tech Rep Ser 1990;805:1.

| Fármaco             |         |         | MICONAZOL     |         |         |
|---------------------|---------|---------|---------------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         |         | Antimicótico  |         |         |
| FDA                 |         |         | CERP (*)      |         |         |
| 1° trim             | 2° trim | 3° trim | Uso tópico    |         |         |
| C                   | C       | C       | 1° trim       | 2° trim | 3° trim |
|                     |         |         | A             | A       | A       |
|                     |         |         | Uso sistémico |         |         |
|                     |         |         | 1° trim       | 2° trim | 3° trim |
|                     |         |         | B3            | B3      | B3      |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética tras la administración por vía intravenosa (IV) en la mujer embarazada.

La administración intravaginal se asoció con absorción sistémica de pequeñas cantidades del fármaco. Cuando se administraron 5 gr de crema intravaginal se estimó a que alrededor del 1,4% de la dosis alcanzó la circulación sistémica.

No se dispone de información sobre si cruza la placenta humana ni la farmacocinética en el feto humano.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos, embriotóxicos o fetotóxicos. Sin embargo, en las primeras retrasa el comienzo del parto y puede dificultar su evolución; este efecto es atribuido a la inhibición de la biosíntesis de estrógenos. Esta acción ocurre "in vitro" en cultivos celulares de placenta humana, pero nunca se demostró que altere de forma adversa un embarazo humano.

Además existe el riesgo teórico de que el miconazol pueda inhibir la síntesis de andrógenos fetales, a partir de la observación en pruebas "in vitro" que inhibe la síntesis de testosterona en las células de Leydig en el ratón.

El miconazol intravaginal fue utilizado ampliamente durante el embarazo sin que se comuniquen efectos adversos. En general, se admite que la administración tópica no esta asociada con efectos teratogénos en el ser humano.

Un estudio de farmacovigilancia recoge información sobre 2.092 recién nacidos expuestos, para el tratamiento de la candidiasis vaginal, durante el 1° trimestre de la gestación; el RR de anomalías congénitas en los recién nacidos expuestos fue de 1,02 (IC 95% 0,9-1,2); estos datos no sugieren una relación entre la exposición y las malformaciones fetales.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 7.266 fueron expuestos durante el 1° trimestre; se observaron 304 (4,2%) malformaciones congénitas mayores de 273 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 77/73 malformaciones cardiovasculares, 14/12 labio leporino, 3/4 espina bífida, 22/21 polidactilia, 12/12 defectos de reducción de miembros o 20/17 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

No se informó de efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la administración tópica a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Un estudio sobre el riesgo de aborto espontáneo

cuando el miconazol tópico se utilizó en el tratamiento de la vaginitis en el 1º trimestre, halló un RR estimado de 1,38 (IC 95% 1,2-1,5).

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

### Recomendaciones

Para el uso sistémico, 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.

Para el uso tópico, el fármaco ha sido utilizado en un gran número de mujeres durante el embarazo; no se ha informado de ningún efecto peligroso para

el curso de la gestación, ni para la salud del feto y del neonato. Aplicado tópicamente ha sido objeto de numerosos estudios clínicos, incluyendo el 1º trimestre de la gestación humana, ninguno de los cuales ha encontrado un aumento de malformaciones congénitas, ni de otros efectos adversos sobre el feto.

La mayoría de los autores cree que es seguro cuando se usa después del 1º trimestre del embarazo y consideran que es el antimicótico ideal durante el embarazo. Sin embargo, otros sugieren que el fármaco está contraindicado durante toda la gestación, ya que tiene efectos desconocidos sobre la biosíntesis de los andrógenos.

Ante estos hechos, la conducta más prudente es utilizarlo para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal durante el 1º trimestre de la gestación sólo si existe una infección grave.

### Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1076-7.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;47,53.
- Ernest JM. Antimicóticos locales. Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales. (ed esp) 1992;3:569.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- McNellis D, McLeod M, Lawson J, et al. Treatment of vulvovaginal candidiasis in pregnancy. Obstet Gynecol 1977;50:674.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447.
- Mason JI, Murray BA, Olcott M, et al. Imidazole antimycotics: inhibitors of steroid aromatase. Biochem Pharmacol 1985;34:1087.
- Rosa FW, Baum C, Shaw M. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. Obstet Gynecol 1987;69:751-5.
- Sawyer PR, Brogden RN, Pinder RM, et al. Miconazole: A review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. Drugs 1975;9:405
- Schurmeyer T, Nieschlag E. Effect of ketoconazole and other imidazole fungicides in testosterone biosynthesis. Acta Endocrinol (Copenhagen) 1984;105:275.
- Sullivan C, Smith LG. Tratamiento de la vulvovaginitis durante el embarazo. Clin Obstet Ginecol 1993;1:191.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:584.
- Vukovich A, Heald A, Darragh A. Vaginal absorption of two imidazole antifungal agents, econazole and miconazole. Clin Pharmacol Ther 1977;21:121.

|                            |                                    |                |                |                      |                      |                      |
|----------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Fármaco</b>             | <b>NAFTIFINA, hidrocloreuro de</b> |                |                |                      |                      |                      |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antimicótico                       |                |                |                      |                      |                      |
|                            | <b>FDA</b>                         |                |                | <b>CERP (*)</b>      |                      |                      |
|                            | 1º trim<br>s/d                     | 2º trim<br>s/d | 3º trim<br>s/d | 1º trim<br><b>B1</b> | 2º trim<br><b>B1</b> | 3º trim<br><b>B1</b> |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

### Efectos sobre el embarazo

La administración tópica sobre la piel se asoció con absorción sistémica de pequeñas cantidades del fármaco, así cuando se aplicó crema al 1% sobre la piel, se estimó que la absorción sistémica fue del 3-6%.

No hay datos disponibles sobre si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni efectos no teratogénicos.

No se dispone de información sobre si la administra-

ción a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o bien otros efectos fetales adversos; no existen estudios adecuados.

### 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.

### Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Naftifine hydrochloride. Section 84:04.08. Bethesda: American

| Fármaco             |         | NEVIRAPINA      |          |         |         |
|---------------------|---------|-----------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antirretroviral |          |         |         |
| 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 un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa. Los niveles del fármaco son los mismos durante el embarazo que fuera de él y cruza rápidamente la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no evidenció efectos teratogénicos. Sin embargo en las primeras se observó pérdida significativa de peso fetal.

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

El "Antiretroviral Pregnancy Registry" reportó 3.944 nacimientos expuestos a uno o a más fármacos antirretrovirales en algún momento del embarazo, hallaron 103 niños con defectos congénitos, 2,6% (IC 95% 2,1-3,2) sin significación estadística en relación a una población de no expuestos. Analizando los diferentes periodos de exposición durante el embarazo, reportaron que de 1.537 nacimientos expuestos en el 1º trimestre, resultaron 47 con malformaciones congénitas 3,1% (IC 95% 2,3- 4,1), en

tanto que de los 2.407 que lo hicieron en el 2º y 3º trimestre informaron 56 niños, correspondiente al 2,3% (IC 95% 1,8-3,0), datos que tampoco arrojaron diferencias significativas.

Individualizando el uso del fármaco en combinación con otros agentes antirretrovirales, hallaron de 332 nacimientos expuestos en el 1º trimestre, 7 (2,1%) y de 861 nacimientos en el 2º o 3º trimestre, 19 (2,2%) de defectos congénitos respectivamente. En ambos casos los datos clínicos no sugieren asociación entre la exposición fetal y malformaciones congénitas.

## 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.

## Bibliografía

- Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee, Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2004. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2004.
- Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. NEJM 2002;346:1863-70.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1136-9.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;77.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Minkiff H, Augenbraum M. Antiretroviral therapy for pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1997; 176:478-89.
- Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States July 6, 2006. Safety and risk of individual antiretroviral drugs in pregnant women. Publicación electrónica. (www.AIDSinfo.nih.gov).

|                            |                     |                     |                     |                     |                     |  |
|----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--|
| <b>Fármaco</b>             | <b>NISTATINA</b>    |                     |                     |                     |                     |  |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antimicótico        |                     |                     |                     |                     |  |
| <b>FDA</b>                 |                     |                     | <b>CERP (*)</b>     |                     |                     |  |
| 1º trim<br><b>B</b>        | 2º trim<br><b>B</b> | 3º trim<br><b>B</b> | 1º trim<br><b>A</b> | 2º trim<br><b>A</b> | 3º trim<br><b>A</b> |  |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

El fármaco no se absorbe por la piel o la vagina; cuando se administra por vía oral, la absorción intestinal es muy escasa y no se detecta en sangre. No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si cruza la placenta humana.

La administración a ratas no tiene efectos teratogénos.

No se informó de efectos teratogénos asociados con la administración a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 142 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 230 en cualquier etapa de la gestación. No se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de fármacos. Sin embargo, este dato debe ser valorado sabiendo que hubo exposición simultánea a la tetraciclina.

Un informe sobre el riesgo de anomalías congénitas cuando la nistatina se utilizó en el tratamiento de la vaginitis en el 1º trimestre, informó RR 1,25 (IC 95% 0,97-1,6), sugiriendo que no existe asociación entre la administración intravaginal del fármaco y las malformaciones fetales.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 489 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 20 (4,1%) se observaron malformaciones congénitas

mayores de 21 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 3/5 malformaciones cardiovasculares, 1/1 labio leporino, 0/0 espina bífida, 1/1 polidactilia, 1/1 defectos de reducción de miembros y 2/1 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

No existen informes que relacionen la administración de nistatina a la mujer embarazada con efectos adversos fetales no teratogénos; no existen estudios adecuados.

La utilización para el tratamiento de la vaginitis micótica durante el 1º trimestre de la gestación no se asoció con aumento del riesgo de aborto espontáneo, RR 0,95 (IC 95% 0,7-1,3).

## 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 clínicos realizados en la mujer embarazada que recibieron 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 especialmente en el 1º trimestre.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1190-1.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heinson OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:313.
- Rosa FW, Baum C, Shaw M. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. *Obstet Gynecol* 1987;69:751.
- Sullivan C, Smith LG. Tratamiento de la vulvovaginitis durante el embarazo. *Clin Obstet Ginecol* 1993;1:191.

|                            |                               |                      |                       |                       |                       |  |
|----------------------------|-------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| <b>Fármaco</b>             | <b>OXICONAZOL, nitrato de</b> |                      |                       |                       |                       |  |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antimicótico                  |                      |                       |                       |                       |  |
| <b>FDA</b>                 |                               |                      | <b>CERP (*)</b>       |                       |                       |  |
| 1º trim<br><b>B1</b>       | 2º trim<br><b>B1</b>          | 3º trim<br><b>B1</b> | 1º trim<br><b>s/d</b> | 2º trim<br><b>s/d</b> | 3º trim<br><b>s/d</b> |  |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

La administración intravaginal se asocia con absorción sistémica de pequeñas cantidades, ya que cuando se administró 150 mg del fármaco por esta vía a la mujer sana, se detectaron bajas concentraciones del fármaco en sangre materna de 32 ng/ml a las 24 horas.

No se informó que el fármaco cruce la placenta humana.

La administración a ratones, ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratógenos o efectos adver-

sos sobre el feto.

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

## 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.

## Bibliografía

- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Oxiconazole nitrate. Section 84:04.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:2193.

|                            |                                   |                     |                     |                     |                     |  |
|----------------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--|
| <b>Fármaco</b>             | <b>PARAAMINOSALICÍLICO, ácido</b> |                     |                     |                     |                     |  |
| <b>Sinónimos</b>           | PAS, aminosalicilato sódico       |                     |                     |                     |                     |  |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antituberculoso                   |                     |                     |                     |                     |  |
| <b>FDA</b>                 |                                   |                     | <b>CERP (*)</b>     |                     |                     |  |
| 1º trim<br><b>C</b>        | 2º trim<br><b>C</b>               | 3º trim<br><b>C</b> | 1º trim<br><b>A</b> | 2º trim<br><b>A</b> | 3º trim<br><b>A</b> |  |

(\*) 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.

La administración a ratas a dosis similares a las recomendadas en el ser humano produjo malformaciones occipitales, en cambio, cuando fueron administrados a conejos a dosis de 5 mg/kg/día no se reportaron efectos teratógenos.

Los informes sobre el riesgo teratógeno de la exposición fetal proporcionan resultados discrepantes. En 123 pacientes tratadas con 7-14 gr/día del fárma-

co, junto con otros antituberculosos, se observó un aumento de la tasa de anomalías del pabellón auricular, de las extremidades y de hipospadias.

En tanto, de 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 43 existió exposición durante el 1º trimestre de la gestación; se observaron 5 (11,6%) recién nacidos con malformaciones, incidencia del doble de la esperada.

Sin embargo, la experiencia clínica y otros estudios no confirmaron este hecho, además indican que no existe un aumento del riesgo de anomalías congénitas asociadas con la exposición fetal.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos

fetales no teratogénos; no existen estudios adecuados.

Además, la administración por vía oral interfiere con la absorción intestinal de los folatos y de la vitamina B<sub>12</sub>, razón por la pueden ser necesarios suplementos orales y se acompaña de intolerancia gastrointestinal por lo que algunos autores no lo recomiendan durante la gestación.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;59-60. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;71. • 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, eds. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977;299. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447. • Lowe CR. Congenital defects among children born to women under supervision of treatment for pulmonary tuberculosis. Br J Prev Soc Med. 1964;18:14-6. • Scheinhorn DJ, Angelillo VA. Antituberculosis therapy in pregnancy. Risk to the fetus. West J Med 1977;127:195-8. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:259. • Varpela E. On the effect exerted by first line tuberculosis medicines on the foetus. Acta Tuberc Scand 1964;35:53-69. • Wilson EA Thelin TJ, Ditts PV. Tuberculosis complicated by pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1973;115:526-9.

## Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos teratogénos sobre el feto y como los estudios en mujeres son contradictorios, 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.

| Fármaco             |         | PIRAZINAMIDA    |          |         |         |
|---------------------|---------|-----------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antituberculoso |          |         |         |
| FDA                 |         |                 | CERP (*) |         |         |
| 1º trim             | 2º trim | 3º trim         | 1º trim  | 2º trim | 3º trim |
| C                   | C       | C               | B2       | B2      | B2      |

(\*) 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.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos fetales no teratogénos.

Se reportó un caso de exposición al fármaco en una gestante que previamente durante 5 meses había sido tratada con otros agentes antituberculosos y como no hubo respuesta a los cultivos de esputo a las 26 semanas de gestación, se inició el tratamiento con el fármaco; no se informaron sobre efectos adversos fetales.

## Bibliografía

• American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention: Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-95. • American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America: Practice Guidelines. Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1372-3. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;72. • Fabre González E, González de Agüero

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; 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 peri 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.

Si es necesaria su utilización se debe informar a la paciente de los posibles riesgos fetales.

La pirazinamida no es el fármaco de elección en el tratamiento de la tuberculosis durante el embarazo.

R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Margono F, Mroueh J, Garely A, et al. Resurgence of active tuberculosis among pregnant women. *Obstet Gynecol* 1994;83:911-4. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:356.

| Fármaco             |         | PIRIMETAMINA |          |         |         |
|---------------------|---------|--------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antipalúdico |          |         |         |
| 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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; los estudios "in vitro" determinaron que el fármaco atraviesa la placenta por difusión simple, con una tasa de transferencia del 30% independientemente de la concentración materna.

La administración a ratas a dosis 7 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano de quimioprolifaxis del paludismo (DHQP) o a 2,5 veces superior la dosis en el humano para la toxoplasmosis (DHT) tiene efectos teratogénicos causando paladar hendido, braquignatia, oligodactilia y microftalmia. También la administración al hámster a 170 veces a DHQP o DHT produce meningocele.

Un informe relató que la administración a ratas y ratones tienen efectos embriotóxicos, los cuales mejoraron luego de la administración intraperitoneal de ácido fólico.

Otro estudio reveló que la administración a ratas, ratones y al hámster a dosis superiores o equivalentes a las recomendadas en el ser humano, tiene efectos teratogénicos, observándose paladar hendido, pie zambo y micrognatia; así como efectos embriotóxicos y/o fetotóxicos en ratas.

No se informó de efectos teratogénicos asociados con la utilización en la mujer embarazada, salvo en un caso aislado en el cual los autores atribuyeron malformaciones fetales luego de la exposición a la madre durante el 1º trimestre junto a cloroquina y dapsona, pero posteriores publicaciones cuestionaron tal asociación.

El fármaco se utilizó en numerosos estudios en la profilaxis y terapéutica del paludismo sin que se informen de efectos teratogénicos. Sin embargo, otros autores recomiendan evitar su exposición en el 1º trimestre.

Aunque algunos antagonistas del ácido fólico (AAF) tienen efectos teratogénicos, este hecho no parece ocurrir con el fármaco.

Los efectos de los AAF cuando son expuestos du-

rante el 2º o 3º trimestre fueron evaluados en un estudio multicéntrico de casos y controles del "Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study". Los AAF se clasificaron en grupo I formado por los inhibidores de la dihidrofolato reductasa como la aminopterina, metotrexato, sulfasalazina, pirimetamina, triantereño y trimetoprima, en tanto que el grupo II aquellos fármacos que afectaban a otras enzimas en el metabolismo de los folatos, alteraron la absorción o aumentaron su metabolismo como la carbamazepina, fenitoína, primidona y fenobarbital. El grupo de casos incluyó 3.870 niños con malformaciones cardiovasculares, 1.962 con labio leporino y 1.100 con malformaciones urinarias, además algunos con defectos de reducción de miembros; sin embargo no incluyeron niños con síndromes asociados así como aquellos con defectos del tubo neural (DTN) conocidos por déficit de ingesta de ácido fólico de la madre. En tanto que los controles fueron 8.387 niños con otras malformaciones además de alteraciones cromosómicas y genéticas. El riesgo de malformaciones congénitas no fue reducido por la suplementación tanto de ácido fólico como de vitaminas y ninguno de ellos recibió antagonistas de los folatos.

Para el grupo I, el RR de malformaciones cardiovasculares fue de 3,4 (IC 95% 1,8-6,4) y de labio leporino de 2,6 (IC95% 1,1-6,1). La suplementación materna con ácido fólico (generalmente 0,4 mg) redujo el riesgo en este grupo; así para las malformaciones cardiovasculares sin la suplementación resultó un RR 7,7 (IC 95% 2,8-21,7) en tanto que cuando hubo suplementación el RR fue de 1,5 (IC 95% 0,6-3,8). La misma comparación se realizó para el labio leporino pero no pudo realizarse porque sólo 3 madres recibieron folatos durante el 2º o 3º mes de gestación. Sin embargo, hallaron 6 (0,3%) niños con labio leporino sin suplementación con folatos y 3 (0,2%) con ella.

Por otra parte, el grupo II el RR de malformaciones cardiovasculares fue de 2,2 (IC 95% 1,4-3,5), malformaciones urinarias de 2,5 (IC 95% 1,2-5,0) y para el labio leporino de 2,5 (IC 95% 1,5-4,2). En con-

traste la suplementación con ácido fólico no logró la reducción del riesgo para dichas malformaciones como sí ocurrió con el grupo I.

No se informó de efectos adversos fetales no teratógenos asociados con la administración a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Las sulfonamidas que se suelen utilizar en combinación con la pirimetamina, cruzan la placenta humana, y pueden desplazar a la bilirrubina de su unión con la albúmina e inducir una hiperbilirrubinemia neonatal.

### 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 por lo que 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 durante el embarazo, o la mujer inicia su gestación cuando está bajo tratamiento con este fármaco, debe ser informada de los potenciales peligros para el feto.

Cuando se administra a la mujer embarazada se debe realizar una suplementación farmacológica de folatos.

La OMS considera que las combinaciones del fármaco pueden utilizarse después del 1º trimestre del embarazo para el tratamiento de la toxoplasmosis y que la pirimetamina – sulfadoxina pueden emplearse en el tratamiento intermitente en aquellas regiones con paludismo endémico de alto riesgo.

### Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Monograph for Pyrimethamine Sulfadoxine and Pyrimethamine. Section 8.20. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;432.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1384-6.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;145.
- Ellis CJ. Agentes antiparasitarios durante el embarazo. Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales (ed esp) 1986;2:273.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Harpey JP, Darbois Y, Lefebvre G. Teratogenicity of pyrimethamine. Lancet 1983;2:399.
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med 2000;343:1608-14.
- Keuter M, van Eijk A, Hoogstrate M, et al. Comparison of chloroquine, pyrimethamine and sulfadoxine, and chlorproguanil and dapsone as treatment for falciparum malaria in pregnant and non-pregnant women, Kakamega District, Kenya. BMJ 1990;301:466-70.
- Kudo G, Tsunematsu K, et al. Effects of folic acid on pyrimethamine teratogenesis in rats. Adv Exp Med Biol 1993;338:469-72.
- Luzzi GA, Peto TE. Adverse effects of antimalarials. An update. Drug Saf 1993;8:295-311.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447.
- Menendez C, Todd J, Alonso PL, et al. Malaria chemoprophylaxis, infection of the placenta and birth weight in Gambian primigravidae. J Trop Med Hyg 1994;97:244-8.
- Peytavin G, Leng JJ, Forestier F, et al. Placental transfer of pyrimethamine studied in an ex vivo placental perfusion model. Biol Neonate 2000;78:83-5.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;229.
- Smithells RW, Sheppard S. Teratogenicity of debendox and pyrimethamine. Lancet 1983;2:623-4.
- Schultz LJ, Steketee RW, Macheso A, et al. The efficacy of antimalarial regimens containing sulfadoxine-pyrimethamine and/or chloroquine in preventing peripheral and placental Plasmodium falciparum infection among pregnant women in Malawi. Am J Trop Med Hyg 1994;51:15-22.
- Sullivan GE, Takacs E. Comparative teratogenicity of pyrimethamine in rats and hamsters. Teratology 1971;4:205.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:748.
- WHO. WHO model prescribing information: drugs used in parasitic disease. 2nd ed. Geneva: WHO, 1995.
- WHO. WHO expert committee on malaria: twentieth report. WHO Tech Rep Ser 892 2000.

| Fármaco             |         | PRIMAQUINA   |          |         |         |
|---------------------|---------|--------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antipalúdico |          |         |         |
| FDA                 |         |              | CERP (*) |         |         |
| 1º trim             | 2º trim | 3º trim      | 1º trim  | 2º trim | 3º trim |
| C                   | C       | C            | B2       | B2      | B2      |

(\*) 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 cloroquina, relacionada estructuralmente con el fármaco lo hace.

No hay evidencias si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos ni otros

efectos adversos sobre el feto.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

La administración a la mujer embarazada se puede asociar con anemia hemolítica en el feto con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; 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 peri 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 superio-

res a los posibles riesgos para el feto. Si es necesario su utilización se debe informar a la paciente de los posibles riesgos fetales.

Se aconseja evitar el uso de la primaquina durante el embarazo. El CDC recomienda que para la prevención o tratamiento de los episodios de malaria en la mujer embarazada, se utilice la cloroquina. Después de finalizada la gestación se puede utilizar la primaquina para la profilaxis o el tratamiento definitivo de la malaria causada por *Plasmodium vivax* y *ovale*.

## Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1339.
- CDC. Recommendations for the prevention of malaria among travellers. MMWR. Morbid Mortal Week Rep 1990;39:1.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447.
- Panisko DM, Keystone JS. Treatment of malaria--1990. Drugs 1990;39:160-89.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapeutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:749.

|                     |                                     |          |          |           |           |           |
|---------------------|-------------------------------------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Fármaco             | <b>QUINACRINA, hidrocloreuro de</b> |          |          |           |           |           |
| Sinónimos           | Mepacrina, hidrocloreuro de         |          |          |           |           |           |
| Grupo farmacológico | Antihelmíntico, antimalaria         |          |          |           |           |           |
|                     | FDA                                 |          |          | CERP (*)  |           |           |
|                     | 1º trim                             | 2º trim  | 3º trim  | 1º trim   | 2º trim   | 3º trim   |
|                     | <b>C</b>                            | <b>C</b> | <b>C</b> | <b>B3</b> | <b>B3</b> | <b>B3</b> |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; luego de la administración oral el fármaco se absorbe con rapidez y cruza la placenta humana, alcanzando concentraciones en los tejidos fetales similares a las maternas.

La administración a conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos, pero se asociaron con aumento del número de muertes fetales en la camada.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

## 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 y sólo debe ser utilizada durante el embarazo en situaciones clínicas que amenazan la vida o en infecciones graves en que no pueden utilizarse otros fármacos más seguros o los fármacos disponibles son ineficaces.

Si se utiliza durante el embarazo, o la mujer inicia su gestación cuando está bajo tratamiento con este fármaco, debe ser informada de los potenciales peligros para el feto.

La quinacrina puede ser utilizada cuando es necesario el tratamiento de la teniasis durante el embarazo, aunque los fármacos recomendados son la paromomicina y la niclosamida.

Por otra parte, es un fármaco alternativo a la paromomicina, recomendado en el tratamiento de la giardiasis durante el embarazo, pero no se recomienda la utilización en el tratamiento de la malaria en tales condiciones.

## Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Monograph for Quinacrine. Section 8.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;48. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1389-90. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rothschild B, Levy G. Action de la quinacrine sur la gestation chez la rate. C R Soc Biol 1950;144:1350. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:768.

| Fármaco             |         | QUINIDINA                   |          |         |         |
|---------------------|---------|-----------------------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antipaludico, antiarrítmico |          |         |         |
| 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; cruza la placenta humana y puede alcanzar niveles similares en sangre fetal que los observadas en sangre materna, oscilando el cociente feto/materno entre 0,24 y 0,94. Es posible que la fracción libre del fármaco sea mayor en el feto, razón por la cual los datos sobre la quinidina total en sangre se deben interpretar con precaución.

Por otra parte, alcanza una concentración el líquido amniótico similar o superior a la que existe en sangre fetal.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o bien otros efectos adversos.

No se informó de efectos teratogénos asociados con la exposición durante el embarazo humano; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 17 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 1 (5,9%) recién nacido presentó malformaciones mayores de lo esperado. No se reportaron malformaciones cardiovasculares, 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.

En general se acepta que no tiene efectos adversos fetales no teratogénos significativos y la amplia experiencia clínica con el uso del fármaco a dosis terapéuticas, indicó que es relativamente seguro para

el feto.

Una revisión describió 7 casos de tratamiento trasplacentario de las arritmias fetales como fármaco único o en combinación con otros antiarrítmicos. La monoterapia fue eficaz en un caso de flúter auricular que alternó con taquicardia supraventricular; en otro caso, el tratamiento fue suspendido por la aparición de chinchonismo materno con tinnitus, cefalea, náuseas y alteraciones visuales, además de prolongación del QRS y QT, a pesar de que los niveles séricos del fármaco estaban dentro de la normalidad. En 5 casos restantes se utilizó la combinación con digoxina, lográndose la conversión a ritmo sinusal en 4.

Se informó de casos aislados de trombocitopenia y lesión del VIII par craneal en recién nacidos de madres tratadas con dosis mayores de las utilizadas en el tratamiento antiarrítmico, pero sobre todo con un isómero del fármaco, la quinina.

Además, puede aumentar la aparición de contracciones uterinas espontáneas, pero a las dosis terapéuticas no se informó de efectos clínicos significativos, ni de riesgo de parto pretérmino. A dosis tóxicas puede causar abortos.

## 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 existen estudios adecuados en el ser humano, pero con base en la alta frecuencia de uso o en las características farmacológicas del producto, puede suponerse razonablemente que no es teratogéno.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1391-4. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;29. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hill LM, Malkasian GD Jr. The use of quinidine sulfate throughout pregnancy. Obstet Gynecol 1979;54:366-8. • Ito S, Magee L, Smallhorn J. Farmacoterapia de las arritmias fetales. Clin Perinatol (ed esp) 1994;3:549-77. • Killeen AA, Bowers LD. Fetal supraventricular tachycardia treated with high-dose quinidine: Toxicity associated with marked elevation of the metabolite, 3(S)-3-hydroxyquinidine. Obstet Gynecol 1987;70:445-9. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;244. • Rotmensch HH, Eikayam U, Frishman W. Antiarrhythmic drug therapy during pregnancy. Ann Intern Med 1983;98:487-97. • Rotmensch HH, Rotmensch S, Eikayam U. Management of cardiac arrhythmias

during pregnancy: current concepts. *Drugs* 1987;33:623-33. • Spinnato JA, Shaver OC, Flinn GS, Sibai BM, Watson DL, Marin-Garcia J. Fetal supraventricular tachycardia: in utero therapy with digoxin and quinidine. *Obstet Gynecol* 1984;64:730-5. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1259.

| Fármaco             |         | QUININA                          |          |         |         |
|---------------------|---------|----------------------------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antipalúdico, relajante muscular |          |         |         |
| FDA                 |         |                                  | CERP (*) |         |         |
| 1º trim             | 2º trim | 3º trim                          | 1º trim  | 2º trim | 3º trim |
| D                   | D       | D                                | X        | X       | X       |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

Los cambios en la farmacocinética durante el embarazo no son de magnitud suficiente como para modificar las pautas terapéuticas recomendadas fuera del embarazo; cruza la placenta humana.

La administración al conejo tiene efectos teratógenos pero no se observó en ratones, ratas, perros y monos.

La información disponible sugiere la exposición al fármaco a la mujer embarazada a dosis altas con el intento de provocar abortos, se asoció con defectos congénitos en el feto; siendo las más frecuentes las que afectan al sistema nervioso central y a las extremidades, aunque también se describieron anomalías auditivas, visuales, faciales, cardíacas y digestivas.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 35 fueron expuestos durante el 1º trimestre, en 2 (5,7%) informaron malformaciones congénitas de 1 esperada. No se observaron malformaciones en 6 categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, 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.

Otros estudios informaron que luego de la exposición del feto a dosis altas, la anomalía más frecuente (alrededor del 50%) es la sordera por hipoplasia del nervio acústico. Sin embargo, las observaciones epidemiológicas no apoyaron este hallazgo cuando se utilizó a dosis terapéuticas frente al paludismo.

La administración a dosis altas, tóxicas para la madre pueden provocar aborto así como la administración por vía intravenosa lenta durante el 3º trimestre de la gestación no se asoció con estimulación uterina o con signos de sufrimiento fetal. Se informó de recién nacidos muertos por causa no explicable en madres que recibían tratamiento con el fármaco.

La presencia en el agua tónica y en ciertos vinos tó-

nicos debe ser considerada ya que se describieron la existencia de un nacido con inquietud persistente hasta una semana después del nacimiento, presumiblemente por un síndrome de abstinencia; la madre había consumido más de un litro diario de agua tónica desde la semana 24 de gestación hasta el parto, y la quinina estuvo presente en la orina del neonato.

## Recomendaciones

El fármaco 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.

Está contraindicada en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer y 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.

La mujer en edad reproductiva debe utilizar un método contraceptivo eficaz durante el tratamiento con este fármaco.

No se recomienda en la profilaxis de la malaria en la mujer embarazada sin embargo, los ataques clínicos de malaria durante el embarazo son una situación crítica que amenazan la vida y la administración de los fármacos antimaláricos se deben iniciar tan pronto como sea posible.

En el pasado, el CDC y algunos clínicos sugerían que aunque está contraindicada durante el embarazo, el fármaco podía ser necesario para el tratamiento de la malaria grave y complicada en la mujer gestante. Otros autores siguen considerando que es el tratamiento de elección cuando la malaria es causada por *Plasmodium falciparum* cloroquina-resistente.

## Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Monograph for Quinine. Section 8.20. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;437.
- Beeley L. Efectos adversos de los medicamentos durante el primer trimestre del embarazo. Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales (ed esp). 1986;2:181. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1394-5.
- Dannenberg AL, Dorfman SF, Johnson J. Use of quinine for self-induced abortion. South Med J 1983;76:846. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;145. • Evans ANW, Brooke OG, West RJ. The ingestion by pregnant women of substances toxic to the foetus. Pract Med 1980;224:315-19. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Forbes SB. The etiology of nerve deafness with particular reference to quinine. South Med J 1940;33:613. • Looareesuwan S, Phillips RE, White NJ, et al. Quinine and severe falciparum malaria in late pregnancy. Lancet 1985;2:4-8. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448. • Nathawani D, Currie PF, Douglas JG, et al. Plasmodium falciparum malaria in pregnancy: a review. Br J Obstet Gynaecol 1992;99:118. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;245. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:753.

| Fármaco             |         | RIBAVIRINA |          |         |         |
|---------------------|---------|------------|----------|---------|---------|
| Grupo farmacológico |         | Antivírico |          |         |         |
| FDA                 |         |            | CERP (*) |         |         |
| 1º trim             | 2º trim | 3º trim    | 1º trim  | 2º trim | 3º trim |
| X                   | X       | X          | X        | X       | X       |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

### Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si el fármaco cruza la placenta humana. No se elimina de la sangre humana hasta 4 semanas después de la administración de la última dosis.

La administración a la rata y el hámster es teratogena, observándose anomalías craneales, cerebrales, cutáneas, paladar, ojos, mandíbula, esqueleto y tracto gastrointestinal; además en conejos malformaciones esqueléticas, pero no en el mandril. En casi la totalidad de las especies animales en que fue estudiada tiene efectos teratógenos.

Se reportó el caso de una paciente con neumonía por influenza e insuficiencia respiratoria, tratada en la semana 33 de gestación por inhalación; poco después se realizó cesárea al empeorar el estado materno, obteniéndose un nacido vivo de sexo femenino normal, que permanece sano al año de edad.

En un estudio que incluyó 10 gestantes hospitalizadas con infección por sarampión complicadas con pneumonitis, recibieron tratamiento con el fármaco en el 2º o 3º trimestre. En 1 se procedió a la interrupción voluntaria del embarazo y en las restantes nacieron niños sanos con puntajes de Apgar de 7 a 9 al minuto y de 8 a 10 a los 5 minutos de vida respectivamente.

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

En un estudio sobre exposición ambiental del per-

sonal sanitario a concentraciones en el aire inhalado superiores a las permitidas (límite máximo 2,7 µg/m<sup>3</sup>), en sólo uno de los 38 trabajadores estudiados se encontró concentración cuantificable en sangre, orina o eritrocitos.

El riesgo de muerte fetal en una embarazada que presta atención sanitaria relacionada con la exposición en el medio ambiente aerosolizado no es conocido, pero ya que los niveles en sangre no fueron detectados en contactos individuales; el riesgo parece ser no valorable.

### Recomendaciones

El fármaco causa un aumento claro de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tiene efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

Como no existen estudios adecuados ni bien controlados sobre la utilización, el fármaco está contraindicado en la mujer que está o puede estar embarazada, salvo en aquellas enfermedades que amenazan su vida o cuando otros fármacos más seguros no pueden ser utilizados o no son eficaces.

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

La mujer en edad reproductiva debe utilizar un método contraceptivo eficaz durante el tratamiento con este fármaco.

En la valoración de los beneficios y riesgos de la utilización, se debe considerar el hecho de que el fármaco se elimina muy lentamente del organismo,

pudiendo estar presente hasta 4 semanas o más después de la administración de la última dosis, y que las infecciones por el virus respiratorio sincitial son generalmente autolimitantes en adolescentes y adultos.

La exposición de los profesionales sanitarios a este fármaco es objeto de preocupación. Hasta que los

riesgos potenciales de la exposición ambiental sean delimitados con claridad, el personal sanitario que proporcione asistencia directa a los pacientes que reciben ribavirina por aerosol no debe estar embarazada o poder quedar embarazada y no se considera protección suficiente la utilización de mascarilla.

## Bibliografía

• Atmar RL, Englund JA, Hammill H. Complications of measles during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992;14:217-26. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1409-10. • CDC. Assessing exposure of health-care personnel to aerosols of ribavirin-California. *MMWR. Morb Mort Week Rep* 1988;37:560-3. • Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;74. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kirshon B, Faro S, Zurawin RK, et al. Favorable outcome after treatment with amantadine and ribavirin in a pregnancy complicated by influenza pneumonia: a case report. *J Reprod Med* 1988;33:399. • Kochhar DM, Penner JD, Knudsen TB. Embryotoxic, teratogenic, and metabolic effects of ribavirin in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;52:99. • Harrison R. Reproductive risk assesment with occupational exposure to ribavirin aerosol. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:5102. • Hillyard IW. The preclinical toxicology and safety of ribavirin. In *Ribavirin: A Broad Spectrum Antiviral Agent*. Smith RA, Kilpatrick W, eds. San Diego: Academic Press, 1980;59. • Laskin OL, Douglas RG. Agentes antivirales. En: *Manual MSD. Un planteamiento práctico de las enfermedades infecciosas*. Reese RE, Betts RF, eds. Madrid: Jarpyo Eds. 1991; cap 26:845. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:840.

| Fármaco             |              | RIFAMPICINA     |               |               |               |
|---------------------|--------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|
| Grupo farmacológico |              | Antituberculoso |               |               |               |
| FDA                 |              |                 | CERP (*)      |               |               |
| 1º trim<br>C        | 2º trim<br>C | 3º trim<br>C    | 1º trim<br>B3 | 2º trim<br>B3 | 3º trim<br>B3 |

(\*) 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 en la gestación a término la relación entre los niveles del fármaco en suero de cordón umbilical y de la madre, observados simultáneamente oscila entre 0,12-0,33.

La administración a ratones y ratas a dosis superiores a 150 mg/kg tiene efectos teratógenos causando espina bífida en ambos y paladar hendido en la segunda. Los estudios en conejos no revelaron efectos similares. La experiencia clínica sugiere que la exposición fetal no tiene efectos teratógenos; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 20 fueron expuestos durante el 1º trimestre; no se observaron malformaciones congénitas de l esperada.

Un informe describió 9 casos de malformaciones en 204 embarazos con exposición; la incidencia observada de 4,4% fue similar a la esperada de anomalías congénitas en la población no expuesta al fármaco, aunque más alta que la observada con otros antitu-

berculosos de 1,8%. Las malformaciones fueron 4 defectos de reducción de miembros, 2 hidrocefalias y un caso de anencefalia, defectos del tracto urinario y luxación congénita de cadera respectivamente.

Por otra parte, un estudio indicó que la incidencia de anomalías por reducción de las extremidades inferiores en los recién nacidos de mujeres tratadas con rifampicina durante la gestación fue de 1/150, en comparación con el 1/435 de las gestantes tratadas con otros antituberculosos.

En 446 mujeres embarazadas tratadas durante el embarazo, incluyendo pacientes en los cuatro primeros meses de gestación, hubo 14 (3%) recién nacidos con anomalías congénitas, una incidencia que no es superior a la esperada en la población general, 386 niños normales, 29 interrupciones voluntarias del embarazo, 2 partos prematuros, 9 niños nacieron muertos y 7 abortos espontáneos.

No se informó de efectos adversos fetales no teratógenos asociados con la exposición durante el embarazo humano; no existen estudios adecuados.

La exposición al fármaco puede aumentar el metabolismo de la vitamina K y originar trastornos de la coagulación por déficit de la misma. En tal sentido se

sospechó una asociación con enfermedad hemorrágica en 2 neonatos a nivel de cuero cabelludo, anemia y shock en uno de ellos después del nacimiento, cuyas madres fueron tratadas junto con etambutol e isoniazida. Los autores recomendaron controlar la coagulación sanguínea y administrar vitamina K de forma preventiva tanto a las madres como a los recién nacidos cuando éstos fueron expuestos al fármaco durante el embarazo.

### Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida. Los estudios

en el animal de experimentación demostraron 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 es necesaria su utilización se debe informar a la paciente de los posibles riesgos fetales.

La Asociación Americana del Tórax, y otros expertos consideran que es uno de los fármacos de elección y recomiendan su uso como parte del tratamiento de la tuberculosis durante el embarazo.

### Bibliografía

- American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:355-63.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1413-5.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;71.
- Eggermont E, Logghe N, Van de Casseye W, et al. Haemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampicin and isoniazid treated mothers. *Acta Paediatr Belg* 1976;29:87-90.
- Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Holdines MR. Review article: Teratology of the antituberculosis drugs. *Early Human Development* 1987;15:61.
- Kenny MT, Strates B. Metabolism and pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet* 1987;13:125.
- Medchill MT, Gillium M. Diagnosis and management of tuberculosis during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:81.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. *Collbató (España)*: Editorial Antares, 2001;448.
- Myrianthopoulos NC, Chung CS. Congenital malformations in singletons: epidemiology survey. *Births Defects* 1974;10:1.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;248.
- Snider DE, Layde PM, Johnson MW, et al. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Resp Dis* 1980;122:65-79.
- Steen JSM, Stainton-Ellis DM. Rifampicin in pregnancy. *Lancet* 1977;2:604.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:363.
- Tuchmann-Duplessis H, Mercier-Parot L. Influence d'un antibiotique, la rifampicine, sur le developpement prenatal des rongeurs. *SR Acad Scie (París)* 1969;269:2147-9.

| Fármaco             |              | <b>SECNIDAZOL</b> |                |                |                |
|---------------------|--------------|-------------------|----------------|----------------|----------------|
| Grupo farmacológico |              | Antimicótico      |                |                |                |
| FDA                 |              |                   | CERP (*)       |                |                |
| 1º trim<br>C        | 2º trim<br>C | 3º trim<br>C      | 1º trim<br>s/d | 2º trim<br>s/d | 3º trim<br>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.

### Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles, ni en mujeres ni en animales, 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

- Dupouy-Camet J. New drugs for the treatment of human parasitic protozoa. *Parasitologia* 2004;46:81-4.

|                            |                     |                     |                 |                |                |  |
|----------------------------|---------------------|---------------------|-----------------|----------------|----------------|--|
| <b>Fármaco</b>             | <b>TERBINAFINA</b>  |                     |                 |                |                |  |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antimicótico        |                     |                 |                |                |  |
| <b>FDA</b>                 |                     |                     | <b>CERP (*)</b> |                |                |  |
| 1º trim<br><b>B</b>        | 2º trim<br><b>B</b> | 3º trim<br><b>B</b> | 1º trim<br>s/d  | 2º trim<br>s/d | 3º trim<br>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 por vía oral a ratas a dosis 12 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal (DMRHSC) y a conejos a 9 veces superiores a la DMRHSC no tiene efectos teratogénicos ni otros efectos adversos.

Por otra parte, la administración a ratas por vía intravaginal no demostró aumento de abortos, partos prematuros ni otros efectos fetales adversos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogé-

nicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

## 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.

Como los estudios reproductivos en animales no siempre son predictivos de repuesta en humanos y debido que el tratamiento de la onicomycosis puede ser pospuesto durante el embarazo, se recomienda que no se inicie el tratamiento con el fármaco durante la gestación.

## Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1537-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;47. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448.

|                            |                     |                     |                      |                      |                      |  |
|----------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| <b>Fármaco</b>             | <b>TERCONAZOL</b>   |                     |                      |                      |                      |  |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antimicótico        |                     |                      |                      |                      |  |
| <b>FDA</b>                 |                     |                     | <b>CERP (*)</b>      |                      |                      |  |
| 1º trim<br><b>C</b>        | 2º trim<br><b>C</b> | 3º trim<br><b>C</b> | 1º trim<br><b>B3</b> | 2º trim<br><b>B3</b> | 3º trim<br><b>B3</b> |  |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

La administración intravaginal se asoció con absorción sistémica de pequeñas cantidades del fármaco. Cuando se administran 5 gr de la crema al 0,8% (alrededor de 40 mg del fármaco) durante 7 días a la mujer embarazada con candidiasis vulvovaginal, el nivel plasmático medio es de 6 ng/ml.

No se dispone de información sobre si cruza la placenta humana.

La administración por vía oral y subcutánea tanto a ratas como a conejos a dosis superiores a las reco-

mendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénicos, aunque disminuye el tamaño de la camada y el peso fetal, retrasando la osificación y aumentando la incidencia de variaciones óseas. No aumenta la duración de la gestación ni causa anomalías en la evolución del parto en animales.

No existen estudios adecuados sobre si la administración a la mujer embarazada durante el 1º trimestre de la gestación tiene efectos teratogénicos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.167 fueron expuestos durante el 1º trimestre por

vía intravaginal; 34 (2,9%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 48 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 14/12 malformaciones cardiovasculares, 0/2 labio leporino, 0/0,5 espina bífida, 3/3 polidactilia, 1/2 defectos de reducción de miembros y 1/3 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición intravaginal y las anomalías congénitas.

Los estudios clínicos administrando terconazol intravaginal durante el 2° y 3° trimestres de la gestación no indican efectos adversos sobre el curso de la gestación, el feto y/o neonato.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embara-

zo humano no ha sido establecida y los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos, pero no fueron confirmados en el ser humano.

No se recomienda la utilización del terconazol intravaginal en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal durante el 1° trimestre de la gestación, aunque puede ser utilizado durante el 2° y 3° trimestres del embarazo cuando sea claramente necesario, 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 durante el embarazo, o la mujer inicia su gestación cuando está bajo tratamiento con este fármaco, debe ser informada de los potenciales peligros para el feto.

## Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Terconazole. Section 84:04.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:2195.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1541-2.
- Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;53.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

| Fármaco             |           | <b>TIOCONAZOL</b>   |            |            |            |  |  |
|---------------------|-----------|---------------------|------------|------------|------------|--|--|
| Grupo farmacológico |           | Antimicótico tópico |            |            |            |  |  |
| FDA                 |           |                     | CERP (*)   |            |            |  |  |
| 1° trim             | 2° trim   | 3° trim             | 1° trim    | 2° trim    | 3° trim    |  |  |
| <b>B3</b>           | <b>B3</b> | <b>B3</b>           | <b>s/d</b> | <b>s/d</b> | <b>s/d</b> |  |  |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

La administración por vía intravaginal se asocia con la absorción sistémica de pequeñas cantidades del fármaco. Cuando se administran 5 ml de la crema vaginal al 6%, alrededor de 300 mg a la mujer sana, los niveles plasmáticos máximos de 10-35 µg/ml se observan 8 horas después.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si los cambios locales que ocurren en la vagina modifican la absorción del fármaco. No hay datos sobre si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración por vía oral (VO) o intravaginal a ratas y conejos durante el periodo de organogénesis, no tiene efectos teratógenos. Sin embargo por VO en ratas no tiene efectos adversos sobre la viabilidad o crecimiento fetal, aunque se observó un aumento de la incidencia de dilataciones ureterales, hidrouréteres e hidronefrosis fetales; este hecho fue transitorio y desapareció después del nacimiento. No se observó después de la administración intravaginal

del fármaco. Así mismo causa prolongación de la gestación en la rata.

No se dispone de información sobre si la administración intravaginal a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco por vía intravaginal durante el embarazo humano no ha sido establecida. Los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos.

No se recomienda la utilización intravaginal en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal durante el 1° trimestre de la gestación, aunque puede ser utilizado durante el 2° y 3° trimestres del embarazo cuando sea claramente necesario, 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 durante el embarazo, o la mujer inicia

su gestación cuando está bajo tratamiento con este fármaco, debe ser informada de los potenciales peligros para el feto.

## Bibliografía

• Artner J, Fuchs G. Open studies of the efficacy, tolerance, systemic absorption and vaginal persistence following a single application of tioconazole ointment in the treatment of patients with vaginal candidiasis. *Gynakologische Rundschau* 1983;23(suppl 1):12. • Product information. Vagistat-1 (R). Physicians' Desk Reference. 1993;1449.

| Fármaco             |                | <b>TRIFLURIDINA</b> |               |               |               |  |  |
|---------------------|----------------|---------------------|---------------|---------------|---------------|--|--|
| Grupo farmacológico |                | Antivírico          |               |               |               |  |  |
| FDA                 |                |                     | CERP (*)      |               |               |  |  |
| 1º trim<br>s/d      | 2º trim<br>s/d | 3º trim<br>s/d      | 1º trim<br>B3 | 2º trim<br>B3 | 3º trim<br>B3 |  |  |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. La absorción sistémica tras su aplicación tópica ocular parece ser mínima y no se conoce si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración por vía subcutánea a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratógenos aunque causó retraso de la osificación.

No se observaron efectos teratógenos o embriotóxicos tras la aplicación de solución oftálmica al 1% (5 veces la exposición humana estimada) a los ojos de conejos desde el 6º al 18º día de gestación.

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

## Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embara-

zo 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.

No se dispone de información sobre estudios clínicos en relación con la utilización de la trifluridina en la queratitis herpética en la mujer embarazada.

El aciclovir es el principal recurso terapéutico antiviral y es el mejor agente para el tratamiento tópico y sistémico de la infección por el virus del herpes.

## Bibliografía

• Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kury G, Crosby R]. The teratogenic effect of 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine in chicken embryos. *Toxicol Appl Pharmacol* 1967;11:72. • Maccato M. Herpes durante el embarazo. *Clin Obstet Ginecol* (ed esp) 1993;4:819.

| Fármaco             |              | <b>VIDARABINA</b>        |               |               |               |  |  |
|---------------------|--------------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|--|--|
| Sinónimos           |              | Arabinósido de adenosina |               |               |               |  |  |
| Grupo farmacológico |              | Antivírico               |               |               |               |  |  |
| FDA                 |              |                          | CERP (*)      |               |               |  |  |
| 1º trim<br>C        | 2º trim<br>C | 3º trim<br>C             | 1º trim<br>B3 | 2º trim<br>B3 | 3º trim<br>B3 |  |  |

(\*) 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, aunque lo hace en algunas especies animales.

La administración a ratas, conejos y ratones por vía intramuscular o tópica tiene efectos teratogénos, embriotóxicos y fetotóxicos. Sin embargo, la instilación vaginal en solución al 10% a ratas al final de la gestación no demostró efecto agudo.

Por otra parte, aplicada tópicamente durante el periodo de la organogénesis en solución al 10%, en el 10% de la superficie corporal, dosis muy superior a la recomendada en el ser humano, en el conejo indujo anomalías fetales; cuando se aplicó al 2-3% de la superficie corporal no se observaron anomalías.

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 muy escasa limitándose a casos aislados; no existen estudios adecuados.

Una gestante de 26 semanas con diagnóstico de neumonía por el virus de la varicela, fue tratada con 10 mg/kg/día del fármaco; a la semana 38 se produjo el nacimiento de una niña con desarrollo normal al año de edad. En otro caso tratado de forma similar pero a la semana 27, constaron que el desarrollo a los 5 años de edad fue normal.

Se reportó el caso de una mujer de 18 años con una gestación de 28 semanas con infección primaria por virus del herpes cervical y vulvo-vaginal, quien desarrolló cuadro de hepatitis, pancreatitis y leucopenia. Se administró 15 mg/kg/día del fármaco y 2 días después de iniciado el tratamiento se produjo una rotura espontánea de las membranas amnióticas, realizándose una cesárea. Se obtuvo un nacido vivo, de sexo masculino, 1.370 gr de peso. El tratamiento con el fármaco se mantuvo durante 7 días, con mejoría progresiva del cuadro clínico materno. El recién nacido que fue tratado con el fármaco no manifestó infección herpética diseminada, pero murió al 12º día de vida tras presentar una enfermedad de membranas hialinas, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y hemorragia subaracnoidea.

## Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Vidarabine. Section 8.18. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;404.
- Berger SA, Weinberg M, Treves T, et al. Herpes encephalitis during pregnancy: failure of acyclovir and adenosine arabinoside to prevent neonatal herpes. *Isr J Med Sci* 1986;22:41.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1710-1.
- 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.
- Landsberger EJ, Hager WD, Grossman JH III. Successful management of varicella pneumonia complicating pregnancy: a report of three cases. *J Reprod Med* 1986;31:311.
- Maccato M. Herpes durante el embarazo. *Clin Obstet Ginecol (ed esp)* 1993;4:819.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;449.
- Peacock JE, Sarubbi FA. Disseminated

También se comunicó el caso de una mujer con gestación de 32 semanas y encefalitis por virus del herpes simple tipo II tratada con 10 mg/kg/día del fármaco y aciclovir. Alrededor de 2 semanas se produjo el nacimiento de una niña con herpes neonatal, que recibió aciclovir; respondiendo bien al tratamiento, pero la madre murió dos días después del parto.

Otro caso es el de una mujer de 21 años, gestante de 37 semanas con infección primaria por virus herpes vulvo-vaginal, cuadro de hepatitis, pancreatitis, miocarditis y encefalitis, que requirió el tratamiento con vidarabina; tanto la madre como el nacido supervivieron.

## 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 por vía sistémica 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 posibilidad de que la aplicación ocular tópica de solución al 3% en la mujer embarazada cause lesiones embrionarias o fetales es remota. La dosis ocular es baja, el fármaco es relativamente insoluble y la penetración ocular es pequeña. Sin embargo, no se ha establecido una dosis segura para el embrión o el feto humano.

La vidarabina durante el embarazo sólo estaría indicada en pacientes con infección diseminada por virus del herpes simple o con encefalitis progresiva a pesar del tratamiento con aciclovir, o en aquellas con intolerancia al mismo.

El fármaco reduce la mortalidad asociada con la encefalitis desde un 70% a un 25%, pero no disminuye la morbilidad neurológica residual en la paciente comatosa. El aciclovir es el principal recurso terapéutico antiviral y es el mejor agente para el tratamiento tópico y sistémico de la infección por el virus del herpes.

De igual manera el aciclovir es el fármaco recomendado en el tratamiento de la neumonía por el virus de la varicela-zoster, que amenaza la vida de la madre.

herpes simplex virus infection during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983;61:135-185. • Product information. Vira-A (R). Physicians' Desk Reference. 1993;1821. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir.* Barcelona: JR Prous Editores, 1992;284. • Schardein JL, Hertz DL, Petrete JA, et al. The effect of vidarabine on the development of the offspring of rats, rabbits, and monkeys. *Teratology* 1977;15:213-42. • Wats H. Antivirales. *Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales (ed esp)* 1992;2:547. • Young EJ, Killan AP, Greene JF Jr. Disseminated herpesvirus infection. Association with primary genital herpes in pregnancy. *JAMA* 1976;235:2731.

|                            |              |                    |                 |               |               |
|----------------------------|--------------|--------------------|-----------------|---------------|---------------|
| <b>Fármaco</b>             |              | <b>ZALCITABINA</b> |                 |               |               |
| <b>Grupo farmacológico</b> |              | Antivírico         |                 |               |               |
| <b>FDA</b>                 |              |                    | <b>CERP (*)</b> |               |               |
| 1º trim<br>C               | 2º trim<br>C | 3º trim<br>C       | 1º trim<br>B3   | 2º trim<br>B3 | 3º trim<br>B3 |

(\*) 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.

La administración a ratas y ratones a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano tiene efectos teratógenos, embriotóxicos y/o fetotóxicos.

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

El "Antiretroviral Pregnancy Registry" reportó 3.944 nacimientos expuestos a uno o a más fármacos antirretrovirales en algún momento del embarazo, hallaron 103 (2,6%) niños con defectos congénitos (IC 95% 2,1-3,2) sin significación estadística en relación a una población de no expuestos. Analizando los diferentes periodos de exposición durante el embarazo, reportaron que de 1.537 nacimientos expuestos en el 1º trimestre, resultaron 47 (3,1%) malformaciones congénitas (IC 95% 2,3- 4,1), y de los 2.407 en el 2º y 3º trimestre informaron 56 (2,3%) defectos congénitos (IC 95% 1,8-3,0), datos que tampoco arrojaron diferencias significativas.

Individualizando el uso del fármaco en combinación con otros agentes antirretrovirales, hallaron 2 defectos congénitos de 28 nacimientos expuestos en el 1º trimestre y ninguno de 28 nacimientos en el 2º o 3º trimestre. En ambos casos los datos clínicos no sugieren una asociación entre la exposición fetal y malformaciones congénitas.

## 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

• American Hospital Formulary Service. *Drug Information* 1993. Monographs for Zalcitabine. Section 8:18. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:406. • Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee, Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2004. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2004. • Bawdon RE, Sobhi S, Dax J. The transfer of anti-human immunodeficiency virus nucleoside compounds by the term human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1570-4. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1749-52. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;76. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;449.

|                            |                         |
|----------------------------|-------------------------|
| <b>Fármaco</b>             | <b>ZIDOVUDINA</b>       |
| <b>Sinónimos</b>           | Azidotimidina, AZT, ZDV |
| <b>Grupo farmacológico</b> | Antivírico              |

| FDA          |              |              | CERP (*)      |               |               |
|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 1° trim<br>C | 2° trim<br>C | 3° trim<br>C | 1° trim<br>B3 | 2° trim<br>B3 | 3° trim<br>B3 |

(\*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

## Efectos sobre el embarazo

Luego de la administración de 200 mg por vía oral (VO) cada 4 horas en tres mujeres con infección por VIH en etapas avanzadas de la gestación, se observó que la concentración sérica materna máxima oscila entre 0,35 a 3,5  $\mu\text{g/ml}$  (media 1,3  $\mu\text{g/ml}$ ); la vida media sérica durante el embarazo es de  $1,3 \pm 0,6$  horas.

Tanto el fármaco como su metabolito glucurónido cruzan la placenta humana, y es transferido por la placenta hacia el feto relativamente intacto, pero alrededor del 50% es metabolizado por este órgano.

Alcanza concentraciones en sangre umbilical, líquido amniótico, hígado y músculo fetal similares o mayores a la que existe en sangre materna. La concentración es muy baja en el sistema nervioso central fetal. La razón glucurónido de AZT/AZT es mayor en sangre materna que en la fetal. La relación feto/materna en suero es de 1,13-1,27, y la concentración en líquido amniótico varía entre 0,89 a 1,74  $\mu\text{g/ml}$ .

La mayoría de los estudios demuestran que la administración al animal de experimentación no tiene efectos teratógenos. La administración diaria de 500 mg/kg por VO a ratas y a conejos no tiene efectos teratógenos ni tóxicos fetales. En tanto que la administración a dosis tóxicas, 50 veces más altas que la dosis diaria recomendada en el ser humano, durante la organogénesis, causa anomalías en el desarrollo y malformaciones esqueléticas en el 12% de los fetos.

Por otra parte, la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos fetales no teratógenos; se observó un efecto tóxico directo sobre los embriones de ratón en desarrollo, que conduce a una reabsorción fetal en el embarazo precoz; sin embargo, la administración en la etapa intermedia de la gestación no tiene efectos adversos detectables sobre el feto.

Otro estudio demostró la existencia de toxicidad fetal relacionada con la dosis en el ratón como número de fetos, crecimiento fetal, entre otros.

La experiencia con el uso del fármaco durante el embarazo es muy escasa, pero los datos clínicos no sugieren una asociación entre la exposición fetal y malformaciones congénitas; no se realizaron estu-

dios adecuados.

En un estudio sobre 5 casos de exposición fetal durante el 1° trimestre de la gestación, no se observó toxicidad materna o fetal.

Por su parte, el "AIDS Clinical Trial Units" aportó datos de 43 recién nacidos de mujeres expuestas durante el embarazo a 300 dosis de 1.200 mg/día, 12 durante el 1° trimestre de la gestación, no se observaron malformaciones congénitas.

Un estudio prospectivo en 121 recién nacidos expuestos durante el embarazo indicó que no existe aumento en la incidencia de malformaciones congénitas por encima del esperado; no se observó ningún patrón específico de anomalías.

En el ensayo ACTG 076, la incidencia de malformaciones congénitas mayores y menores fueron aproximadamente iguales en los recién nacidos del grupo placebo y del grupo tratado con AZT; no se observó ningún patrón específico de anomalías; sin embargo, como el fármaco no fue administrado hasta después de la semana 14, los efectos teratógenos potenciales durante el 1° trimestre no pueden ser evaluados.

Además la administración a la mujer embarazada se asoció con un aumento del riesgo de anemia neonatal; el "AIDS Clinical Trial Units" informó 2 casos de restricción del crecimiento intrauterino en gemelos y algún caso de oligohidramnios. En el 23% de los recién nacidos existían cifras bajas de hemoglobina. No se demostró asociación con muerte fetal o neonatal, ni con nacimientos pretérmino.

En el ensayo ACTG 076, el crecimiento fetal y el volumen del líquido amniótico estimados por ecografía, la edad de la gestación al nacer, peso, longitud, perímetro cefálico y puntuación de Apgar fueron similares en ambos grupos (placebo y AZT). Los recién nacidos incluidos en el estudio toleraron bien el tratamiento. El único efecto adverso observado con más frecuencia entre los recién nacidos en el grupo tratado fue anemia moderada y transitoria, con niveles de hemoglobina inferiores, con una diferencia máxima de los valores medios de 1 gr/dl a las 3 semanas de edad. A las 12 semanas los valores medios de hemoglobina fueron similares en ambos grupos.

Por otra parte, la toxicidad atribuible al AZT fue mínima en las mujeres incluidas en el estudio. Los efectos adversos, como anemia, neutropenia, trombocitopenia y anomalías en las enzimas hepáticas, tuvieron una incidencia similar en el grupo placebo y en el grupo tratado con el fármaco. Seis mujeres, 3 en cada grupo, interrumpieron el tratamiento por efectos tóxicos atribuidos al fármaco.

Los efectos a largo plazo del tratamiento durante el embarazo con el objetivo de reducir la transmisión perinatal del VIH son desconocidos. Los riesgos incluyen potenciales efectos mutagénicos, carcinogénicos, teratogénicos y sobre el sistema reproductivo, así como efectos adversos sobre los tejidos con elevado contenido mitocondrial (cardíaco y hepático).

Un estudio de seguimiento durante 5,6 años a niños expuestos prenatalmente al fármaco, no demostró efectos adversos.

### 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.

Sin embargo, los beneficios potenciales del fármaco en ciertas condiciones pueden hacer aceptable su uso a pesar de los posibles riesgos, especialmente desde la semana 14 hasta el parto en que se demostró que reduce la transmisión vertical de la infección.

Las mujeres embarazadas que reciben tratamiento con AZT deben ser evaluadas, al menos mensualmente, para identificar una toxicidad hematológica (anemia y agranulocitopenia). Las recomendaciones indican que se debe interrumpir la administración o reducir la dosis si la concentración de hemoglobina es inferior 8 g/dl o se produce una reducción del 25% sobre el nivel basal y/o el recuento absoluto de granulocitos es inferior a 750 células/ $\mu$ L.

Además, los recién nacidos de madres que han recibido tratamiento con AZT deben ser estudiados en la búsqueda de toxicidad hematológica y otras anomalías.

### Bibliografía

- Ayers K. Preclinical toxicology of zidovudine. *Am J Med* 1988;85:186.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1755-70.
- CDC. Birth outcomes following zidovudine therapy in pregnant women. *MMWR* 1994;43:415.
- CDC. Recommendations of the US Public Health Service Task Force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *MMWR* 1994;43.
- Culnane M, Fowler M, Lee SS, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. JAMA* 1999;281:151-7.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;449.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gogu SR, Beckman BS, Agrawai KC. Amelioration of zidovudine-induced fetal toxicity in pregnant mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2370.
- Liebes L, Mendoza S, Lee, et al. Further observations of zidovudine transfer and metabolism by human placenta. *AIDS* 1993;7:590.
- Toltiz P, Marx CM, Kleinman N, et al. Zidovudine-associated embryonic toxicity in mice. *J Infect Dis* 1991;163:1212.
- Viscarello RR. Citado en: Sperling RS, Stratton P, et al. Treatment options for human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 1992;79:443.
- Sperling R, Stratton P, Sullivan MJ, et al. A survey of Zidovudine use un pregnant women with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992;36:857.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:848.
- Watts DH, Brown ZA, Tartaglione T, et al. Pharmacokinetic disposition of zidovudine during pregnancy. *J Infect Dis* 1991;163:226.

