

Fármaco	ACETILSALICÍLICO, ácido				
Sinónimos	Aspirina				
Grupo farmacológico	Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)				
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1ºDtrim	2º trim	3º trim
C	C	C	D	D	D
Como analgésico o en uso crónico a dosis altas: D					

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Luego de la administración a dosis bajas de 60 mg/día, la farmacocinética cambia en la mujer embarazada con una gestación sin complicaciones existiendo menor índice concentración-tiempo, aclaramiento total más alto y mayor volumen de distribución.

Tanto el fármaco como su metabolito, el salicilato, cruzan con rapidez la placenta humana y cuando se administra a la madre cerca del término de la gestación, los niveles séricos neonatales del fármaco son mayores que los maternos.

Los estudios en numerosas especies animales sugieren que los salicilatos pueden ser teratógenos; así la administración de salicilato sódico a ratas a 5 veces superiores a la dosis terapéutica máxima en el ser humano, se asoció con malformaciones del sistema nervioso central, esqueléticas y viscerales.

Se demostró también efectos similares en el ratón, conejo, macacus rhesus o perros y pueden aumentar por la restricción dietética y el uso simultáneo de ácido benzoico, gluconato ferroso o sulfato de manganeso. Los salicilatos potencian los efectos teratógenos de otros fármacos, como los corticoides.

En ratas gestantes retrasan el comienzo del trabajo de parto y prolongan la duración de la gestación; además aumentan el volumen de la hemorragia del alumbramiento y el número de muertes fetales. Por otra parte, pueden causar el cierre intrauterino del ductus arterioso en ratas, conejos y ovejas.

Algunos informes sugieren que la exposición al feto humano durante el 1º trimestre de la gestación aumentó el riesgo de malformaciones fetales, mientras que otros estudios no apoyan esta asociación.

Un estudio retrospectivo realizado en Gales del Sur sobre 833 madres de nacidos malformados, observó un mayor consumo regular de aspirina a lo largo del embarazo que en las madres de nacidos normales y otro estudio retrospectivo realizado en Escocia sobre 458 llegó a conclusiones similares.

Además, un informe retrospectivo sobre 599 naci-

dos con labio leporino encontró que el consumo de salicilatos durante el 1º trimestre de la gestación fue 3 veces más frecuente en las madres que tuvieron nacidos con este defecto que en los controles.

En relación con las malformaciones cardíacas congénitas un estudio de casos y controles comparó la relación entre el consumo materno de fármacos y las enfermedades cardíacas congénitas. La exposición a la aspirina ocurrió en 80 de las 390 madres de nacidos con anomalías cardíacas, frente a 203 de las 1.254 madres de los nacidos controles.

Un estudio de casos que involucró a 298 madres con nacidos con malformaciones congénitas y 738 madres con nacidos sanos como controles, afirmó que el uso de la aspirina durante el 1º trimestre de la gestación puede aumentar el riesgo de varias anomalías cardíacas congénitas, específicamente estenosis aórtica, coartación de aorta y síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo.

El "Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study", (un amplio estudio de casos y controles sobre malformaciones congénitas, que involucró 1.381 niños con malformaciones cardíacas y 6.966 niños con otras malformaciones como controles), concluyó que el uso de la aspirina durante el 1º trimestre de la gestación no aumentó el riesgo de anomalías cardíacas congénitas, en relación con otras anomalías estructurales.

De igual manera un estudio de casos y controles incluyó datos de 5.015 recién nacidos con malformaciones cardíacas sin cromosomopatías y lo compararon usando datos del "Swedish Medical Birth Registry" con 577.730 nacidos que representaban la totalidad de nacimientos en Suecia durante los años 1.995 al 2.001, con el objeto de identificar la exposición de fármacos en las gestaciones tempranas y su relación con las cardiopatías congénitas. Para el uso de la aspirina hallaron 52 casos en 5.920 exposiciones, OR 1,01 (IC 95% 0,76-1,33), demostrando la falta de asociación del fármaco con las malformaciones cardíacas.

De 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 14.864 existió exposición al

fármaco durante el 1º trimestre de la gestación, no pudiendo demostrar la existencia de asociación entre la exposición y malformaciones fetales; sin embargo, los datos no excluyen la posibilidad de que dosis muy altas puedan ser teratógenas.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.709 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 83 (4,9%) nacidos tuvieron un defecto congénito al nacer de 73 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 19/17 malformaciones cardiovasculares, 2/3 labio leporino, 0/1 espina bífida, 3/5 polidactilia, 1/3 defectos de reducción de miembros y 6/4 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

En consecuencia, los estudios retrospectivos iniciales sobre los embarazos de nacidos con malformaciones sugiriendo que los salicilatos podían ser teratógenos, no han sido confirmados. Con los datos disponibles y considerando que el consumo de aspirina es muy frecuente durante el embarazo, no es posible determinar el riesgo teratógeno de los salicilatos, si es que existe.

Por otra parte, en un estudio retrospectivo, observaron un aumento del riesgo de gastrosquisis cuando existió exposición a la aspirina OR 4,7 (IC 95% 1,2-18,1). Este hecho también se observó en el Estudio Colaborativo Español sobre las Malformaciones Congénitas que al estudiar la relación entre la exposición prenatal a los salicilatos durante el 1º trimestre de la gestación y la gastrosquisis, encontró un aumento del riesgo OR 3,47 ($p = 0,015$) después de controlar los posibles efectos de la edad y tabaquismo materno.

Los estudios sobre el efecto de los salicilatos en el crecimiento fetal tienen resultados discrepantes. Mientras el estudio de Sidney encuentra que el peso medio al nacer de las consumidoras diarias de aspirina a dosis analgésicas es significativamente menor que el de los controles, el peso medio al nacer de los nacidos de madres consumidoras al menos una vez a la semana de salicilatos es menor que el de los controles, aunque sin alcanzar diferencias significativas, demostrando que el peso medio al nacer disminuye según aumenta la duración del consumo de salicilatos. En tanto el Estudio Colaborativo Perinatal, por el contrario, demostró que el consumo materno del fármaco durante el embarazo a dosis analgésicas no modificó el peso medio al nacer.

La mortalidad perinatal no aumentó significativamente en las madres consumidoras de aspirina en la serie del Estudio Colaborativo Perinatal, pero fue más alta en los nacidos de las madres que consumían aspirina diariamente en el estudio de Sidney. El aumento es debido en su mayor parte, al incremento de nacidos

mueritos; algunas de las muertes fetales (no todas) estuvieron asociadas con hemorragia anteparto. Las muertes no asociadas con hemorragia, pueden ser debidas al cierre intrauterino del conducto arterioso, por las propiedades antiprostaglandínicas de la aspirina.

Los salicilatos ejercen sus principales efectos farmacológicos inhibiendo la biosíntesis de prostaglandinas. Estos agentes inhiben la ciclo-oxigenasa, enzima que metaboliza el ácido araquidónico a endoperóxidos cíclicos inestables, y en consecuencia evitan la formación de todas las prostaglandinas y tromboxanos. Las prostaglandinas tienen efectos circulatorios potentes. Algunas, como la prostaciclina PGI_2 , son potentes vasodilatadores actuando sobre todo el músculo liso vascular, mientras que la prostaglandina $F_{2\alpha}$ produce una importante vasoconstricción. La prostaglandina E_1 produce vasodilatación en el territorio pulmonar y en el conducto arterioso, pero vasoconstricción en la circulación umbilico-placentaria, al menos en algunas especies animales.

La administración de salicilato sódico a conejos o ratas en la etapa final de la gestación puede causar el cierre completo o una vasoconstricción importante del conducto arterioso fetal. En el animal de experimentación, alrededor de 45-60 minutos después de la administración de aspirina, la presión arterial pulmonar fetal aumenta mucho más que la presión aórtica, causando un gradiente significativo de presión. El flujo a través del conducto arterioso desciende por una marcada vasoconstricción. Este hecho es debido a una inhibición en la síntesis de prostaglandinas.

Los efectos potenciales sobre la circulación pulmonar de la administración repetida de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas a la madre, está probablemente relacionado con el aumento de la presión arterial pulmonar asociado con la vasoconstricción del conducto arterioso. Aunque dosis aisladas de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas no parecen afectar a los vasos pulmonares fetales, es posible que la exposición prolongada tenga un efecto directo. La hipertensión arterial pulmonar puede estimular el desarrollo de la capa muscular media en los vasos precapilares pulmonares.

Numerosos informes sugirieron que el síndrome de hipertensión pulmonar persistente puede estar relacionado con la ingestión de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas por la mujer embarazada. No se conocen los factores que determinan el desarrollo del síndrome en los nacidos de las madres que consumieron AINE. La duración del tratamiento y la dosis del fármaco pueden ser factores importantes; así, como el intervalo de tiempo entre la última dosis y el nacimiento del niño. Si el intervalo es de varios días o semanas entre el consumo del fármaco y el nacimiento, puede ocurrir la vasodilatación del conduc-

to, con retorno a la normalidad de la presión arterial pulmonar y regresión del aumento del desarrollo de la musculatura arteriolar pulmonar.

Un estudio en sangre de cordón de 14 neonatos expuestos en la semana previa al nacimiento, sugirió dos efectos adversos potenciales, inhibición de la agregación plaquetaria y disminución de la actividad del factor XII. Las manifestaciones clínicas de estos cambios fueron observadas en 3 neonatos con melena en un caso, cefalohematoma en otro y púrpura en el tercero.

La administración a dosis analgésicas en la semana que precede al parto puede afectar a la coagulación de la sangre del neonato. Se encontró una relación directa entre la actividad del factor XII y el intervalo entre la última dosis y el nacimiento, observando un aumento en la incidencia de hemorragia intracraneal en los nacidos pretérmino o de bajo peso de madres que estaban bajo tratamiento con aspirina cerca del nacimiento.

Por otra parte, se informó de manifestaciones hemorrágicas en otros casos, incluyendo un caso de hemorragia gastrointestinal en un neonato cuya madre tomó aspirina diariamente en los 3 días previos al parto, y una púrpura en otro.

Los salicilatos pueden interferir con el metabolismo de la glucosa, pero la hipoglucemia es poco frecuente en los nacidos de madres consumidoras durante el embarazo.

En un estudio en sangre del cordón umbilical de 272 nacidos consecutivos, en 26 muestras se encontraron salicilatos y una reducción significativa de la capacidad de reserva de unión de la albúmina.

Se informó de un síndrome de abstinencia asociado con altos niveles de salicilatos (31 a 38 mg/dl) en sangre neonatal, caracterizado por hipertonia generalizada e hiperreflexia asociados con llanto agudo y agitación ante manipulaciones mínimas. Las manifestaciones continúan hasta semanas después de que los salicilatos han desaparecido de la sangre del niño.

Los efectos adversos fetales y/o neonatales secundarios a la exposición a dosis altas, no se observó después de la administración durante períodos prolongados de tiempo de dosis bajas del fármaco. Este hecho puede ser explicado parcialmente por la observación de que la administración a la madre de dosis bajas, 60-80 mg/día, en las 3 últimas semanas de la gestación inhibe selectivamente la ciclo-oxigenasa plaquetaria materna, no inhibe la ciclo-oxigenasa plaquetaria fetal y/o neonatal, no modifica los niveles séricos neonatales de tromboxano B_2 , y no inhibe la agregación plaquetaria neonatal.

Los estudios clínicos realizados con la administración de dosis bajas a la mujer embarazada con gestaciones normales o con alto riesgo de preeclampsia, no informaron aumento en el riesgo de efectos adver-

sos sobre el feto y/o neonato.

Se sugirió que la exposición fetal durante la primera mitad del embarazo puede afectar de forma negativa el cociente intelectual (CI) de los nacidos. Sin embargo, los datos del Estudio Colaborativo Perinatal no confirmaron este hecho.

En esta serie, la exposición al fármaco durante la primera mitad del embarazo ocurrió en 10.159 gestantes. A los 4 años de edad el CI de los expuestos fue de 98,3 y en los no expuestos de 96,1. Tras realizar un ajuste frente a múltiples variables de confusión, la diferencia entre los grupos disminuyó al menos un punto. No se observó relación entre la cantidad de aspirina consumida y el CI de los niños. Los autores concluyeron que los efectos adversos de la exposición sobre el CI de los niños son poco probables.

Por otra parte, el consumo durante el embarazo puede producir efectos adversos sobre la madre, como anemia, hemorragia anteparto, hemorragia postparto, embarazo prolongado y aumento de la duración del trabajo de parto. El consumo crónico o intermitente de altas dosis por la mujer embarazada puede afectar a los mecanismos homeostáticos maternos, fetales y neonatales, y se puede asociar con un aumento en la morbilidad perinatal.

La aspirina interfiere con la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de hemorragia. Estos efectos ocurren ya con dosis pequeñas del fármaco y persisten de 5 a 7 días después de la última dosis. Si es utilizada durante el embarazo, cabe esperar un aumento de la hemorragia del alumbramiento. En un estudio sobre 103 madres consumidoras de aspirina, el volumen medio de sangre durante el alumbramiento fue mayor que en los controles.

La información actualmente disponible sugiere que la utilización de dosis bajas de aspirina durante el embarazo es segura en relación con el riesgo de complicaciones maternas; pero se asoció con modificaciones de la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno, que demuestra una reducción significativa antes (40%) y después del parto (70%), sin modificar la síntesis de prostaciclina. No modificó los niveles plasmáticos de los precursores de los ácidos grasos poliinsaturados en la mujer gestante y no redujo el flujo urinario fetal ni el volumen del líquido amniótico.

Por otra parte, como la preeclampsia se caracteriza por una alteración general de la fisiología del endotelio, con descenso en la biosíntesis PGI_2 y el aumento de la agregación plaquetaria juega un papel central en el proceso de la enfermedad. La biosíntesis de tromboxano A_2 (TXA_2) aumenta en la preeclampsia; este incremento deriva de las plaquetas y está correlacionado con la gravedad de la enfermedad. Estos hechos y la evidencia de la activación del sistema de

coagulación en la preeclampsia, con una afectación precoz de las plaquetas, han conducido a la utilización de agentes antiagregantes plaquetarios, como la aspirina a dosis bajas, para intentar prevenir, o mejorar, la enfermedad.

Las dosis bajas de aspirina (habitualmente 60-150 mg/día) es un tratamiento antiplaquetario bien tolerado, que inhibe de forma irreversible la actividad de la ciclo-oxigenasa plaquetaria y, en consecuencia, bloquea la síntesis de TXA_2 , el agente vasoconstrictor y agregante plaquetario; mientras que la producción vascular de PGI_2 no se modifica. En la preeclampsia, la aspirina puede rectificar el desequilibrio intravascular entre el tromboxano y la prostaciclina.

Varios ensayos clínicos randomizados valoraron los beneficios potenciales de la aspirina profiláctica en la prevención de la preeclampsia administrada a mujeres de bajo riesgo.

En un estudio asignaron al azar a 604 nulíparas con una edad inferior a 28 años a recibir 60 mg/día de aspirina o un placebo desde la semana 24 de gestación hasta el parto. En comparación con el grupo placebo, el grupo que recibió el fármaco presentó un descenso estadísticamente significativo en la incidencia de preeclampsia y en los niveles de tromboxano B_2 (metabolito del TXA_2), sin diferencias en la tasa de complicaciones maternas o neonatales como bajo peso al nacer, nacimiento pretérmino y muerte fetal.

Otros autores administraron a 1.485 y a 1.500 gestantes nulíparas de bajo riesgo, 60 mg/día del fármaco o placebo respectivamente, desde antes de la semana 26 hasta el parto. El grupo tratado experimentó una reducción del 26% en la incidencia de preeclampsia en comparación con el grupo placebo (4,6% vs 6,3%; $p = 0,05$).

En este estudio las mujeres que recibieron aspirina tuvieron un aumento en el riesgo de desprendimiento de la placenta normoinsera (0,7% vs 0,1%; $p = 0,01$); no existieron otras diferencias entre ambos grupos.

En el "CLASP Collaborative Group" se asignaron al azar 9.364 mujeres a recibir 60 mg/día de aspirina o un placebo. Las mujeres fueron elegibles para entrar en el ensayo para profilaxis ($n = 8,021$) o tratamiento ($n = 1,343$) si estaban entre las semanas 12-32 de gestación y tenían síntomas o signos de preeclampsia o de crecimiento intrauterino retardado o se consideraba que tenían un alto riesgo de desarrollar preeclampsia o crecimiento intrauterino retardado. Este estudio encontró una pequeña reducción en la tasa de nacidos pretérmino en las mujeres tratadas con aspirina, pero no objetivó diferencias en la incidencia de preeclampsia o de restricción del crecimiento intrauterino entre ambos grupos. La aspirina no se

asoció con un aumento del riesgo de hemorragia de origen placentario o durante la preparación de la anestesia epidural, aunque se asoció con un leve incremento de las transfusiones tras el parto. Este ensayo pudo fracasar en su intento de demostrar un efecto de la aspirina por la variabilidad y subjetividad de los criterios de entrada, y por la utilización de un análisis estadístico muy conservador.

Otros ensayos estudiaron la eficacia de la administración de dosis bajas de aspirina en mujeres con alto riesgo de desarrollar una preeclampsia en función de varias pruebas de screening, como el "roll-over test", flujometría Doppler y prueba de la angiotensina II.

El ECPPA es un ensayo clínico multicéntrico diseñado para comparar el efecto de dosis bajas de aspirina (60 mg) frente a un placebo sobre la preeclampsia y otras complicaciones maternas y fetales asociadas con la hipertensión. Las gestantes, consideradas de alto riesgo, se incluyeron en el estudio entre la semanas 12 y 32 de gestación; 498 se asignaron al grupo del fármaco y 511 al placebo. No se observaron diferencias entre los grupos en la incidencia de proteinuria preecláptica (6,7% vs 6,0%), parto pretérmino (22,3% vs 26,1%), restricción del crecimiento intrauterino (8,5% vs 10,1%) o de muertes perinatales (7,3% vs 6,0%). La aspirina no se asoció con un exceso significativo de hemorragia materna o fetal. Los resultados de este estudio no apoyan la administración profiláctica de rutina de dosis bajas en cualquier categoría de mujeres de alto riesgo, incluyendo aquellas con hipertensión crónica o con un riesgo especial de desarrollar una preeclampsia de comienzo precoz.

Se necesitan estudios adicionales para conocer la eficacia de la combinación de la aspirina con otros fármacos antitrombóticos, como heparina o ketanserina. En tal sentido, se demostró que el tratamiento de la mujer con enfermedad renal grave con heparina más aspirina redujo la prevalencia de preeclampsia sobreañadida en comparación con la ausencia de tratamiento o del uso de aspirina sólo. La lesión de los receptores celulares de serotonina-1 causó vasoconstricción y agregación plaquetaria mediada por la actuación de los receptores de serotonina-2 que actúan sin oposición.

La ketanserina es un antagonista selectivo de los receptores de serotonina-2. En un ensayo clínico doble ciego, randomizado y placebo-controlado se comparó la eficacia de la ketanserina (69 casos) y de un placebo (69 casos) en prevenir el desarrollo de la preeclampsia (ambos grupos recibieron aspirina). La frecuencia de preeclampsia fue significativamente menor, 2 vs 13, RR 0,15 (IC 95% 0,04-0,66) y de hipertensión grave, 6 vs 17; $p = 0,02$, en el grupo que recibió ketanserina que en el grupo con placebo. Existió también una tendencia a menor mortali-

dad perinatal, menor incidencia de desprendimiento normoplacentario y de preeclampsia antes de la semana 34, así como un peso medio al nacer más alto en el grupo tratado con ketanserina. Estos datos sugieren que la asociación de ketanserina a la aspirina disminuye el número de casos de preeclampsia y de hipertensión grave.

Los resultados tan dispares que se encuentran en la literatura sobre la eficacia de las dosis bajas de aspirina en la prevención de la preeclampsia pueden ser debidos a la incumplimiento del tratamiento en los grandes ensayos clínicos realizados recientemente en las gestantes de bajo riesgo. Todos los ensayos clínicos iniciales, de pequeño tamaño, se realizaron identificando a gestantes de alto riesgo por parte de sus médicos y el cumplimiento del tratamiento por estas pacientes es muy alto.

La evaluación del tratamiento con dosis bajas de aspirina es difícil ya que no se realizó ningún estudio sobre la relación entre la dosis y la respuesta para conocer cuál es la dosis óptima; así como la duración ideal del tratamiento, el comienzo o final no están bien definidos. El principal problema de todos estos estudios es el reclutamiento de las pacientes, ya que no existen pruebas fiables y precoces que estimen el riesgo que tiene una mujer de desarrollar una preeclampsia.

Los resultados de los ensayos clínicos realizados sobre la eficacia de la aspirina para prevenir la preeclampsia no apoyan el uso generalizado del fármaco con este objetivo.

En relación a la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), tres ensayos clínicos, dos randomizados y uno no randomizado, estudiaron la eficacia de la aspirina a dosis bajas en la prevención del RCIU en la mujer asintomática de alto riesgo. El ensayo CLASP no encontró diferencias entre las mujeres tratadas con aspirina o con placebo y en el otro ensayo con asignación al azar, 24 mujeres sin el antecedente de malos resultados perinatales recibieron 150 mg/día de aspirina o un placebo desde la semana 15 - 18 de gestación; las que recibieron aspirina tuvieron niños más grandes (media 225 g) y la proporción de nacidos pesando menos del 10º percentil descendió desde el 26% al 13% en el grupo tratado. El ensayo no randomizado también encontró una reducción significativa de RCIU en el grupo tratado con aspirina.

En otro ensayo randomizado se administró 100 mg/día de aspirina o un placebo a mujeres en que se diagnosticó RCIU con insuficiencia útero-placentaria entre la semana 28 a 36 de gestación sin que se demostrase efecto beneficioso del tratamiento sobre el crecimiento fetal.

Un metaanálisis incluyó 13 ensayos clínicos randomizados publicados con información sobre el efecto

de la aspirina a dosis bajas administradas profilácticamente con el objetivo de prevenir el RCIU. En las 13.234 mujeres, la aspirina demostró una reducción significativa en la incidencia de RCIU, OR 0,82 (IC 95% 0,72-0,93; $p = 0,003$), y reducción no significativa en la mortalidad perinatal OR 0,84 (IC 95% 0,66-1,08). El análisis de subgrupos indicó que la aspirina fue eficaz a dosis de 50 a 80 mg/día, para el RCIU un OR 0,87 (IC 95% 0,76-0,99), para la mortalidad OR 0,90 (IC 95% 0,70-1,16). Sin embargo el efecto preventivo fue mayor a dosis más altas entre 100 y 150 mg/día, así para el RCIU valores de OR 0,36 (IC 95% 0,22-0,59) para la mortalidad OR 0,40 (IC 95% 0,16-0,97), y entre las mujeres que entraron en el estudio antes de la semana 17 de gestación para el RCIU un OR 0,35 (IC 95% 0,21-0,58); para la mortalidad OR 0,43 (IC 95% 0,17-1,06). El resultado de este metaanálisis demostró que el tratamiento con aspirina reduce el riesgo de RCIU. Sin embargo, la aspirina a dosis bajas no se debe utilizar rutinariamente en la mujer embarazada, al menos hasta que sea demostrada más claramente su eficacia.

También la aspirina a bajas dosis se utilizó en la prevención de las pérdidas repetidas de la gestación asociadas con anticuerpos anticardiolipina (AAC) ya que los anticuerpos antifosfolípidos se asocian con la pérdida de la gestación. Se sugirió una posible relación entre anticuerpos antifosfolípidos, aborto espontáneo recurrente y anomalías congénitas. Estos anticuerpos causan la activación de las células endoteliales, hecho que fue propuesto como una de las causas de malformaciones congénitas, las que pueden ser consecuencia de accidentes vasculares embrionarios como consecuencia de la interacción de los anticuerpos antifosfolípidos con las células endoteliales.

En algunas mujeres con antecedentes de aborto espontáneo a repetición existe deficiencia de PGI_2 , vasodilatadora y anti-agregadora plaquetaria y/o una sobreproducción del TXA_2 su antagonista endógeno. El tratamiento con aspirina inhibe la producción de TXA_2 tanto en las mujeres con ACC como sin ellos, en aquellas que continuaron su embarazo o que evolucionaron hacia el aborto. Además la aspirina reduce la excreción urinaria de los metabolitos del TXA_2 , pero no parece afectar la excreción de los metabolitos de la PGI_2 . Sin embargo, aunque el tratamiento con aspirina a dosis bajas causa un cambio bioquímico deseable, no mejora el pronóstico de las mujeres con abortos de repetición con o sin anticuerpos antifosfolípidos detectables.

En 202 mujeres con pérdida no explicada de al menos dos fetos con al menos un autoanticuerpo y que iniciaron un embarazo fueron asignadas al azar a recibir 0,5 a 0,8 mg/kg/día de prednisona y 100 mg/día de aspirina o placebo durante todo el embarazo. El 65% de las madres en el grupo tratado tuvieron un

nacido vivo y el 56% en el grupo placebo ($p=0,19$). La incidencia de nacimiento pretérmino fue mayor en el grupo tratado (62%) que en el control (12%). El principal efecto secundario observado en las madres tratadas fue la hipertensión (13% vs 5%; $p = 0,02$). Los autores concluyeron afirmando que el tratamiento de la mujer con una pérdida recurrente del embarazo con prednisona y aspirina no es eficaz para lograr el nacimiento de un hijo vivo y aumenta el riesgo de parto pretérmino.

En 90 mujeres con antecedente de aborto de repetición y anticuerpos antifosfolípidos persistentemente positivos la administración de 75 mg/día de aspirina y 5.000 U cada 12 horas por vía subcutánea de heparina se asoció con una tasa de nacidos vivos del 71%, superior al 42% cuando sólo se administró aspirina, OR 3,37 (IC 95% 1,40-8,10). No existieron diferencias si el tratamiento se inició después de la semana 35. Las mujeres asignadas al tratamiento aspirina + heparina tuvieron un descenso medio en la densidad ósea de la columna lumbar del 5,4%.

Por otra parte, la administración a dosis bajas no modificó significativamente la flujometría Doppler en la arteria umbilical, ni afectó la circulación central ni regional del feto, ni del neonato.

Aunque algún informe señaló que la administración de aspirina a dosis bajas a lo largo de la gestación aumenta el riesgo de desprendimiento normoplacentario, el resultado de un metaanálisis realizado sobre 11 estudios publicados indicó que si existe algún riesgo debe ser mínimo.

No se asoció con aumento de complicaciones neonatales, aunque un estudio de casos y controles observó cómo el consumo materno de antiinflamatorios no esteroideos y aspirina durante el embarazo puede contribuir a un aumento del riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido.

En la cohorte de nacidos de las madres incluidas en el CLASP se realizó el seguimiento hasta los 12 meses a través de la información aportada por el médico de asistencia primaria y a los 18 meses de edad a través de la información proporcionada por los padres. Aunque este estudio no permitió descartar la existencia de efectos adversos, el estudio tranquilizó sobre la seguridad de la aspirina a dosis bajas administradas después del 1º trimestre del embarazo, al menos en relación con malformaciones congénitas, déficit motor importante o retraso en el desarrollo psicomotor.

Recomendaciones

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

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

El consumo crónico durante el embarazo o de dosis altas intermitentemente debe ser evitado, especialmente por razones banales. Sin embargo, los efectos adversos comunicados son relativamente raros y relacionados con la dosis.

El fármaco puede afectar a la coagulación materna, fetal y neonatal y causar problemas hemorrágicos.

A altas dosis se pueden asociar con un aumento de la mortalidad perinatal, RCIU y efectos teratogénos. Cerca del término de la gestación puede prolongar la duración del embarazo. Además, se puede asociar con el cierre intraútero del conducto arterioso. Si se requiere la utilización de un fármaco analgésico y/o antipirético se debe considerar la utilización del paracetamol.

Debe ser evitada durante los últimos 3 meses de la gestación (aunque dosis bajas han sido utilizadas en la prevención de la preeclampsia durante este período). Si la madre ha consumido durante las dos últimas semanas al nacimiento, se debe realizar una valoración del neonato para descartar cualquier complicación hemorrágica.

No existen pruebas de que la administración a dosis bajas se asocie con riesgos significativos para la madre y/o el feto. Sin embargo, si éste se considera durante el embarazo, se recomienda que sea iniciado después de la semana 12 de gestación, cuando el riesgo de inducir anomalías cardíacas congénitas es mínimo.

De acuerdo con los datos disponibles, parece razonable recomendar el uso profiláctico de bajas dosis de aspirina en mujeres con el antecedente de pérdida de la gestación después del 1º trimestre con insuficiencia placentaria; mujer con el antecedente de RCIU grave en una gestación previa sea debido a una preeclampsia o de causa desconocida; o en la mujer con el antecedente de una preeclampsia de comienzo precoz en una gestación previa que obligó a terminar el embarazo antes de la semana 32.

En base a los mismos datos se recomienda que la aspirina con ese objetivo no se utilice en la mujer nulípara sana, con hipertensión arterial crónica moderada o con preeclampsia establecida.

Bibliografía

- Asymbekova GU, Banartsev PD, Ochan TB, et al The pharmacokinetics and pharmacodynamics of prophylactic doses of aspirin in pregnant women from a group at risk for placental insufficiency. *Eksp Klin Farmakol* 1995;58:35-39.
- Bar J, Hod M, Pardo J, et al. Effect on fetal circulation of low-dose aspirin for prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: Doppler flow study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:262-5.
- Bleyer WA, Breckenridge RT. Studies on the detection of adverse drug reactions in the newborn. II. The effects of prenatal aspirin on newborn hemostasis. *JAMA* 1970;213:2049.
- Botet F, Romera G, Montagut P, et al. Neonatal outcome in women treated for the antiphospholipid syndrome during pregnancy. *J Perinat Med* 1997;25:192-6.
- Bremer HA, Rotmans N, et al. Effect of low-dose aspirin during pregnancy on fibrinolytic variables before and after parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:986-91.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;105-113.
- CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:619-29.
- Collins E. Maternal and fetal effects of acetaminophen and salicylates in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58 (suppl):57S.
- Collins E, Turner G. Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet* 1975;2:335.
- Coulam CB. Hypothesis: antiphospholipid antibodies associated with congenital anomalies? *Early Pregnancy* 1997;3:109-12.
- Dekker GA. The pharmacological prevention of pre-eclampsia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995;9:509-28.
- Di Sessa TG, Moretti ML, Khoury A, et al. Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:892-900.
- ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. ECPPA (Estudo Colaborativo para Prevencao da Pre-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:39-47.
- Ericksson M. Salicylate induced fetal damage late in pregnancy. An experimental study in mice. *Acta Paediatr Scand (suppl)* 1971;211:1.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 1988;71:122.
- González Campos J, Monedero M, Vinuesa M, et al. Abortions caused by anticardiolipin antibodies: prevention by low-dose acetylsalicylic acid. *Sangre (Barc)* 1997;42:179-82.
- Haslam RH. Neonatal purpura secondary to maternal salicylism. *J Pediatr* 1975;86:556.
- Haslam RR, Ekert H, Gillam GL. Haemorrhage in a neonate possibly due to maternal ingestion of salicylate. *J pediatr* 1974;84:556.
- Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr, et al. Low-dose aspirin: lack of association with an increase in abruptio placentae or perinatal mortality. *Obstet Gynecol* 1995;85:1055-8.
- Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1083-91.
- Heymann MA, Rudolph AM. Effects of acetylsalicylic acid on the ductus arteriosus and circulation in fetal lambs in utero. *Circ Res* 1976;38:418.
- Jackson AV. Toxic effects of salicylate on the foetus and mother. *J Pathol Bacteriol* 1948;60:587-93.
- Kallen BA, Olsson PO. Maternal drug use early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003;17:255-61.
- Klebanoff MA, Berendes HW. Aspirin exposure during the first 20 weeks of gestation and IQ at four years of age. *Teratology* 1988;37:249.
- Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997;337:148-53.
- Leitch H, Egarter C, Husslein P, et al. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:450-9.
- Levy G, Procknal JA, Garrettson LK. Distribution of salicylate between neonatal and maternal serum at diffusion equilibrium. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:210-4.
- Lewis RB, Schulman JD. Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on the duration of human gestation and labour. *Lancet* 1973;2:1159-61.
- Lippert TH, Muck AO. Is prevention of pre-eclampsia with low dosage aspirin possible? Critical assessment of available studies. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996;56:88-92.
- Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. CLASP collaborative group. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:861-868.
- Lynd PA, Andreasen AC, Wyatt RJ. Intrauterine salicylate intoxication in a newborn. *Clin pediatr* 1976;15:912.
- Maher JE, Owen J, Hauth J, et al. The effect of low-dose aspirin on fetal urine output and amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:885-8.
- Martinez-Frias ML, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. *Teratology* 1997;56:241-3.
- McCoy MC, Wang Y, Coffman TM, et al. Effects of low-dose aspirin therapy on plasma levels of polyunsaturated fatty acids: a preliminary investigation. *Am J Perinatol* 1995;12:371-4.
- McParland P, Pearce JM, Chamberlain GVP. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1990;335:1552-5.
- Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Br Med J* 1971;1:523-7.
- Newnham JP, Godfrey M, Walters BJ, et al. Low dose aspirin for the treatment of fetal growth restriction: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:370-4.
- North RA, Ferrier C, Gamble G, et al. Prevention of preeclampsia with heparin and antiplatelet drugs in women with renal disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:357-62.
- Oalmisano PA, Cassidy G. Salicylate exposure in the perinate. *JAMA* 1969;209:556.
- Owen J, Maher JE, Hauth JC, et al. The effect of low-dose aspirin on umbilical artery Doppler measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:907-11.
- Rai R, Cohen H, et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *BMJ* 1997;25:314:253-7.
- Richards ID. Congenital malformations and environmental influences in pregnancy. *Br J Prev Soc Med* 1969;23:218-25.
- Rothman KJ, Fyler DC, et al. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol* 1979;109:433-9.
- Rudolph AM. The effects of nonsteroidal antiinflammatory compounds on fetal circulation and pulmonary function. *Obstet Gynecol* 1981;58:63S.
- Rymark P, Berntorp E, Nordsjo P, et al. Low-dose aspirin to pregnant women: single dose pharmacokinetics and influence of short term treatment on bleeding time. *J Perinat Med* 1994;22:205-11.
- Saxon I. Associations between oral clefts and drugs during pregnancy. *Int J Epidemiol* 1975;4:37-44.
- Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989;321:351.
- Schrocksadel H, Sitte B, Alge A, et al. Low-dose aspirin in primigravidae with positive roll-over test. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:146-150.
- Sibai BM. Preeclampsia-eclampsia. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1990;13:1.
- Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993;329:1213-8.
- Slone D, Heinonen OP, Kaufman DW, et al. Aspirin and congenital malformations. *Lancet* 1976;1:1373.
- Soller RW, Stander H. Maternal drug exposure and perinatal intracranial hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1981;58:735-7.
- Steyn DW, Odendaal HJ. Randomised controlled trial of ketanserin and aspirin in prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 1997;350:1267-71.
- Streissguth AP, Treder RP, Barr HM, et al. Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. *Teratology* 1987;35:211.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:14-5.
- Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1996;54:84-92.
- Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom-Anttila V, et al. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod* 1997;12:1567-72.
- Turner G, Collins E. Fetal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet* 1975;2:338.
- Uzan S, Beaufrills M, Breat G, et al. Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial. *Lancet* 1991;337:1427-31.
- Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics* 1996;97:658-63.
- Veille JC, Hanson R, Sivakoff M, et al. Effects of maternal ingestion of low-dose aspirin on the fetal cardiovascular system. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1430-7.
- Wallenburg HCS, Dekker GA, Markovitz JW, et al. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986;1:1-3.
- Wallenburg HCS, Rotmans N. Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low-dose aspirin and dipyridamole. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1230-5.
- Walsh SW. Physiology of low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1990;14:152.
- Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:335.
- Waltman R, Tricomi V, Shabanah EH, et al. The effect of anti-inflammatory drugs on parturition parameters in the rat. *Prostaglandin* 1973;4:93.
- Warkany J, Takacs E. Experimental production of congenital malformations in rats by salicylate poisoning. *Am J Pathol* 1959;35:315.
- Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects. *N Engl J Med* 1989;321:1639-42.
- Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:347-52.

Fármaco		ALFAPRODINA			
Grupo farmacológico		Analgésico opiode			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana. Cuando se administra durante el parto, a dosis progresivas de 20-40 mg (dosis total de $39,3 \pm 3,7$ mg), el cociente de concentración en sangre de la vena umbilical/vena materna es de $0,52 \pm 0,09$.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos teratogénos sobre el feto humano. La información disponible se refiere a su uso como analgésico para aliviar el dolor durante el parto.

Por vía intravenosa puede causar depresión respiratoria materna, así tras la administración de 0,4 mg/kg se observó descenso significativo en la PO_2 tisular y un aumento de la PCO_2 tisular materna. La frecuencia cardíaca fetal (FCF) basal y la variabilidad de la FCF disminuyeron 20 minutos después de la administración del fármaco, sin que estos cambios se asocien con efectos adversos clínicamente evidentes en la madre o en el feto.

La administración a la madre a dosis no tóxicas, durante el parto se asoció con aparición de un patrón sinusoidal de la FCF al parecer por modificar la actividad del centro cardio-regulador fetal sin que se asocie con un aumento de la morbilidad perinatal. Este hecho no se observó con otros narcóticos.

Un informe describió el análisis prospectivo sobre 34 mujeres en la fase activa del trabajo de parto que recibieron el fármaco como analgésico durante el parto. En el 32% apareció un patrón sinusoidal de la FCF. Todos los fetos, excepto uno, nacieron en buen estado.

Otro informe sobre 40 mujeres tratadas durante el

trabajo de parto, describió la aparición del mismo patrón sinusoidal en 17 (42,5%), 20 minutos después de la administración y persistió 60 minutos aproximadamente.

Además la administración durante el parto a la madre se puede asociar con depresión respiratoria neonatal, posiblemente por depresión directa sobre el centro respiratorio. La probabilidad es mayor cuanto menor es la edad de la gestación al nacimiento (se recomienda evitar su uso en la asistencia al parto pretérmino), y puede ser más alta si existe asfisia al nacer.

También se describió que se puede asociar con una respuesta más tardía al estímulo visual.

Recomendaciones

En los dos primeros trimestres de la gestación la seguridad del uso fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en animales ni en mujeres, no se recomienda la utilización, 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.

En el 3º trimestre o cuando se utiliza por largos periodos, 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.

El grado de depresión neonatal producido por todos los narcóticos en el momento de su efecto máximo resulta aproximadamente equivalente cuando el fármaco se administra a la madre a dosis equianalgésicas.

Bibliografía

- Adams RJ. Obstetrical medication and the human newborn: the influence of alphaprodine hydrochloride on visual behaviour. Dev Med Child Neurol 1989;31:650-6.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;48-9.
- Egle CC, Bowes WA Jr, Wagner D. Sinusoidal fetal heart rate pattern during labor. Am J Perinatol 1991;8:197-202.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fuller JD, Crombleholme WR. Respiratory arrest and prolonged respiratory depression after one low, subcutaneous dose of alphaprodine for obstetric analgesia. A case report. J Reprod Med 1987;32:149-51.
- Gray JH, Cudmore DW, Luther ER, et al. Sinusoidal fetal heart rate pattern associated with alphaprodine administration. Obstet Gynecol 1978;52:678-81.
- Miller FC, Mueller E, McCart D. Maternal and fetal response to alphaprodine during labor. A preliminary study. J Reprod Med 1982;27:439-42.
- Murakawa K, Abboud TK, Yanagi T. Neonatal responses to alphaprodine administered during labor. Anesth Analg 1986;65:392-4.
- Veren D, Boehm FH, Killam AP. The clinical significance of a sinusoidal fetal heart rate pattern associated with alphaprodine administration. J Reprod Med 1982;27:411-4.

Fármaco	ALFENTANILO, <i>hidrocloruro de</i>				
Grupo farmacológico	Analgésico opioide				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

En la mujer embarazada la vida media terminal (103 ± 67 min), el volumen de distribución (541 ± 155 ml/kg) y el aclaramiento plasmático total ($6,48 \pm 0,85$ ml/kg/min) no difieren significativamente de los observados en la mujer no gestante.

Se estudió la farmacocinética cuando se utiliza combinado con la bupivacaína en la analgesia epidural (bolo + perfusión continua). El fármaco se utilizó con una dosis inicial de $500 \mu\text{g}/10$ ml seguidos de una perfusión de $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ (tasa media de perfusión $9,3 \pm 2,1$ ml/hora), o con una dosis inicial de $50 \mu\text{g}/10$ ml seguidos de una perfusión de $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ (tasa media de perfusión $9,6 \pm 1,7$ ml/hora). Los niveles en la sangre fueron tan bajos que impidieron el análisis y no se asocian con depresión respiratoria directa.

Cruza con rapidez la placenta humana y el cociente feto/materno es de 0,3. Tras la administración de $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por vía intravenosa, los niveles del fármaco en plasma materno fueron de $23,5 \text{ ng}/\text{ml}$ (DS 7,5) y en sangre del cordón umbilical de $7,4 \text{ ng}/\text{ml}$ (DS 1,8).

En un modelo "in vitro" la transferencia placentaria fue menor que la del fentanilo pero mayor que el sufentanilo, existiendo una relación lineal entre el flujo materno y la transferencia de los tres fármacos. En un modelo similar, con la perfusión "in vitro" con $10 \text{ mg}/\text{ml}$ se comprobó como el fármaco era rápidamente transferido (< 5 minutos) desde la madre al feto y desde el feto a la madre.

Durante el estudio de la transferencia materno-fetal se logró un nivel estable de $2,2 \text{ ng}/\text{ml}$ entre los 35-55 minutos, y el fármaco no se identificó a los 30 minutos de suprimir la perfusión. Además se alcanzó un nivel estable de $1,9 \text{ ng}/\text{ml}$ entre los 25-45 minutos y no se identificó de 20-45 minutos después de interrumpir la perfusión.

La administración a ratas y conejos a 160 y 240 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano basados en la superficie corporal respectivamente, no tiene efectos teratogénos aunque se asoció con un efecto embriocida posiblemente por toxicidad materna.

No se dispone de información sobre efectos teratogénos en la mujer embarazada.

Como otros analgésicos narcóticos, se puede asociar con depresión neonatal. Existe una relación entre la dosis del fármaco y la incidencia de depresión neonatal; mientras que la administración de $45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso por vía epidural no se asoció con afectación neonatal, $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ se acompañó de hipotonía neonatal.

Recomendaciones

En los dos primeros trimestres de la gestación sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto, ya que 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.

En el 3º trimestre o cuando se utiliza por largos periodos, 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, sobre el feto o sobre el neonato.

Por su acción muy corta se consideró que por vía intravenosa podría ser útil durante el parto, sin embargo parece que no posee la misma característica en el feto y que su eliminación en el neonato es más lenta que en el adulto.

Dado su estrecho margen terapéutico y la posibilidad de depresión neonatal, no se recomienda su empleo para la analgesia sistémica durante el parto.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;42-43.
- Cartwright DP, Dann WL, Hutchinson A. Placental transfer of alfentanil at caesarean section. Eur J Anaesthesiol 1989;6:103-9.
- Colón T. Medicación sistémica analgoanestésica en el parto. En: A Miranda: Tratado de anestesiología y reanimación en Obstetricia. Barcelona: Masson, 1997:147-83.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;110.
- Devesa R, Subirana NA. Anatomofisiología placentaria: circulación y mecanismos de transferencia. En: A Miranda: Tratado de anestesiología y reanimación en Obstetricia.

Barcelona: Masson, 1997:63-85. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fujinaga M, Mazze RI, et al. Reproductive and teratogenic effects of sufentanil and alfentanil in Sprague-Dawley rats. *Anesth Analg* 1988;67:166-93. • Gepts E, Heytens L, Camu F. Pharmacokinetics and placental transfer of intravenous and epidural alfentanil in parturient women. *Anesth Analg* 1986;65:1155-1160. • Giesecke AH Jr, Rice LJ, Lipton JM. Alfentanil in colostrum. *Anesthesiology* 1985;63:A284. • Giroux M, Teixeira MG, Dumas JC, et al. Influence of maternal blood flow on the placental transfer of three opioids—fentanyl, alfentanil, sufentanil. *Biol Neonate* 1997;72:133-41. • Heytens L, Camu H, Camu F. Extradural analgesia during labour using alfentanil. *Br J Anesth* 1987;59:331-7. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:18. • Wilhite AO, Moore CH, Blass NH, et al. Plasma concentration profile of epidural alfentanil. Bolus followed by continuous infusion technique in the parturient: effect of epidural alfentanil and fentanyl on fetal heart rate. *Reg Anesth* 1994;19:164-8. • Zakowski MI, Ham AA, Grant GJ. Transfer and uptake of alfentanil in the human placenta during in vitro perfusion. *Anesth Analg* 1994;79:1089-93.

Fármaco	ATRACURIO, <i>besilato de</i>					
Grupo farmacológico	Bloqueante neuromuscular no despolarizante					
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. A pesar del alto peso molecular, se documentó el paso del fármaco en la placenta humana.

Se determinó que el fármaco alcanza bajas concentraciones en la vena umbilical en relación con la vena materna, lo que la hace un bloqueante neuromuscular ideal para su uso en el embarazo, además sus acciones son predecibles y la duración no varía o a lo sumo se prolonga ligeramente.

La administración a conejos por vía subcutánea a dosis 0,15 mg/kg una vez al día o bien 0,10 mg/kg dos veces al día tiene efectos teratogénos con alteraciones viscerales y esqueléticas, así como mayor cantidad de pérdidas post-implantación. Sin embargo, otros autores no demostraron efectos similares tanto en conejos como en gatos, ya que en ambas especies de animales a diferencia de otras, la farmacocinética es igual a la del humano.

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

No se conoce si la administración de un bloqueador neuromuscular durante el parto vaginal aumenta la necesidad de reanimación neonatal.

La administración de 300 µg/kg de del fármaco a 26 mujeres que fueron sometidas a cesárea, con incrementos posteriores de las dosis de 100 o 200 µg/kg si era necesario, produjo una buena relajación quirúrgica en todos los casos y no presentaron complicaciones.

De los 26 recién nacidos, en 21 se estableció la respiración en 90 segundos con puntuación de Apgar de 10 a los 5 minutos. Los restantes 5 que nacieron por esta vía debido a una sospecha de pérdida del bienestar

fetal, fueron más lentos en recuperar la respiración.

Sin embargo, el fármaco cruza la placenta y se debe considerar la posibilidad de depresión neonatal cuando se administra un bloqueante neuromuscular a la madre.

En un estudio realizado en 22 mujeres en el período inmediato al postparto hallaron que el inicio y la duración de la acción del cisatracurio fue significativamente más corta que con la obtenida en pacientes no embarazadas.

Tres estudios describieron el uso directo del fármaco en el feto humano para producir una relajación neuromuscular fetal y permitir diversos procedimientos invasivos. En uno de ellos se utilizó dosis de 0,4 mg/kg en 11 fetos durante 18 transfusiones intrauterinas y lo compararon con el pancuronio a 0,1 mg/kg en 12 fetos para 19 transfusiones, sin especificar las edades gestacionales. El fármaco fue estadísticamente superior al pancuronio en el regreso de los movimientos fetales, mayores movimientos fetales, movimientos/minutos y mayor frecuencia fetal al finalizar la transfusión. Estos autores concluyen que el fármaco debe ser el utilizado en dichos procedimientos.

Otros estudios confirmaron estos hallazgos.

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.

En la mujer embarazada que está siendo tratada con sulfato de magnesio debe ser utilizado con precaución y a una dosis menor, ya que el bloqueo neuromuscular puede ser potenciado.

Como el fármaco cruza la placenta, se debe considerar la posibilidad de depresión neonatal cuando se administra a la madre.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Skeletal Muscle Relaxants. Section 12:20. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:770-2. • American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Atracurium Besylate. Section 12:20. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:773-8. • Bernstein HH, Chitkara U, Plosker H, et al. Use of Atracurium besylate to arrest fetal activity during intrauterine intravascular transfusions. *Obstet Gynecol* 1998;72:813-6. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;131-2. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;105. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fan SZ, Huang FY, Lin SY, et al. Intrauterine neuromuscular blockade in fetus. *Acta Anaesth Sin* 1990;28:31-4. • Flynn PJ, Frank M, Hughes R. Use of Atracurium in caesarean section. *Br J Anaesth* 1984;56:599-604. • Frank M, Flynn PJ, Hughes R. Atracurium in obstetric anaesthesia. A preliminary report. *Br J Anaesth* 1983;55:1135-45. • Guay J, Grenier Y, Varin F. Clinical pharmacokinetics of neuromuscular relaxants in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:483. • Mouw RJ, Hermans J, et al. Effects of pancuronium or atracurium on anemic fetus during and directly after intruterine transfusion: a double blind randomized study (abstrac). *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:S18. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:854.

Fármaco	BUPIVACAÍNA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico	Anestésico local					
FDA			CERP (*)			
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim	
B	B	B	s/d	s/d	s/d	
En hipertensión arterial: D						

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco se une a las proteínas en alrededor del 95%, atraviesa la barrera placentaria en menor grado que la lidocaína o la mepivacaína tras la administración a la madre. Se describieron valores de 0,2 a 0,4 para la relación de concentraciones fetomaternas de bupivacaína en lugar de los valores de 0,5 a 0,7 descritos para la lidocaína y mepivacaína.

El mayor grado del fármaco unido a proteínas comparado con el de otros, no sólo limita la cantidad del fármaco disponible para atravesar la placenta sino que reduce la cantidad relativa del fármaco libre en la circulación fetal.

La adición de epinefrina no parece afectar la tasa de transferencia placentaria.

Por otra parte, la observación de una semivida de eliminación de 25 horas en el recién nacido en comparación con 1,25 h en la madre, sugiere que el re-

cién nacido no es capaz de metabolizar el fármaco.

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.

Es uno de los analgésicos más utilizados en la anestesia epidural durante el parto.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; se utilizó ampliamente en la analgesia epidural del parto y no indica aumento del riesgo de anomalías o de otros efectos adversos, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

Bibliografía

• Blogg CE, Simpson BR. Obstetric analgesia and the newborn baby. *Lancet* 1974;i:1283. • Caldwell J, et al. Pharmacokinetics of bupivacaine administered epidurally during childbirth. *Br J Clin Pharmacol* 1976;3:956P-957P. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;111. • Denson DD, Knapp RM, et al. Serum bupivacaine concentrations in term parturients following continuous epidural analgesia for labor and delivery. *The Drug Monit* 1984;6:393-8. • Lacassie H, Núñez G. Drogas y embarazo. *Revista Chilena de Anestesia* 2000. En: http://www.socanestesia.cl/rev_anestesia/0010/drogas.asp (revisado en octubre 2006). • Poppers PJ. Evaluation of local anaesthetic agents for regional anaesthesia in obstetrics. *Br J Anaesth* 1975;47:322-7. • Reynolds F, Laishley R, et al. Effect of time and adrenaline on the foeto-maternal distribution of bupivacaine. *Br J Anaesth* 1989;62:509-14. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:127.

Fármaco	BUPRENORFINA					
Grupo farmacológico	Analgésico opiode					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	BI	BI	BI	
			Uso prolongado o a altas dosis: 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 en el animal de experimentación y aparentemente por su bajo peso molecular lo hace en el ser humano.

Se reportó el caso de una mujer de 24 años tratada con 4 mg/día desde el 4º mes de gestación como terapia en la adicción a la heroína. Se confirmó la desaparición rápida de la droga mediante numerosos test laboratoriales durante el resto de la gestación. Una niña aparentemente sana nació a la semana 39 de gestación (peso no especificado), con puntuación de Apgar 10 y 10 al 1º minuto y 5º minutos de vida respectivamente. Altos niveles del fármaco como de su metabolito fueron encontrados a las 20 hs en el neonato.

La administración a ratas a 10 a 100 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano (DRH), no tiene efectos teratogénos, aunque se asoció con un aumento de las pérdidas post-implantación y muertes fetales. Por su parte, la administración a conejos a dosis hasta 1.000 veces la DRH observó una tendencia dependiente de la dosis hacia una excesiva formación de costillas.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratogénos sobre el feto humano; no existen estudios adecuados.

Se reportó el uso del fármaco por vía sublingual en 34 primigestas a dosis de 6 µg/kg en la fase inicial del trabajo de parto, no hallando efectos en la progresión del parto, aparición de náuseas o vómitos, alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal (rango de 138-150 latidos/minuto). De igual manera no se describió la existencia de depresión neonatal evidenciado por la puntuación de Apgar al 1 minuto en promedio de 9,71 y a los 5 minutos de vida de 9,94 respectivamente.

Sin embargo, cabe esperar que el consumo crónico

por la madre a lo largo de la gestación se asocie con un síndrome de abstinencia neonatal, así como su administración durante el parto se pueda relacionar con depresión neonatal al igual que con otros agonistas parciales de los opiáceos, especialmente en los nacidos pretérmino (ver: butorfanol).

Se describió el caso de un nacido cuya madre recibió tratamiento con 4 mg/día del fármaco por adicción a la diacetilmorfina, que sufrió un leve síndrome de abstinencia 2 días después del nacimiento, pero se recuperó rápidamente sin necesidad de tratamiento específico alguno. No se produjo además ningún efecto similar cuando se interrumpió la lactancia a las 8 semanas de vida.

En otro informe de 15 madres con dependencia a los opioides que habían recibido mantenimiento con buprenorfina durante el embarazo, no hallaron síntomas de abstinencia o bien fueron leves en 12 de los recién nacidos estudiados. Los otros 3 necesitaron de asistencia farmacológica con morfina. Los autores agregan que no parece existir correlación alguna entre la dosis del fármaco y la intensidad del síndrome de abstinencia.

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.

Cuando se utiliza durante períodos prolongados de tiempo o a dosis altas, se sospecha que el fármaco puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato, por su asociación con depresión neonatal, síndrome de abstinencia neonatal y cambios en el estado neuroconductual del neonato.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Buprenorphine hydrochloride. Section 28.08.12. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;1237.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;185-89.
- Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;113.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fischer G, et al. Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. Addiction 2000;95:239-44.
- Marquet P, Chevrel J, Lavignasse P, et al. Buprenorphine withdrawal syndrome in a newborn. Clin Pharmacol Ther 1997;62:569-71.
- Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;36.
- Sweetman SC, Blake PS, McMcGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;29.

Fármaco		BUTORFANOL, tartrato de			
Grupo farmacológico		Analgésico opioide			
FDA		CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	BI	BI	BI
Uso prolongado o altas dosis al término: D			Uso prolongado o altas dosis al término: 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, alcanzando niveles en sangre fetal de alrededor del 84% de los existentes en sangre materna.

La administración a ratas, ratones y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, durante el período de organogénesis, no tiene efectos teratogénos. Sin embargo, cuando se administran a ratas por vía subcutánea a dosis de 1 mg/kg o a conejos por vía oral a dosis de 30 mg/kg a 60 mg/kg, produce aumento en la frecuencia de nacidos muertos. 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 informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratogénos, aunque los datos sobre el uso del fármaco durante el embarazo es muy escasa.

La administración prolongada a la madre durante la gestación se puede asociar con un síndrome de abstinencia neonatal.

Además, la administración de 1 mg por vía intravenosa del fármaco durante el parto se puede asociar con un patrón sinusoidal de la frecuencia cardíaca fetal (FCF). Este hecho se observó en el 75% de las mujeres que recibieron el fármaco. El cambio de la FCF

suele aparecer 12 minutos después de la administración y persiste unos 31 minutos. No se asoció con mal pronóstico perinatal y en ausencia de otros signos, no se debe considerar indicativo de hipoxia fetal.

La incidencia de depresión neonatal tras la administración del fármaco durante el parto es similar a la observada con la meperidina.

Los cambios en el estado neuroconductual del nacido tras la administración durante el parto, son similares a los inducidos por la meperidina.

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.

Cuando se utiliza durante períodos prolongados de tiempo o a dosis altas se sospecha que el fármaco puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato, por su asociación con depresión neonatal, síndrome de abstinencia neonatal y cambios en el estado neuroconductual del neonato.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;196-7. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hatjis CG, Meis PJ. Sinusoidal fetal heart rate pattern associated with butorphanol administration. Obstet Gynecol 1986;67:377-80. • Hodgkinson R, Huff RW, et al. Double-blind comparison of maternal analgesia and neonatal neurobehaviour following intravenous butorphanol and meperidine. J Int Med Res 1979;7:224-30. • Maduska AL, Hajghassem M. A double-blind comparison of butorphanol and meperidine in labour: maternal pain relief and effect on the newborn. Can Anaesth Soc J 1978;25:398-404. • Pittman KA, Smyth RD, Losada M, et al. Human perinatal distribution of butorphanol. Am J Obstet Gynecol 1980;138:797-800. • Quilligan EJ, Keegan KA, Donahue MJ. Double-blind comparison of intravenously injected butorphanol and meperidine in parturients. Int J Gynaecol Obstet 1980;18:363-7. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:31.

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

- Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15:371-5. • Levin DL. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on fetal development, oxygenation, and the fetal circulation. *Semin Perinatol* 1980;4:35-44. • Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368-71. • Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322:266-70. • Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics* 1996;97:658-63. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapeutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:34.

Fármaco	CODEÍNA				
Sinónimos	Metilmorfina				
Grupo farmacológico	Antitusivo, analgésico opioide				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D
Uso prolongado o altas dosis: 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.

La administración al hámster a dosis muy altas se asocia con aumento de malformaciones congénitas como el meningoencefalocele, hecho que no se observa en el ratón. Además se asocia con reducción del peso fetal a dosis inferiores a las que causan toxicidad en la madre, en ambos animales de experimentación.

No existen estudios adecuados sobre si la administración a la madre se asocia con efectos teratogénos en el ser humano. En algunos estudios retrospectivos, se asoció con diversas anomalías como malformaciones respiratorias, estenosis pilórica, hernia inguinal, anomalías cardiocirculatorias y labio leporino.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 563 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre, no reportando relación entre anomalías congénitas fetales mayores o menores y exposición al fármaco. Sólo en forma individual (que debe ser confirmada por otros estudios) hallaron alguna relación con anomalías respiratorias en 8 casos, genitourinarias 7 casos, síndrome de Down 1 caso, tumores 4 casos, hernia umbilical 3 casos y hernia inguinal 12 casos.

Cuando el fármaco fue expuesto en cualquier etapa de la gestación, reportaron 2.522 exposiciones. Utilizando el mismo esquema de clasificación de las malformaciones, una posible asociación se describió con hidrocefalia 7 casos, estenosis pilórica 8 casos, hernia umbilical 7 casos y hernia inguinal 51 casos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 7.640 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 375 (4,9%) nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 325 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 74/76 malformaciones cardiovasculares, 14/13 labio leporino, 4/4 espina bífida, 25/22 polidactilia, 14/18 hipospadias y 15/13 defectos de reducción de miembros. No se encontró asociación con ninguna anomalía específica, sólo con el número de anomalías observado que

es superior al esperado; sin embargo, otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Un estudio retrospectivo comparó la exposición durante el embarazo a los fármacos analgésicos narcóticos (la más utilizada), ocurridos en 1.427 nacidos con malformaciones y 3.001 nacidos como grupo control, indicando que el uso se asoció con hernias inguinales, defectos cardiocirculatorios, labio leporino y anomalías músculo-esqueléticas.

Otro estudio de casos y controles incluyó a 390 nacidos con malformaciones cardíacas y lo comparó con 1.254 nacidos normales como control, informó una tasa de exposición a los fármacos, incluyendo a la codeína, más alta en los nacidos con malformaciones.

Aunque ninguno de los estudios realizados implica al fármaco de forma clara como responsable de anomalías fetales es preferible, siempre que se pueda, evitar la administración del fármaco a la madre, especialmente durante el 1º trimestre de la gestación.

La administración a la madre durante los últimos meses del embarazo o bien durante el parto se puede asociar con un síndrome de abstinencia en el neonato caracterizado por irritabilidad, llanto excesivo, temblores, hiperreflexia, fiebre, vómitos y diarrea. Al igual que ocurre con otros analgésicos narcóticos, se puede asociar con depresión neonatal.

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.

Aunque no se demostró con claridad, se sugirió que la administración a la madre durante el 1º trimestre del embarazo puede asociarse con malformaciones fetales.

El uso prolongado en los últimos meses de la gestación se puede asociar con un síndrome de abstinencia neonatal.

Sin embargo, se debe considerar que su administración en la segunda mitad del embarazo, a dosis terapéuticas y durante períodos breves de tiempo es

probablemente segura.

Bibliografía

• Bracken MB, Holford TR. Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. *Obstet Gynecol* 1981;58:336-44. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;377-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;155. • 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. 1977:287-95. • Khan K, Chang J. Neonatal abstinence syndrome due to codeine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F59-F60. • Mangurten HH, Benawra R. Neonatal codeine withdrawal in infants of nonaddicted mothers. *Pediatrics* 1980;65:159-60. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;87. • Rothman KJ, Fyler DC, et al. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol* 1979;109:433-9. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:34-5. • Williams J, Price CJ, Sleet RB, et al. Codeine: developmental toxicity in hamsters and mice. *Fundam Appl Toxicol* 1991;16:401-13.

Fármaco		DEXIBUPROFENO			
Grupo farmacológico		Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un isómero activo del ibuprofeno (ver ibuprofeno).

Recomendaciones

(ver ibuprofeno).

Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:59.

Fármaco		DEXTROPROPOXIFENO			
Sinónimos		Propoxifeno			
Grupo farmacológico		Analgésico opioide			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. Se informó de 4 casos de 5 pacientes expuestas al

fármaco durante la gestación con recién nacidos con malformaciones congénitas, entre ellas malformación de la pared anterior fetal (incluido onfalocelo y ectopia cordis); Síndrome de Pierre Robin, artrogriposis, restricción del crecimiento intrauterino y retraso mental severo; anoftalmia bilateral; alteraciones en los miembros (agenesia e hipoplasia); mi-

crognatia, defectos en los dedos de los pies, úvula bífida, nariz picuda. Sin embargo se debe considerar que otros fármacos también fueron utilizados o bien el azar podría estar implicado en los hallazgos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 686 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 2.914 en cualquier etapa de la gestación. Los datos observados no sugieren asociación con malformaciones fetales mayores o menores. Sólo en aquellos casos expuestos en cualquier periodo de la gestación, se observaron una posible asociación con defectos individuales como 18 casos de pie zambo, 12 tumores benignos, 6 microcefalias, 5 cataratas y 5 persistencia del ductus arterioso. Todos ellos deben ser confirmados por otros estudios.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.029 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 41 (4,0%) malformaciones congénitas al nacer de 43 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 10/10 malformaciones cardiovasculares, 2/2 labio leporino, 0/1 espina bífida, 3/3 polidactilia,

0/2 defectos de reducción de miembros y 1/2 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Cuando se utiliza de forma crónica durante el embarazo, puede causar síndrome de abstinencia neonatal con irritabilidad, fiebre, hiperactividad, diaforesis, hipertonicidad y temblores.

Por otro lado, se informó que su uso durante el parto no causa depresión respiratoria neonatal.

Recomendaciones

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

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

No obstante, su administración en la 2º mitad del embarazo, a dosis terapéuticas y durante períodos breves de tiempo, es probablemente segura.

Bibliografía

• Barrow MV, Souder DE. Propoxyphene and congenital malformations. JAMA 1971;217:1551-2. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1358-60. • Eddy NB, Friebe H, et al. Codeine and its alternatives for pain and cough relief. 2. Alternates for pain relief. Bull WHO 1969;40:1-53. • Ente G, Mehra MC. Neonatal drug withdrawal from propoxyphene hydrochloride. NY State J Med 1978;78:2084-5. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Golden NL, King KC, Sokol RJ. Propoxyphene and acetaminophen: possible effects on the fetus. Clin Pediatr 1982;21:752-4. • Golden SM, Perman KI. Bilateral clinical anophthalmia: drugs as potential factors. South Med J 1980;73:1404-7. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:297. • Ringrose CA. The hazard of neurotrophic drugs in the fertile years. Can Med Assoc J 1972;106:1058. • Tyson HK. Neonatal withdrawal symptoms associated with maternal use of propoxyphene hydrochloride (Darvon). J Pediatr 1974;85:684-5.

Fármaco		DIHIDROCODEÍNA, <i>fosfato de</i>			
Grupo farmacológico		Analgésico opioide			
FDA		CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	D	D	D	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; sin embargo como el fármaco es un derivado de la codeína, éste último sí atraviesa la placenta humana y por lo tanto se espera que la dihidrocodeína también lo haga.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos sobre el feto humano.

Al igual que el resto de los analgésicos opiodes pueden causar un síndrome de abstinencia neonatal y

depresión respiratoria del recién nacido cuando se utiliza de forma crónica durante el embarazo.

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 (ver codeína).

Sin embargo, se debe considerar que la administración en la segunda mitad del embarazo, a dosis terapéuticas y durante períodos breves de tiempo es probablemente segura.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;483-4. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Myers JD. A preliminary clinical evaluation of dihydrocodeine bitartrate in normal parturition. Am J Obstet Gynecol 1958;75:1096-100. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:42-3.

Fármaco	DIPIRONA					
Sinónimos	Metamisol sódico					
Grupo farmacológico	Analgésico, antifebril					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

No se dispone de información si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

El fármaco fue retirado de numerosos países desde hace años debido a la posibilidad de producir agranulocitosis, en ocasiones fatal.

Un estudio informó datos de 3 centros de tetatología de Israel y 1 de Italia, que analizó la exposición al fármaco en 108 gestantes durante el 1º trimestre y lo comparó con otras expuestas al paracetamol. Hallaron tasas de malformaciones del 3% en el grupo de casos y del 2% en el grupo control, sin significación estadística ($p = 0,57$, $RR = 1,55$; IC 95% 0,26-9,05).

Por otra parte, en un estudio de casos y controles se propuso la posible relación entre la exposición

intraútero del fármaco y el tumor de Wilms, OR 10,9 (IC 95% 2,4-50) y en otro estudio piloto se relacionó con algunos tipos de leucemia aguda infantil, OR 5,84 (IC 95% 2,09-16,30).

Como otros inhibidores de las prostaglandinas, se relacionó el fármaco con oligohidramnios y cierre precoz del ductus arterioso, cuando se administró en el 3º trimestre de la gestación.

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

• Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. Cancer Res 2001;61:2542-6. • Bar-Oz B, Clementi M, Di Giantonio E, et al. Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;119:176-9. • Catalán JL, Santonja J, Martínze L, Jiménez NV. Oligoamnios associated with the use of magnesium dipyrone. Med Clin (Barc) 1995;104:541-3. • Martí Solé JJ, Pasariss Sala M. A possible association between the maternal administration of metamizole and persistent pulmonary hypertension in a newborn infant. An Esp Pediatr 1996;44:387-8. • Niederhoff H, Zahradnik HP. Analgesics during pregnancy. Am J Med 1983; 75:117-20. • Sánchez de la Nieta MD, Rivera F, De la Torre M, et al. Acute renal failure and oligohydramnios induced by magnesium dypirone (metamizol) in a pregnant woman. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1679-80. • Sharpe CR, Franco EL. Use of dipyrone during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. Epidemiology 1996;7:533-5. • Weintraub A, Mankuta D. Dipyrone-induced oligohydramnios and ductus arteriosus restriction. Isr Med Assoc J 2006;8:722-3.

Fármaco	FENAZONA				
Sinónimos	Antipyrina				
Grupo farmacológico	Analgésico, antipirético				
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 27 casos de exposiciones a diversos analgésicos no narcóticos, entre ellas 8 al fármaco. Reportaron 1 malformación congénita del total de exposiciones a este grupo de fármacos pero no se especificó a cuál de ellos fue consumido por la madre.

Un estudio randomizado doble ciego en la preven-

ción de la ictericia neonatal, informó de 24 gestantes expuestas a 300 mg/día del fármaco a la semana 38 de gestación y lo comparó con un número similar de exposiciones al placebo. El promedio de duración del tratamiento en ambos grupos fue de 15,5 días. A los 4 días de nacimiento la concentración de bilirrubina fue de 62,6 vs 111,5 $\mu\text{mol/L}$ ($<0,005$). No se reportaron efectos fetales adversos en el neonato.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida. 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. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;93-4. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;287. • Lewis PJ, Friedman LA. Prophylaxis of neonatal jaundice with maternal antipyrine treatment. Lancet 1979;101:300-2.

Fármaco	FENTANILO					
Grupo farmacológico	Analgésico opioide					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C	
Uso prolongado o altas dosis: D						

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La acción analgésica tiene un rápido inicio de acción y es de breve duración (30 a 60 minutos). Cruza la placenta humana, detectándose en sangre fetal al minuto de su administración a la madre.

Tras la administración de 100 μg en el curso de la anestesia epidural antes de una cesárea, los niveles máximos de la concentración del fármaco en sangre materna fueron de $0,38 \pm 0,16$ ng/ml (rango 0,12-0,59 ng/ml) y el momento en que se alcanzan los niveles máximos fue a 24 ± 14 minutos (rango 5-60 min). Los nacimientos ocurrieron entre 19 y 42 minutos después de la administración epidural de fentanilo (medios 27 minutos). Los niveles en el neonato fueron de $0,13 \pm 0,04$ ng/ml en la vena umbilical y de $0,06 \pm 0,03$ ng/ml en la arteria. La tasa de extracción fetal fue del $53 \pm 19\%$ (rango 20-83%). La amplia diferencia entre los niveles en arteria y vena puede ser debida a la captación y metabolización del fármaco por los tejidos fetales.

La administración a ratas a 0,3 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénicos, sin embargo afectó la esterilidad y fue embriotóxico.

No se informó que la administración a la madre se asocie con efectos teratogénos; no existen estudios adecuados.

La administración de analgésicos narcóticos durante el parto se puede asociar con cambios en la frecuencia cardíaca fetal (FCF) y en la actividad uterina, así como depresión respiratoria neonatal. Incluso se reportó el caso de un recién nacido con rigidez de los músculos respiratorios. Los autores atribuyeron al uso del fármaco.

Una investigación estudió el efecto de la administración de 50 μg por vía intravenosa a la madre al comienzo de la fase activa del parto, en gestaciones a término sobre los parámetros biofísicos fetales. Cuando el feto estuvo expuesto al fármaco disminuyeron los movimientos corporales, inhibieron los

movimientos respiratorios y disminuyeron la variabilidad de la FCF, con aparición ocasional de un patrón sinusoidal. El fármaco tiene un efecto depresor

sobre los parámetros biofísicos fetales, sin aparente peligro para el feto.

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;636-9. • Carrie LES, O'Sullivan GM, Seegobin R. Epidural fentanyl in labour. Anaesthesia 1981;36:965-9. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;112. • Desprats R, Dumas JC, Giroux M, et al. Maternal and umbilical cord concentrations of fentanyl after epidural analgesia for cesarean section. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991;42:89-94. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Lindemann R. Respiratory muscle rigidity in a preterm infant after use of fentanyl during Caesarean section. Eur J Pediatr 1998;157:1012-3. • Rayburn W, Rathke A, Leuschen MP, et al. Fentanyl citrate analgesia during labor. Am J Obstet Gynecol 1989;161:202-6. • Smith CV, Rayburn WF, Allen KV, et al. Influence of intravenous fentanyl on fetal biophysical parameters during labor. J Matern Fetal Med 1996;5:89-92. • Spielman FJ. Analgésicos sistémicos durante el trabajo de parto. Clin Obstet Ginecol (ed esp) 1987;3:469-76.

Fármaco	HIDROCODONA, <i>hidrocloruro de</i>					
Sinónimos	Dihidrocodeinona					
Grupo farmacológico	Analgésico opioide, antitussivo					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	D	D	D	D	
Uso prolongado: D						

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración al hámster a 102 mg/kg por vía subcutánea durante el período de organogénesis del sistema nervioso central produce craneosquisis y otras lesiones en el 3,4% de la camada.

La información con respecto a efectos teratogénos u otros efectos adversos causados por la administración del fármaco a la mujer en estado de gestación es ilimitada.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 332 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 24 (7,2%) malformaciones congénitas mayores observaron de 14 esperadas, 5 de ellas cardiovasculares de 3 esperadas. No se reportaron anomalías en otras categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción

de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas. El número total de malformaciones observadas sugiere una posible asociación entre el fármaco y las malformaciones congénitas, en general aunque otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Por otro lado, la codeína fue implicada como responsable de anomalías fetales, aunque tal hecho nunca se demostró (ver codeína).

La hidrocodona al igual que el resto de los agonistas de los opiáceos puede causar un síndrome de abstinencia neonatal y depresión respiratoria del recién nacido, cuando se utiliza de forma crónica durante el embarazo.

Recomendaciones

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

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

Aunque no se demostró con claridad, se ha sugerido que la administración de a la madre durante el 1º trimestre del embarazo se puede asociar con malformaciones fetales.

Su uso prolongado en los últimos meses de la gesta-

ción se puede asociar con un síndrome de abstinencia neonatal.

Sin embargo, se debe considerar que la administración en la segunda mitad del embarazo, a dosis terapéuticas y durante periodos breves de tiempo es probablemente segura.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;775-6. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:58.

Fármaco	HIDROMORFONA, <i>hidrocloruro de</i>					
Sinónimos	Hidrocloruro de dihidromorfinona					
Grupo farmacológico	Analgésico opioide					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	D	D	D	
Uso prolongado o a altas dosis: D						

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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.

La hidromorfona al igual que el resto de los agonistas de los opiáceos puede causar cuando se utiliza de forma crónica durante el embarazo, un síndrome

de abstinencia neonatal y depresión respiratoria del recién nacido.

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.

La administración en la segunda mitad del embarazo, a dosis terapéuticas y durante periodos breves de tiempo es probablemente segura.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;785-6. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:58.

Fármaco	LIDOCAÍNA					
Grupo farmacológico	Anestésico local, antiarrítmico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	B1	B1	B1	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La unión a las proteínas de la lidocaína disminuye durante el embarazo, aumentando la fracción libre en el plasma; sin embargo, estos cambios son pequeños sugiriendo que la toxicidad al fármaco no se modifica durante el embarazo. Cruza la placenta, alcanza la circulación fetal tras su administración intravenosa (IV) y epidural a la madre, con niveles séricos fetales por esta última vía del 50-60% de los maternos.

Se estudió la farmacocinética materna luego de la administración epidural de lidocaína al 2% con epinefrina (1:200.000); la vida media de eliminación fue de $113,9 \pm 5,6$ minutos, el aclaramiento plasmático de $6,1 \pm 0,4$ ml/kg/min, el volumen de distribución de $0,98 \pm 0,1$ l/kg, el nivel máximo en sangre materna $6,4 \pm 0,65$ µg/l y el cociente entre el nivel del fármaco en sangre de la vena umbilical y en sangre materna de $0,42 \pm 0,05$.

En una mujer con arritmia prolongada durante el embarazo fue necesario administrar el fármaco por vía IV durante un prolongado periodo de tiempo (50 mg/hora/282 horas), en una gestación gemelar con síndrome de transfusión feto-fetal; los niveles del fármaco en suero fueron de 0,83 µg/ml en el feto donador y de 0,82 µg/ml en el receptor, menores que en sangre materna de 1,6 µg/ml. Los niveles en líquido amniótico del donador de 1,05 µg/ml y receptor de 1,04 µg/ml fueron más altos que en suero fetal, la relación feto/madre fue de 0,52 y 0,51 respectivamente.

Por otra parte, en un modelo de perfusión placentaria "in vitro" los niveles en el lado fetal fueron más altos que los de bupivacaína, $0,90 \pm 0,09$ vs $0,56 \pm 0,12$ y la cantidad de fármaco encontrada en el lado fetal mayor, $22,1\% \pm 2,21$ vs $14,6\% \pm 2,99$. La transferencia materno-fetal de la bupivacaína y de la lidocaína fueron del $67,2\% \pm 0,153$ y del $98,8\% \pm 0,07$ del observado para la antipirina (difusión libre). Ambos anestésicos locales cruzan la placenta con rapidez, sin embargo la bupivacaína desaparece con más rapidez de la circulación materna pero es menos transferida hacia la circulación fetal, probablemente por su mayor lipofilia y unión al tejido placentario.

Por otra parte, la transferencia de lidocaína a través de la placenta aumenta según aumenta la diferencia entre el pH materno y fetal.

En mujeres que recibieron analgesia epidural o pu-

denda, los niveles de los metabolitos en sangre del cordón son iguales o mayores que en sangre materna, indicando que los tejidos fetales metabolizan el fármaco. La vida media en los neonatos después de la anestesia epidural materna es de 3 horas.

La administración a ratas a 6,6 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénos.

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

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 293 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 947 en cualquier etapa de la gestación. No observaron relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de fármacos.

Un informe publicado en 1974 indicó que los nacidos de madres que habían recibido anestesia epidural durante parto, presentaron menor tono muscular que los controles. Estudios posteriores no confirmaron esta observación, indicando que el estado neuroconductual neonatal no se modifica por administración del fármaco en la anestesia epidural de la madre.

Los niveles séricos altos pueden producir depresión del sistema nervioso central, demostrado en una serie formada por 8 nacidos con niveles superiores a 2,5 µg/ml, 4 tuvieron una puntuación de Apgar igual o inferior a 6 al minuto de vida.

Por otra parte, cuando el fármaco se utiliza a niveles terapéuticos no existen efectos adversos aparentes sobre el útero o la circulación útero-placentaria.

No modificó la actividad uterina durante el parto aunque la anestesia epidural, espinal, paracervical o pudenda puede alterar las fuerzas del parto o los esfuerzos expulsivos maternos.

Se describió un caso de inyección accidental en el cuero cabelludo del feto durante la infiltración local del periné durante el parto. A los 15 minutos del nacimiento el neonato presentó apnea, hipotonía y dilatación pupilar. A la hora de vida evidenció un cuadro convulsivo y a las 2 horas los niveles de lidocaína en sangre fueron de 14 µg/ml. La frecuencia cardíaca era de 180 lat/min. Tras el tratamiento, la exploración física y neurológica fue normal a los 3 días y a los 7 meses de edad.

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 fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican

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

los posibles riesgos para el feto.

La experiencia clínica indica que ante la ausencia de

efectos adversos graves o frecuentes, el uso de la lidocaína durante el embarazo es seguro y es el fármaco parenteral de elección en el tratamiento de urgencia de las arritmias ventriculares.

Bibliografía

• Abboud TK, Sarkis F, Blikian A, Varakian L. Lack of adverse neurobehavioral effects of lidocaine. *Anesthesiology* 1982;57(Suppl):A404. • Alakokko TI, Pienimäki P, Herva R, et al. Transfer of lidocaine and bupivacaine across the isolated perfused human placenta. *Pharmacol Toxicol* 1995;77:142-8. • Banzai M, Sato S, Tezuka N, et al. Placental transfer of lidocaine hydrochloride after prolonged continuous maternal intravenous administration. *Can J Anaesth* 1995;42:338-340. • Biehl D, Shnider SM, Levinson G. The direct effects of circulatory lidocaine on uterine blood flow and fetal well-being in pregnant ewe. *Can Anaesthesiol Soc J* 1977;24:445-8. • Biehl D, Shnider SM, Levinson S, et al. Placental transfer of lidocaine. *Anesthesiology* 1978;48:409-12. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;918-20. • Brown WV, Bell GC, Lurie AD, et al. Newborn blood levels of lidocaine and mepivacaine in the first postnatal day following maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1975;42:698-707. • Chestnut DH, Bates JN, Choi WW. Continuous infusion epidural analgesia with lidocaine: efficacy and influence during the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 1987;69:323-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;29,111. • Downing JW, Johnson HV, Gonzalez HF, et al. The pharmacokinetics of epidural lidocaine and bupivacaine during cesarean section. *Anesth Analg* 1997;84:527-32. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fragneto RY, Bader AM, Rosinia F, et al. Measurements of protein binding of lidocaine throughout pregnancy. *Anesth Analg* 1994;79:295-7. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:297. • Johnson RF, Herman NL, Johnson HV, et al. Effects of fetal pH on local anesthetic transfer across the human placenta. *Anesthesiology* 1996;85:608-15. • Kim WY, Pomerance JJ, Miller AA. Lidocaine intoxication in a newborn following local anesthesia for episiotomy. *Pediatrics* 1979;64:643-5. • Kuhnert BR, Knapp DR, Kuhnert PM, et al. Maternal, fetal and neonatal metabolism of lidocaine. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:213-20. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;164. • Rotmensch HH, Elkayam U, Frishman W. Antiarrhythmic drug therapy during pregnancy. *Ann Intern Med* 1983;98:487-97. • Scanlon JW, Brown WU Jr, et al. Neurobehavioral responses of newborn infants after maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1974;40:121-8. • Shnider SM, Way EL. Plasma levels of lidocaine (Xylocaine) in mother and newborn following obstetrical conduction anesthesia: clinical applications. *Anesthesiology* 1968;29:951-8. • Stokes IM, Evans J, Stone M. Myocardial infarction and cardiac arrest in the second trimester followed by assisted vaginal delivery under epidural analgesia at 38 weeks gestation. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:197-8.

Fármaco	MEPERIDINA, <i>hidrocloruro de</i>					
Sinónimos	Petidina					
Grupo farmacológico	Analgésico opioide					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	C	C	C	
Uso prolongado o altas dosis al término: D						

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

A dosis habitual de 50-100 mg por vía intramuscular (IM) o de 25-50 mg por vía intravenosa (IV), el efecto analgésico comienza a los 10-45 minutos, con un pico de máxima acción entre los 30 y 60 minutos y duración de 2-4 horas. La vida media en la madre es de 3 horas y en el neonato de 23.

El fármaco cruza la placenta humana y luego de la administración por vía IV a la madre, se identificó a los 2 minutos en sangre del cordón umbilical. Los niveles en sangre fetal son 70% a 77% de los que existen en sangre materna.

Tras la administración por vía IM a los 30 minutos se identificó en líquido amniótico y el equilibrio materno-fetal ocurrió con rapidez, coeficiente de regresión inicial de 0,54; con tendencia a la acumulación del fármaco en la circulación fetal lo que resultó en un coeficiente de regresión de 0,85 a las 3 horas.

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

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 268 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 1.100 en cualquier etapa de la gestación. No se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de fármacos, salvo para las hernias inguinales basados en 6 casos, pero los datos deben ser confirmados por otros estudios.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 62 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 3 (4,8%) se observaron malformaciones mayores al nacer de 3 esperadas incluyendo (encontradas/esperadas) 1/0 polidactilia y 1/0 hipospadias. No se observaron malformaciones en otras categorías clasificadas como malformaciones cardiovasculares, labio leproino, espina bífida o defectos de reducción de miembros. Los datos no sugieren una asociación

entre la exposición y las anomalías congénitas.

La utilización como droga de consumo puede causar adicción materna y síndrome de abstinencia neonatal, con irritabilidad, llanto excesivo, temblores, hiporreflexia, entre otros.

La administración de analgésicos narcóticos a la mujer gestante puede modificar el patrón de la frecuencia cardíaca fetal, especialmente disminución de la variabilidad; este hecho se observó alrededor de 10 minutos después de la administración y persistió alrededor de 60 minutos.

En tanto que la morfina y sus congéneres a dosis terapéuticas pueden prolongar la duración del parto; en general el efecto de los agonistas de los opiáceos sobre el útero gestante parece depender del momento de administración. La administración durante el periodo de latencia del parto o antes de que la dilatación cervical sea de 4-5 cm puede retrasar el progreso del parto.

Por otra parte, la administración de narcóticos a la madre durante el parto aumenta la incidencia de depresión respiratoria neonatal en función del momento y dosis administrada. La incidencia de depresión aumenta cuando el nacimiento ocurre a partir de los 60 minutos después de la administración del fármaco, con un máximo a las 2-3 horas y disminuye cuando el intervalo es superior a 6 horas. Así lo confirmó un estudio que no observó depresión respiratoria cuando el parto tuvo lugar durante la hora siguiente a la administración del fármaco pero sí apareció en 6 de 24 neonatos que nacieron entre 1 y 3 horas después, además en los 5 nacidos de 3 a 6 horas posteriores.

También se describió que las respuestas neonatales deprimidas persistieron durante los 2 primeros días de vida; la depresión estuvo relacionada con la dosis y era mayor con dosis elevadas, de 75-150 mg en las 4 horas siguientes al parto, posiblemente por la lenta eliminación del fármaco y sus metabolitos (normeperidina) en el neonato, ya que ellos parecen capaces de metabolizarla aunque con mayor lentitud

que en los adultos.

Las cantidades de meperidina y normeperidina excretadas por los recién nacidos aumentaron significativamente con el intervalo transcurrido desde la administración a la madre hasta el momento del parto, en periodos de hasta 5 horas, y la mayor parte del fármaco transferida por vía placentaria debía haberse excretado al 3º día. En otro estudio la eliminación se prolongó hasta 6 días en los recién nacidos.

Cuanto menor es la edad de la gestación mayor es el riesgo de depresión respiratoria asociada, y los nacidos pretérmino y/o con asfixia son más sensibles al efecto depresor de los opiáceos, ya que gran parte del gasto cardíaco riega al territorio cerebral.

También se informó que la duración del estado de alerta es menor que en los nacidos cuyas madres no recibieron narcóticos, requieren más tiempo para habituarse al ruido, maman con menor eficacia y tienen disminuida la atención visual y auditiva a los estímulos.

Un estudio a largo plazo informó que los indicadores de salud física y psicológica, así como del progreso escolar, a los 5 años de edad son similares en los niños cuyas madres recibieron meperidina 2 horas antes del nacimiento que en los controles.

Todos los opiáceos pueden producir náuseas y vómitos y causar depresión respiratoria materna.

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

- Belfrage P, Boreus LO, Hartvig P, et al. Neonatal depression after obstétrical analgesia with pethidine. The role of the injection-delivery time interval and the plasma concentrations of pethidine and norpethidine. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981;60:43-9. • Buck C, Gregg R, Stavaky K, et al. The effect of single prenatal and natal complications upon the development of children of mature birthweight. *Pediatrics* 1969;43:942-55.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;999-1000. • Cooper LV, Stephen GW, Aggett PJ. Elimination of pethidine and bupivacaine in the newborn. *Arch Dis Child* 1977;52:638-41. • Cosmi EV. Effects of anesthesia on labor and delivery. In: Cosmi EV, ed. *Obstetric anesthesia and perinatology*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1981:365-99. • Crawford JS, Rudofsky S. The placental transmission of pethidine. *Br J Anaesth* 1965;37:929-33. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;112. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen O, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977. • Hodgkinson R, Bhatt M, Wang CN. Double-blind comparison of the neurobehaviour of neonates following the administration of different doses of meperidine to the mother. *Can Anaesth Soc J* 1978;25:405-11. • Hogg MI, Wiener PC, et al. Urinary excretion and metabolism of pethidine and norpethidine in the newborn. *Br J Anaesth* 1977;49:891-9. • Morrison JC, Wiser WL, Rosser SI, et al. Metabolites of meperidine related to fetal depression. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:1132-7. • Nissen E, Widstrom AM, Lilja G, et al. Effects of routinely given pethidine during labour on infants' developing breastfeeding behaviour. Effects of dose-delivery time interval and various concentrations of pethidine/norpethidine in cord plasma. *Acta Paediatr* 1997;86:201-8. • Petrie RH, Yeh SY, Murate Y. The effects of drugs on fetal heart rate variability. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:294-9. • Savona Ventura C, Sammut M, Sammut C. Pethidine blood concentrations at time of birth. *Int J Gynaecol*

Obstet 1991;36:103-7 • Shnider SM, Way EL, Lord MJ. Rate of appearance and disappearance of meperidine in fetal blood after administration of narcotic to the mother. Anesthesiology 1966;27:227-8. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:88. • Szeto HH, Zervoudakis IA, et al. Amniotic fluid transfer of meperidine from maternal plasma in early pregnancy. Obstet Gynecol 1978;52:59-62. • Todd EL, Stafford DT, et al. Pharmacokinetics of meperidine in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1989;29:143-6.

Fármaco	METADONA, hidrocloruro de				
Grupo farmacológico	Analgésico opioide				
FDA			CERP (*)		
1° trim B	2° trim B	3° trim B	1° trim D	2° trim D	3° trim D
Uso prolongado o altas dosis cerca del término de la gestación: D					

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La administración por vía oral (VO), alcanza niveles séricos máximos 4 horas después de la ingesta. Se une a las proteínas séricas en un 90% y también a las tisulares. Los metabolitos activos e inactivos formados en el hígado se excretan en orina y bilis.

Luego de la administración de la misma dosis los niveles en la madre disminuyen según progresa la gestación, al disminuir la fijación a las proteínas y aumentar la fijación tisular, por lo que aumenta su depuración general en la madre. El periodo de semidesintegración es de 34-36 horas, menor en el 3° trimestre del embarazo que en los trimestres previos.

Cruza la placenta, al igual que otros narcóticos con una relación de los niveles séricos feto/madre de 0,57 y 0,63 entre líquido amniótico/madre. En el modelo ovino, a los 2 minutos de la administración parenteral a la madre se detecta en la sangre de la vena umbilical.

En el feto se metaboliza en el hígado, se excreta por la orina y las heces; la fijación tisular no específica es alta, de forma que es detectable en el líquido amniótico y en la orina neonatal después de que las concentraciones en la sangre del cordón son nulas.

Al nacer, aunque las concentraciones en el plasma del cordón umbilical son inferiores a las maternas, la semidesintegración de este fármaco se prolonga en el recién nacido, debido a la inmadurez de la degradación enzimática. Estos tiempos lentos de excreción de los opiáceos pueden significar también efectos prolongados y síndromes de supresión que se presentan entre semanas y meses después del parto.

La administración a la madre no se asocia con aumento de la incidencia de anomalías congénitas.

Un síndrome de abstinencia neonatal aparece en

más del 66% de los nacidos de madres consumidoras de opiáceos durante la gestación. El cuadro suele aparecer entre el 3° y 4° mes después del consumo materno de la última dosis, aunque puede ser más tardío cuando la madre consumía un agente de acción más prolongada, como la metadona.

La intensidad, momento de inicio y duración del síndrome de abstinencia neonatal están relacionados con la dosis diaria y los niveles séricos maternos del fármaco durante el parto, así como con la ingestión total durante las 12 semanas previas al parto. Una dosis diaria total de 20 mg o menos, se asocia con reducción en la intensidad y frecuencia del síndrome de abstinencia neonatal.

Un estudio reveló la aparición de este síndrome de moderado a grave en el 75% de los recién nacidos, así como disminución del perímetro cefálico y aumento de la presión arterial sistólica. Se realizó un seguimiento durante 18 meses a estos niños y aparecieron incidencias mayores de otitis media, perímetro craneal reducido y alteraciones oculares en comparación con los controles que no recibieron el fármaco.

Se creyó que los trastornos neuroconductuales y las puntuaciones más bajas en los índices de desarrollo mental y motor eran posibles elementos predictivos de futuros problemas de aprendizaje y conductuales. Sin embargo, no se observaron efectos específicos con el fármaco sobre el crecimiento intrauterino y postnatal.

Su uso se asoció con aumento de la mortalidad fetal, síndrome de muerte súbita del lactante, ictericia y trombocitosis neonatal.

Como el fármaco tiene un efecto prolongado no se recomienda su utilización en la analgesia obstétrica por el riesgo de depresión neonatal.

La metadona es un fármaco adecuado para tratar el síndrome de abstinencia neonatal a los opiáceos.

ceos. La dosis inicial es de 1 a 2 mg de metadona 2 veces al día.

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.

Se utiliza en el tratamiento de la embarazada dependiente de los opiáceos durante la gestación. La experiencia clínica con la metadona en el embarazo humano es muy amplia, lo que ha dado confianza en el manejo del fármaco en esta indicación.

El objetivo es administrar un fármaco alternativo para que la gestante reduzca el consumo de la droga ilegal y su uso ofrece varias ventajas como la administración por VO con efecto prolongado, manteniendo niveles en sangre relativamente constantes, en contraste los opiáceos ilegales que suelen ser de acción corta, con amplias variaciones en los niveles sanguíneos, éstos perjudiciales para el feto.

Disminuye el uso de los narcóticos y otras drogas ilegales al bloquear la supresión y el deseo vehemente del consumo, así como reduce la conducta criminal para la adquisición de la droga, mejora la asistencia prenatal y disminuye la pérdida de la relación madre-hijo.

Sin embargo, entra en conflicto potencial con los programas de autoayuda basados en la abstinencia.

El cálculo de la dosis de metadona necesaria para bloquear la supresión y el deseo de consumo sin producir intoxicación es difícil. Se debe tomar en consideración el momento en que se consumió la última dosis de la droga, la pureza de la droga consumida y la presencia de síntomas y signos de abstinencia.

Para calcular la dosis equivalente de 24 horas de metadona por VO se estima que 10 mg de metadona es equivalente a 7,5 mg de hidromorfona oral, 300 mg de meperidina por VO, 60 mg de morfina por VO ó 10 mg de heroína por vía intravenosa. Se debe considerar el carácter subjetivo de la información que proporciona la mujer, que tiende a exagerar el hábito como parte de la búsqueda de la droga.

Una vez iniciado el tratamiento se debe valorar diariamente a la gestante en la búsqueda de síntomas y signos de dosificación excesiva o de supresión. Generalmente se consigue la estabilización de la dosis en una semana.

En la mayoría de las adictas embarazadas se puede iniciar de forma segura el tratamiento con la administración de una dosis de 15 mg de metadona por VO por la mañana, con observación durante varias

horas. Por la tarde se debe investigar la presencia de síntomas de intoxicación o supresión que serán tratados de forma apropiada. Si al segundo día presenta signos de supresión, la dosis diaria total se debe aumentar en 10 mg. Si es necesario la dosis se aumentará a lo largo de los días sucesivos hasta lograr la estabilización. Diariamente se realizarán estudios en orina para detectar el consumo de drogas ilegales; la ausencia de signos de intoxicación con prueba de detección positiva en orina de estas drogas indica la necesidad de administrar más metadona.

Una vez que la paciente se estabiliza con una dosis, ésta debe permanecer fija mientras dure el embarazo; sin embargo, es posible que a finales del 3º trimestre la dosis deba aumentar o administrar la dosis total en dos fraccionadas a lo largo del día a finales del 3º trimestre, debido a alteraciones en la farmacocinética que fueron descritas.

La supresión en la embarazada adicta es arriesgada, excepto durante el 2º trimestre. Cuando hay razones para suspender el fármaco en la embarazada adicta a opiáceos, se realizará reduciendo la dosis en 1 mg por día. Si aparecen problemas, se debe interrumpir la supresión. En la fase tardía del embarazo debe vigilarse al feto, con una prueba no estresante, cuando menos una vez por semana.

El criterio para considerar la suspensión del fármaco en una embarazada adicta incluye carencia de programas de mantenimiento donde habita, la paciente desea un programa sin droga o bien la paciente necesita ser dada de alta del programa a causa de una conducta violenta.

Aunque la experiencia ha demostrado que una dosis inferior a 20 mg por día en el momento del parto reduce significativamente la presencia de signos y síntomas de supresión neonatal.

Durante el parto la mujer mantenida con metadona debe recibir su dosis diaria total por vía oral. También se puede utilizar para tratar los síntomas de abstinencia a la heroína durante el parto. Si la administración VO no es posible se utilizará la vía intramuscular (50% de la dosis oral).

Los narcóticos con propiedades mixtas agonistas-antagonistas significativas, como la pentazocina, están contraindicados, ya que pueden precipitar supresión aguda. La supresión de los opiáceos produce un aumento en el consumo de oxígeno por la madre y el feto.

La naltrexona y la clonidina, dos agentes de uso frecuente en el tratamiento de la adicción a opiáceos, se consideran contraindicados actualmente en el embarazo.

Bibliografía

• Blinick G, Inturrisi CE, Jerez E, et al. Methadone assays in pregnant women and progeny. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:617-21. • Blinick G, Jerez E, Wallach RC. Methadone maintenance, pregnancy, and progeny. *JAMA* 1973;225:477-9. • Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1021-3. • Burstein Y, Giardina PJV, Rausen AR, et al. Thrombocytosis and increased circulating platelet aggregates in newborn infants of polydrug users. *J Pediatr* 1979;94:895-9. • Cooper JR, Altman F, Brown BS, et al. Research on the treatment of narcotic addiction -state of the art. Treatment Research Monograph Series NIDA. Rockville, Maryland, US Department of Health and Human Services, 1983. • Chavez CJ, Ostrea EM, et al. Sudden infant death syndrome among infants of drug-dependent mothers. *J Pediatr* 1979;95:407-9. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;136. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Finnegan LP. Neonatal abstinence syndrome: Assessment and pharmacotherapy. In Rubaltelli FF, Granati B (eds): *Neonatal Therapy: An Update*. Excerpta Medica 1986;122-46. • Finnegan LP, Blake DA, Chappel IN, et al. Drug dependence in pregnancy: Clinical management of mother and child. Rockville, Maryland, NIDA Research Monograph Series, 1979. • Hoegerman G, Scholl S. Uso de narcóticos durante el embarazo. *Clin Perinatol* (ed esp) 1991;1:55-80. • Kalter H, Warkany J. Congenital malformations. *N Engl J Med* 1983;308:491-7. • Kreek JM, Schecter A, Cutjahr CL, et al. Analyses of methadone and other drugs in maternal and neonatal body fluids: Use in evaluation of symptoms in a neonate of mother maintained on methadone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1974;1:409-19. • Lifschitz MH, Wilson GS, et al. Fetal and postnatal growth of children born to narcotic-dependent women. *J Pediatr* 1983;102:686-91. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;181. • Rementeria JL, Nunag NN. Narcotic withdrawal in pregnancy: stillbirth incidence with a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 1 16:1152-6. • Rosen TS, Johnson HL. Children of methadone-maintained mothers: follow-up to 18 months of age. *J Pediatr* 1982;101:192-6. • Strauss ME, Andresko M, Stryker JC, et al. Relationship of neonatal withdrawal to maternal methadone dose. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1976;3:339-45. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:71. • Wilson G. Clinical studies of infants and children exposed prenatally to heroin. *Ann NY Acad Sci* 1989;562:183-94. • Zelson C, Lee SJ, Casalino M. Neonatal narcotic addiction. *N Engl J Med* 1973;289:1216-20.

Fármaco	METOCARBAMOL					
Grupo farmacológico	Relajante muscular					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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, aunque lo hace en el perro.

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

Por otra parte, la información sobre el uso en la mujer embarazada es muy limitada pero aparentemente es poco probable que la exposición se asocie con malformaciones en el feto humano.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 22 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; 1 nació con hernia inguinal. Además observaron 119 nacidos expuestos en cualquier etapa de la gestación reportando 6 casos de hernia inguinal. Los datos deben ser confirmados por otros estudios con mayor número de exposiciones para obtener alguna conclusión válida.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 340 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 13 (3,8%) existieron malformaciones al nacer de 14 esperados incluyendo (encontradas/esperadas) 1/1 polidactilia y 1/1 defectos de reducción de miembros. No se reportaron anomalías en otras cate-

gorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida o hipospadias. Los datos no sugieren asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

A partir de la observación de un caso se sugirió que la exposición podría estar relacionada con la artrogriposis fetal pero el "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) en EEUU no logró hallar otro reporte similar.

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.

La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1035-7. • Campbell AD, Coles FK, et al. Distribution and metabolism of methocarbamol. J Pharmacol Exp Ther 1961;131:18-25. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hall JG, Reed SD. Teratogens associated with congenital contractures in humans and in animals. Teratology 1982;25:173-91. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.

MORFINA

Fármaco	NALBUFINA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico	Analgésico opiáceo parcial					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	B1	B1	B1	
Uso prolongado o a altas dosis: D						

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana con rapidez, alcanzando en sangre fetal niveles similares a los observados en sangre materna. Luego de la administración de 20 mg por vía intravenosa durante el parto a la madre, la relación feto/materna oscila entre 0,37 y 6,03; produce mayor sedación en la madre y el recién nacido que la petidina.

La administración a ratas y ratones a dosis 14 y 31 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

No se demostró si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos, aunque la información sobre el uso del fármaco durante el embarazo es muy escasa.

La administración prolongada a la madre durante la gestación se puede asociar con un síndrome de abstinencia neonatal y durante el parto con un patrón sinusoidal de la frecuencia cardíaca fetal y depresión neonatal, éste último similar a lo que ocurre con la meperidina.

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.

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

Cuando se utiliza durante periodos prolongados de tiempo o a dosis altas 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, por su asociación con depresión neonatal, síndrome de abstinencia neonatal y cambios en el estado neuroconductual del neonato.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Nalbuphine hydrochloride. Section 28.08.12. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1243. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1114. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Feinstein SJ, Lodeiro JG, Vintzileos AM, et al. Sinusoidal fetal heart rate pattern after administration of nalbuphine hydrochloride: a case report. Am J Obstet Gynecol 1986;154:159-60. • Frank M, McAteer EJ, Cattermole R, et al. Nalbuphine for obstetric analgesia. Anaesthesia 1987;42:697-703. • Miller RR. Evaluation of nalbuphine hydrochloride. Am J Hosp Pharm 1980;37:942-9. • Sgro C, Escousse A, Tennenbaum D, Gouyon JB. Perinatal adverse effects of nalbuphine given during labour. Lancet 1990;336:1070. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:78.

Fármaco	NALORFINA					
Grupo farmacológico	Antagonista opioide					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
D	D	D	C	C	C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

Se utilizó, administrándola sola o en combinación con meperidina, en la prevención de la asfixia y depresión respiratoria neonatal asociada con los narcóticos. Esta conducta no se recomienda ya que no se demostró que sea beneficiosa sino que tiene un efecto adverso sobre el equilibrio ácido-base fetal; por otra parte, la utilización de un antagonista reduce la analgesia y puede aumentar el riesgo de depresión neonatal si se utiliza una razón narcótico/antagonista inadecuada.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumen-

to de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

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

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

Si se requiere utilizar un antagonista de los narcóticos durante el embarazo es preferible el uso de la naloxona, por el menor riesgo de depresión respiratoria (ver naloxona).

Bibliografía

• Bonica JJ. Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia. Philadelphia: FA Davis, 1967:254-9. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1116-7. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hounslow D, Wood C, et al. Intrapartum drugs and fetal blood pH and gas status. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1973;80:1007-12. • Paterson S, Prescott F. Nalorphine in prevention of neonatal asphyxia due to maternal sedation with pethidine. Lancet 1954;1:490-3.

Fármaco	NALOXONA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico	Antagonista opioide					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	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 identificándose en sangre fetal 2 minutos después de la administración a la madre, para aumentar progresivamente su concentración a lo largo de los 10-30 minutos siguientes.

Estos datos fueron confirmados posteriormente por un estudio realizado en 30 madres tratadas con una dosis única intravenosa del fármaco durante la segunda fase del parto, indicó que la misma atraviesa rápidamente la barrera placentaria y por lo tanto podría anticiparse algunos efectos terapéuticos en muchos recién nacidos.

La administración a ratas a dosis 50 veces superiores a la recomendada en el ser humano, no evidenció efectos teratogénicos ni otros efectos fetales adversos.

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

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el em-

barazo 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.

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1117-9. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;165. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hibbard BM, Rosen M, Davies D. Placental transfer of naloxone. Br J Anaesth 1986;58:45-8. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1691.

Fármaco		NALTREXONA			
Grupo farmacológico		Antagonista opioide			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas y conejos tiene efectos embriocidas; no se informó de efectos teratogénicos. El significado de este hecho no es bien conocido ya que las observaciones en el animal de experimentación no siempre reproducen los acontecimientos que ocurren en el ser humano.

No existen estudios adecuados sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o bien otros efectos fetales adversos.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1119-21. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Recomendaciones

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

Fármaco		ORFENADRINA			
Grupo farmacológico		Relajante musculo-esquelético			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas a dosis prolongadas por vía oral de 15 y 30 mg produjo en 8 de 15 fetos, megavejiga con contenido sanguíneo, pero no efectos teratogénicos.

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

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 411 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 11 (2,7%) informaron malformaciones mayores de 16 esperadas, incluyendo (encontradas/esperadas), 2/4 malformaciones cardiovasculares y 1/1

polidactilia. No se reportaron otras alteraciones distribuidas en 4 categorías como labio leproino, espina bífida, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas (ver atropina).

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

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1216.

Fármaco		OXICODONA, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Analgésico opioide			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	s/d	s/d	s/d
Uso prolongado o a altas dosis al término: D					

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas y conejos a dosis 0,7 y 19 veces superiores a la recomendada en ser humano basados en la superficie corporal, no halló efectos teratogénicos ni otros efectos adversos fetales.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 281 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 13 (4,6%) reportaron malformaciones congénitas de 12 esperadas, incluyendo (encontradas/esperadas) 3/3 malformaciones cardiovasculares y 1/1 hipospadias. No se observaron anomalías en otras categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia o defectos de reducción de miembros. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

De 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio

Colaborativo Perinatal, en 8 existió exposición al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación, sin observar relación alguna con malformaciones fetales.

Los agonistas de los opiáceos pueden causar un síndrome de abstinencia neonatal y depresión respiratoria del recién nacido cuando se lo utiliza de forma crónica 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 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.

Su uso prolongado en los últimos meses de la gestación se puede asociar con un síndrome de abstinencia neonatal.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1226-7.

Fármaco	Oximorfona					
Grupo farmacológico	Analgésico opioide					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	s/d	s/d	s/d	
Uso prolongado o a altas dosis al término: 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 al animal de experimentación o la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Utilizado durante el trabajo de parto produjo depresión respiratoria del recién nacido al igual que los demás analgésicos opioides.

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.

Con su uso prolongado, o bien a altas dosis cerca del término de la gestación, 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. Si el fármaco se utiliza en estas condiciones, la mujer 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;1228.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:83.

Fármaco	PARACETAMOL					
Sinónimos	Acetaminofeno					
Grupo farmacológico	Analgésico no opioide, antitérmico					
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

En términos generales, la absorción, vida media, metabolismo y aclaramiento renal, cuando se utilizan las dosis habituales, no se modifica por el embarazo.

Luego de la administración oral de una dosis de 650 mg en un grupo de 8 gestantes durante el 1º trimestre del embarazo (8-12 semanas), lo compararon con 10 mujeres no gestantes resultando que la vida

media fue menor y el aclaramiento oral mayor que en la mujer no embarazada. El área bajo la curva fue menor aunque sin alcanzar diferencias significativas. Los niveles séricos máximos se observaron a los 48 minutos en ambos grupos y la concentración más alta fue similar.

En un estudio realizado en 6 mujeres embarazadas sanas se comparó la farmacocinética tras la ingesta de 1.000 mg en la semana 36 de gestación y 6 semanas después del parto. La vida media durante el embarazo de 3,7 horas fue similar a la observada en ausencia de gestación de 3,1 horas. La concentración plasmática máxima ocurrió a las 0,8 horas, de $20,8 \pm 6,9 \mu\text{g/ml}$ durante el embarazo y de $23,7 \pm 6,0 \mu\text{g/ml}$ en el estado no gestante. El descenso en el área bajo la curva durante el embarazo se puede explicar por el aumento en el volumen de distribución del fármaco.

Un estudio informó que en la mujer embarazada el aclaramiento oral aparente es 58% más alto y la vida media 28% menor que en la mujer no embarazada. Este efecto es debido al aumento en la glucuronidación (75% mayor) y de las vías oxidativas (88% mayor) del metabolismo del paracetamol. Aparentemente no existen diferencias en la conjugación con sulfato o en el aclaramiento renal del fármaco sin modificar.

La absorción y el metabolismo de 1 gr por vía oral del fármaco se estudió en una mujer el día anterior al parto y 38 días después. A partir de los datos de la excreción urinaria, parece ser que el paracetamol se absorbe más lenta e incompletamente, y su conversión metabólica a la forma sulfato conjugada es menos pronunciada antes del parto que en el puerperio. Estos resultados coinciden con los informes que indican un retraso del vaciamiento gástrico en las etapas finales del embarazo humano y de la conjugación del fármaco como se observó en el animal de experimentación.

Cruza la placenta humana y en un modelo experimental, perfusión "in vitro" de placenta humana a término, los niveles alcanzan una relación feto/madre igual a 1, con una vida media de 20 minutos. El nivel del fármaco en el tejido placentario es más alto que en el líquido de perfusión.

En el modelo experimental con cateterización crónica en la oveja gestante, se transfirió por difusión simple en ambas direcciones a través de la placenta. Sin embargo ni el sulfato, ni el glucurónido de paracetamol cruzan la placenta.

La placenta ovina no tiene capacidad para conjuguar al paracetamol; sin embargo, la conjugación es necesaria para la eliminación no trasplacentario del fármaco hacia la madre. Tanto el aclaramiento trasplacentario como no placentario en el feto aumentan con la

edad de la gestación. La capacidad de conjugación fetal con ácido glucurónico (16%) y con sulfato (74%) son menores que en la madre. Las dos vías de conjugación aumentan con la edad de la gestación durante el 3º trimestre del embarazo.

La N-acetilcisteína, antídoto que se utiliza en el tratamiento de la intoxicación por paracetamol, se detectó en la sangre fetal tras su administración a la madre para el tratamiento de la sobredosis a niveles de $9,4 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$, en el rango de los niveles terapéuticos utilizados en el adulto.

Por otra parte, cuando se utilizó a dosis terapéuticas y durante un corto plazo de tiempo, se determinó que es un fármaco seguro durante el embarazo como lo demostraron varios estudios.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 226 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre, no encontraron evidencias de relación entre el fármaco y las principales malformaciones congénitas mayores y menores, aunque en base a la aparición de 3 casos de luxación congénita de cadera indica una asociación posible, hecho que requiere ser confirmado.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 9.146 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 423 (4,6%) se observaron defectos congénitos, cifra que no es superior a la esperada de 416. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 87/91 malformaciones cardiovasculares, 16/16 labio leporino, 4/7 espina bífida, 30/27 polidactilia, 14/16 defectos de reducción de miembros y 16/22 hipospadias. Estos datos no apoyan una asociación entre la exposición al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación y las malformaciones congénitas.

Además, el fármaco no afecta la agregación plaquetaria y no aumenta el riesgo de hemorragia si se lo administra a la madre cerca del término de la gestación. En un estudio sobre la hemorragia intracraneal en el recién nacido pretérmino, su incidencia después de la exposición al fármaco cerca del nacimiento no fue mayor que en un grupo control no expuesto.

El tratamiento antitérmico de la fiebre materna junto a infección amniótica intraparto se asoció con una mejoría del déficit de bases y del trazado de la frecuencia cardíaca fetal.

La exposición materna al paracetamol durante el embarazo no se asoció con cambios en el IQ o en la capacidad de atención del niño a los 4 años de edad; tampoco se observaron modificaciones en el peso, talla y perímetro cefálico.

Sin embargo, el uso continuado a dosis diarias altas en una madre fue la posible causa de anemia grave en la mujer y de nefropatía en el neonato, lo cual le

condujo a la muerte.

También se reportó que el uso frecuente, definido como la mayoría de los días o cada día, al final del embarazo puede asociarse con un incremento en el riesgo de sibilancias en el recién nacido. Los autores destacaron que el número de gestantes que consumían el fármaco en forma frecuente era muy pequeño y recomendaron que para el uso infrecuente debería seguir siendo el analgésico de elección en este tiempo de la gestación.

La intoxicación por paracetamol en el adulto suele aparecer cuando ingiere, generalmente con el objetivo de autoeliminarse, dosis iguales o superiores a 10 gr. El principal efecto adverso es la necrosis hepática.

En caso de sobredosis, la conjugación del paracetamol con sulfato y/o ácido glucurónico se satura, produciéndose en exceso N-acetilbenzoquinoneína que supera la capacidad de unión e inactivación del glutatión hepático, por lo que se une de forma covalente a las macromoléculas de la células hepáticas, causando su necrosis hística.

Cabe esperar que como el fármaco cruza la placenta alcanzado niveles en la sangre fetal equivalente a los maternos, tenga efectos similares sobre el hígado fetal.

La N-acetilcisteína es el antídoto específico en la intoxicación por paracetamol; se estima que es un precursor del glutatión hepático, que repone los depósitos depleccionados de éste y facilita la conjugación de los metabolitos del paracetamol con el sulfato. El resultado de ambos efectos sería la eliminación del metabolito tóxico del paracetamol (N-acetilbenzoquinoneína).

La N-acetilcisteína es muy eficaz si se administra dentro de las 10-12 horas posteriores a la ingesta de paracetamol, disminuyendo su eficacia según aumenta el intervalo.

Varios estudios epidemiológicos amplios informaron del resultado del embarazo expuesto a una sobredosis de paracetamol. Así, en un estudio realizado en el "Rocky Mountain Poison and Drug Center" desde 1976 a 1985, 113 pacientes informaron de que estaban embarazadas en el momento de ingerir una sobredosis de paracetamol. El seguimiento completo fue posible en 60 casos, en 19 la exposición ocurrió en el 1º trimestre, en 22 durante el 2º y en 19 durante el 3º. En 10 casos se inició el tratamiento con N-acetilcisteína dentro de las 10 primeras horas tras la ingesta del fármaco; 8 tuvieron nacidos normales y 2 interrupciones voluntarias del embarazo (IVE). En 10 el tratamiento se inició entre las 10 y 16 horas tras la ingesta; 5 tuvieron nacidos normales, 2 IVE y 3 abortos espontáneos. De las 4 mujeres que iniciaron el tratamiento entre las 16 y 24 horas tras la ingesta

del fármaco, una madre murió y tuvo un aborto espontáneo, otra tuvo un nacido muerto, otra una IVE y finalmente otra, un nacido vivo. Existe una relación entre el momento en que se inició el tratamiento con N-acetilcisteína y el resultado del embarazo, aumentando la incidencia de abortos espontáneos o de muertes fetales cuando el tratamiento comienza tarde. El estudio concluye recomendando que cuando una mujer embarazada haya estado expuesta a una sobredosis de paracetamol y existan niveles séricos potencialmente tóxicos, el tratamiento con N-acetilcisteína se debe iniciar tan pronto como sea posible.

Otro estudio informó del resultado del embarazo en 115 mujeres que habían estado expuestas a una sobredosis de paracetamol, de las que en 48 fue posible conocer la evolución de la gestación, la exposición ocurrió en todos los trimestres. El resultado más importante de esta serie es que en la mayoría de los embarazos el resultado fue normal; ninguna de las madres murió. Ocurrieron 39 nacidos vivos sin malformaciones, 14 expuestos en el 1º trimestre. 4 recién nacidos, expuestos en el 3º trimestre presentaron problemas neonatales, pero ninguno relacionado con el fármaco. Informaron 2 recién nacidos con malformaciones (espinas bífidas ocultas en un caso y labio leporino con paladar hendido en otro). Sin embargo el periodo de exposición al fármaco ocurrió a las semanas 26 y 28 de gestación por lo que no se puede establecer una relación causa-efecto. Además informaron 2 abortos espontáneos, ambos en el 1º trimestre de la gestación, que ocurrieron 2 semanas después de la sobredosis del fármaco y que pudieron estar relacionados con él. Este informe concluyó afirmando que la sobredosis no es necesariamente una indicación de finalizar el embarazo.

Estos mismos autores, más adelante, informaron de un estudio prospectivo sobre el resultado del embarazo en 300 mujeres que se autoadministraron una sobredosis de paracetamol, bien como preparado único o en combinación con otros fármacos, las exposiciones ocurrieron en todos los trimestres. La conclusión más importante es que la mayoría de los embarazos tuvieron un resultado normal. Alrededor de la mitad de las madres (160, 53%) requirieron tratamiento de la sobredosis, y en 49 utilizaron antídotos específicos (33 acetilcisteína y 16 metionina). El resto fue tratada con medios inespecíficos. Se obtuvieron 219 neonatos sin malformaciones, 69 expuestos en el 1º trimestre. Once nacidos vivos tuvieron malformaciones, aunque en ninguno la exposición ocurrió en el 1º trimestre; un caso ocurrió a la semana 18 y el embarazo se interrumpió voluntariamente a la semana 22 por una hernia diafragmática. En ninguno de los 12 fetos con malformaciones se pudo establecer una relación con la exposición. Siete recién nacidos a término tuvieron problemas

neonatales, no relacionados con la exposición. No se observaron cambios en el peso al nacer, ni entre el momento de la exposición y el momento del parto. Estos autores concluyeron de nuevo afirmando que la sobredosis de paracetamol no es una indicación de finalización del embarazo.

Recomendaciones

El paracetamol se puede utilizar durante el embarazo para el tratamiento del dolor, leve y moderado y como antitérmico. Cuando se utiliza a dosis terapéutica, y durante intervalos cortos de tiempo, la

experiencia clínica con el uso durante el embarazo es amplia, sin que se haya informado de un aumento de malformaciones o de otros efectos adversos sobre el feto.

Cuando, durante la gestación, se produce una sobredosis de paracetamol, el tratamiento con N-acetilcisteína se debe realizar utilizando los criterios habituales, evitando cualquier retraso innecesario.

Bibliografía

- Beaulac-Baillargeon L, Rocheleau S. Paracetamol pharmacokinetics during the first trimester of human pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 1994;46:451-4.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;7-13.
- Char VC, Chandra R, et al. Polyhydramnios and neonatal renal failure a possible association with maternal acetaminophen ingestion. J Pediatr 1975;86:638-9.
- Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;115.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Galinsky RE, Levy G. Absorption and metabolism of acetaminophen shortly before parturition. Drug Intell Clin Pharm, 1984;18:977-9.
- Heinonen OP, Sione D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977:286-95.
- Horowitz RS, Dart RC, Jarvie DR, et al. Placental transfer of N-acetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity. J Toxicol Clin Toxicol 1997;35:447-51.
- Kirshon B, Moise KJ Jr, Wasserstrum N. Effect of acetaminophen on fetal acid-base balance in chorioamnionitis. J Reprod Med 1989;34:955-9.
- Levy G, Garretson LK, Soda DM. Evidence of placental transfer of acetaminophen. Pediatrics 1975;55:895.
- McElhatton PR, Sullivan FM, et al. Paracetamol poisoning in pregnancy: an analysis of the outcomes of cases referred to the Teratology Information Service of the National Poisons Information Service. Hum Exp Toxicol 1990;9:147-53.
- McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN. Paracetamol overdose in pregnancy analysis of the outcomes of 300 cases referred to the Teratology Information Service. Reprod Toxicol 1997;11:85-94.
- Miners JO, Robson RA, Birkett DJ. Paracetamol metabolism in pregnancy. Br J Clin Pharmacol, 1986;22:359-62.
- Rayburn W, Shukla U, et al. Acetaminophen pharmacokinetics: comparison between pregnant and nonpregnant women. Am J Obstet Gynecol 1986;155:1353-6.
- Rumack CM, Guggenheim MA, Rumack BH, et al. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. Obstet Gynecol 1981;58(Suppl):525-6S.
- Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. Thorax 2002;57:958-63.
- Streissguth AP, Treder RP, Barr HM, et al. Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. Teratology 1987;35:211-9.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:84.
- Wang LH, Rudolph AM, Benet LZ. Pharmacokinetic studies of the disposition of acetaminophen in the sheep maternal-placental-fetal unit. J Pharmacol Exp Ther 1986;238:198-205.
- Weigand UW, Chou RC, et al. Assessment of biotransformation during transfer of propoxyphene and acetaminophen across the isolated perfused human placenta. Pediatr Pharmacol 1984;4:145-53.
- Riggs BS, Bronstein AC, Kulig K, et al. Acute acetaminophen overdose during pregnancy. Obstet Gynecol 1989;74:247-53.

Fármaco	PENTAZOCINA				
Grupo farmacológico	Analgésico opioide parcial				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B1	2º trim B1	3º trim B1
Uso prolongado o altas dosis: D			Uso prolongado o altas dosis: 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, alcanzando niveles en sangre del cordón umbilical que oscilan entre el 40 y 70% de los observados simultáneamente en sangre materna.

La industria farmacéutica informó que la administración al animal de experimentación, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni embriotóxicos. Sin embargo, un estudio que utilizó dosis en aumento por vía subcutánea (98 a 570 mg/kg) al hámster durante el pe-

riodo crítico de organogénesis del sistema nervioso central (SNC), informó un aumento significativo de malformaciones como exencefalia, craneosinostosis y otras lesiones del SNC.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratogénos sobre el feto humano; no existen estudios adecuados.

La administración a la madre durante periodos prolongados de tiempo durante la gestación se puede asociar con un síndrome de abstinencia neonatal que puede presentarse en 24 a 48 hs posteriores al nacimiento, con temblores, llanto de tono alto,

hiperirritabilidad marcada, hiperactividad con hipertonia, diaforesis, diarrea, vómitos y postura opistótona.

Por otra parte, la administración durante el parto aumenta la actividad uterina, sin cambios en la frecuencia cardíaca fetal pero se puede asociar con depresión neonatal.

La combinación de tripelennamina y pentazocina ("T's and Blue's") por vía intravenosa es usada por los adictos a las drogas. Durante el embarazo el abuso de esta combinación se asoció con recién nacidos de bajo peso, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino y síndrome de abstinencia neonatal.

Recomendaciones

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

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

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

Se sospecha que el fármaco puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato, por su asociación con depresión neonatal, síndrome de abstinencia neonatal y cambios en el estado neuroconductual del neonato, cuando se utiliza durante periodos prolongados de tiempo o a dosis altas.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Pentazocine. Section 28.08.12. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;1237. • Beckett AH, Taylor JF. Blood concentrations of pethidine and pentazocine in mother and infant at time of birth. J Pharm Pharmacol 1967;19(Suppl):50s-2s. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1262-4. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;113. • Dunn DW, Reynolds J. Neonatal withdrawal symptoms associated with "T's and Blue's" (pentazocine and tripeleennamine). Am J Dis Child 1982;136:644-5. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Filler WW, Filler NW. Effect of a potent non-narcotic analgesic agent (pentazocine) on uterine contractility and fetal heart rate. Obstet Gynecol 1966;28:224-32. • Kopelman AE. Fetal addiction to pentazocine. Pediatrics 1975;55:888-9. • Preis O, Choi SJ, Rudolph N. Pentazocine withdrawal syndrome in the newborn infant. Am J Obstet Gynecol 1977;127:205-6. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;225. • Reeds TO. Withdrawal symptoms in a neonate associated with maternal pentazocine abuse. J Pediatr 1975;87:324. • Refstad SO, Lindbaek E. Ventilatory depression of the newborn of women receiving pethidine or pentazocine. Br J Anaesth 1980;52:265-70.

Fármaco	SUCCINILCOLINA, <i>cloruro de</i>					
Sinónimos	Cloruro de suxametonio					
Grupo farmacológico	Bloqueantes neuromusculares					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; los bloqueantes neuromusculares como el fármaco cruzan la placenta humana.

No se informó que la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos sobre el feto.

No se dispone de información suficiente sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos o bien otros efectos fetales adversos;

no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 26 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre, no se observaron relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición al mismo.

Cuando el fármaco se administra en el curso de una cesárea, no se documentaron efectos adversos sobre el neonato. Sin embargo, como cruza la placenta se debe considerar la posibilidad de depresión neonatal (apnea, flacidez, etc.) cuando se administra un

bloqueante neuromuscular a la madre.

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.

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

La concentración de pseudocolinesterasa disminuye durante el embarazo y el postparto, por lo que la susceptibilidad al fármaco cabe esperar que sea mayor.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Skeletal Muscle Relaxants. Section 12:20. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:770-2. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1496-9. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;358-60. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006.

Fármaco	TRAMADOL, <i>hidrocloruro de</i>				
Grupo farmacológico	Analgésico opioide				
FDA			CERP (*)		
1° trim C	2° trim C	3° trim C	1° trim s/d	2° trim s/d	3° trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana por su bajo peso molecular. Luego de la administración de 100 mg durante el trabajo de parto en 40 gestantes, se observó que la relación media cordón umbilical y suero materno fue de 0,83.

La administración por vía subcutánea a ratones a dosis superiores a 120 mg/kg y en ratas a dosis superiores a 60 mg/kg, no demostraron efectos teratogénicos.

Otros estudios informaron que la administración por vía oral a ratas, ratones y conejos a dosis 3 a 15 veces superiores a la recomendadas en el ser humano, tóxicas para la madre, demostraron efectos embriotóxicos consistentes en la disminución del peso fetal, osificación fetal y aumento de colas supernumerarias. Sin embargo, cuando las dosis no fueron tóxicas, tampoco lo fueron para las crías.

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

Numerosos trabajos compararon el uso del fármaco con la meperidina o la morfina durante el trabajo de parto. En cinco de ellos, la exposición se asoció a una menor tasa de depresión respiratoria que la

meperidina, pero no informaron diferencias en 2, al compararlos tanto con la meperidina como la morfina. En uno de éstos también reportaron que hallaron diferencias con la respuesta materna, en los efectos adversos o las condiciones del recién nacido cuando comparaban la exposición a los fármacos citados.

Un reporte de caso clínico informó de la exposición al fármaco en una mujer durante 4 años a dosis de 300 mg/día, cuyo recién nacido presentó un síndrome de abstinencia entre las 24 y 48 horas de nacido, consistente en temblores, taquipnea, taquicardia, hipertonia muscular, tetania y convulsiones. El mismo fue tratado con diazepam y fenobarbital durante 13 días hasta obtener la resolución definitiva de la sintomatología. Los autores sospecharon que la vida media de eliminación del fármaco de 36 horas podría ser el causante del mismo.

Recomendaciones

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

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

superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- Bitsch M, Emmrich J, Hary J, et al. Obstetrical analgesia with tramadol. *Fortschr Med* 1980;98:632-4.
- Bredow V. Use of tramadol versus pethidine versus denaverine suppositories in labor--a contribution to noninvasive therapy of labor pain. *Zentralbl Gynakol* 1992;114:551-4.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1601-3.
- E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993;46:313-40.
- Lewis KS, Han NH. Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:643-52.
- Meyer FP, Rimasch H, et al. Tramadol withdrawal in a neonate. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:159-60.
- Suvonnakote T, Thitadilok W, Atisook R. Pain relief during labour. *J Med Assoc Thai* 1986;69:575-80.
- Viegas OA, Khaw B, Ratnam SS. Tramadol in labour pain in primiparous patients. A prospective comparative clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;49:131-5.

Fármaco		ASTEMIZOL			
Grupo farmacológico		Antihistamínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 a ratas y conejos a 200 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratógenos, aunque se observaron efectos embriotóxicos y toxicidad materna a dosis 100 veces superiores.

Un estudio prospectivo de casos y controles que incluyó 114 mujeres expuestas al fármaco a dosis media de 10 mg/día durante el 1º trimestre o por largos periodos y un número similar de gestantes no expuestas, con seguimiento hasta 6 meses después del nacimiento; informaron 2 malformaciones congénitas mayores en el grupo de expuestos (1,9%), 1 hipospadia y 1 espina bífida oculta, en tanto que en el grupo de no expuestos, 1 comunicación interventricular y 1 miopatía ocular, por lo que no hallaron diferencias significativas. Tampoco lo hicieron cuan-

do analizaron otras variables de efectos adversos no teratogénicos como ganancia de peso materna, vía del parto, edad gestacional al nacimiento, número de nacidos vivos, abortos espontáneos, interrupciones voluntarias del embarazo o muertes fetales.

Sin embargo, el número de exposiciones es pequeño para obtener conclusiones válidas pero un metaanálisis lo considera relativamente seguro durante el embarazo.

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.

Como los estudios en mujeres embarazadas son insuficientes, 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;113-5. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Product information. Hismanal (R). Physicians' Desk Reference. Montvale: NJ. Medical Economics Data, 1993;1165. • Pastuszak A, Schick B, D'Alimonte D, et al. The safety of astemizole in pregnancy. J Allergy Clin Immunol 1996;98:748-50. • Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. Am J Perinatol 1997;14:119-24.

Fármaco		AZATADINA, maleato de			
Grupo farmacológico		Antihistamínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	BI	BI	BI

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el humano, no tiene efectos fetales adversos teratogénos o no teratogénos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 127 fueron expuestos durante el 1º trimestre; observaron 6 (4,7%) malformaciones mayores de 5 esperados, incluyendo 1 labio leporino de ninguno esperado y 1 defecto de reducción de miembros de ninguno esperado. No hallaron malformaciones cardiovasculares, espina bífida, polidactilia o hipos-

padias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

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 limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Azatadine maleate. Section 4.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:6.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;135-6.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		BROMFENIRAMINA, maleato de			
Grupo farmacológico		Anitihistamínico			
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si el fármaco cruza la placenta humana. La administración a ratas a 16 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano, no tiene efectos fetales teratogénos.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos teratogénos, con la excepción del Estudio Colaborativo Perinatal, que incluyó datos de 50.282 gestaciones y sus recién nacidos; durante el 1º trimestre fueron reportados 65 casos, 10 de ellos con

anomalías congénitas, sugiriendo que puede existir una relación entre el fármaco y los defectos congénitos fetales. Sin embargo cuando se analizaron 412 exposiciones en cualquier trimestre de la gestación, no hallaron tal asociación.

No se localizaron informes sobre la existencia de efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Los estudios en animales 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 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.

RBibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Brompheniramine maleate and Dexbrompheniramine maleate. Section 4.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:7. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;180. • 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;323. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;33.

Fármaco	BROMODIFENHIDRAMINA, <i>hidrocloruro de</i>				
Sinónimos	Hidrocloruro de bromazina				
Grupo farmacológico	Antihistamínico				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

No se informó que la administración al animal de experimentación tenga efectos teratógenos, u otros efectos adversos.

No se localizaron informes sobre la existencia de efectos adversos fetales teratógenos o bien otros

efectos adversos, 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 mujeres embarazadas 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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;179. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	BUCLIZINA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico	Antihistamínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos sin embargo, la información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos o bien otros efectos adversos es muy limitada; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 44 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a este fármaco. Además evaluaron 62

exposiciones en cualquier momento de la gestación, sugiriendo una posible asociación debido a 3 niños con malformaciones, pero estos datos necesitan ser confirmados con un mayor número de exposiciones.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos teratogénos sobre el feto y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea clara-

mente 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

• AHFS Drug Information 93. Monographs for buclizine hydrochloride. American Society of Hospital Pharmacists. Bethesda. 1993;1818-9. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;181. • 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;323-4. • King CT, Howell J. Teratogenic effect of buclizine and hydroxyzine in the rat and chlorcyclizine in the mouse. Am J Obstet Gynecol 1966;95:109-11.

Fármaco		CARBINOXAMINA, maleato de					
Grupo farmacológico		Antihistamínico					
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 durante el embarazo, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se informó si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos efectos fetales adversos.

No se localizaron informes sobre la existencia de efectos fetales teratogénos o no teratogénos, 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; como no existen estudios disponibles 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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;229. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Schaefer Ch, Spielmann H, Mitarbeit von Vetter K. Arzneiverordnung in schwangerschaft und stillzeit. München: Urban & Fischer Verlag, 2001.

Fármaco		CETIRIZINA, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Antihistamínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Es un metabolito de la hidroxicina. No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni en el feto; se desconoce si cruza la placenta humana, sin embargo por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratones a 40 veces superiores la dosis máxima diaria recomendada en el ser humano basada en la superficie corporal (DMDRHSC), a ratas a 180 veces la DMDRHSC y a conejos a 220 veces la DMDRHSC no reveló efectos teratogénicos.

Un estudio prospectivo de casos y controles analizó la exposición a 120 gestantes (2 gemelares) de las cuales 39 habían recibido el fármaco (37 en el 1º trimestre) y 81 hidroxicina (53 en el 1º trimestre), comparándolo con otras 110 gestantes. Se produjeron 14 abortos espontáneos, 6 en el grupo del fármaco, 3 en el grupo hidroxicina y 5 en los controles; en tanto que 11 fueron interrupciones voluntarias del embarazo (IVE). Se reportaron 2 malformaciones menores en el primer grupo, riñón ectópico y falta de descenso testicular, pero no evidenciaron malformaciones mayores. En el segundo grupo 4 malformaciones menores, hidrocele, hernia inguinal, hipotiroidismo – madre expuesta también al propiltiouracilo – y estrabismo y 2 malformaciones mayores, comunicación interventricular y defecto cardíaco complejo también expuesto a carbamazepina; finalmente en el grupo control 5 malformaciones menores, luxación congénita de cadera, deficiencia de la hormona del crecimiento, frenillo lingual corto, y otros no especificados. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición al fármaco y anomalías congénitas.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;273-4. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;159. • Einarson A, Bailey B, Jung G, et al. Prospective controlled study of hydroxyzine and ceterizine in pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;78:183-6. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Schatz M, Petitti D. Antihistamines and pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;78:157-9. • Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105:882-9.

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 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. La ceterizina fue expuesta en 20 gestaciones, 4 finalizaron en abortos espontáneos, 1 IVE y 16 recién nacidos normales (1 gemelar).

Otra revisión comparó el uso de varios antihistamínicos de 1º y 2º generación durante la gestación y su relación con malformaciones congénitas, basados en un estudio anterior, calcularon que el RR para el fármaco de 1,2 (IC 95% 0,1-11,7).

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.

Fármaco		CICLIZINA			
Grupo farmacológico		Antihistamínico, antiemético			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos, en tanto que los estudios disponibles sugieren que no tiene efectos teratogénos en el ser humano.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 5.401 casos de exposición a antihistamínicos y 15 a la ciclizina durante el 1º trimestre de la gestación; aunque el número de observaciones es pequeño, los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a este grupo de fármacos.

Un estudio prospectivo de 11.481 embarazos que incluyó 111 exposiciones durante el 1º trimestre de la gestación, no observó un aumento de la incidencia de malformaciones congénitas ni de mortalidad perineal.

El "Food and Drug Administration's OTC Laxative Panel" determinó que el fármaco no es teratogénico.

Otros investigadores analizaron la asociación entre

antihistamínicos y malformaciones congénitas como el labio leporino y/o paladar hendido, concluyendo que no hay relación entre ambos durante su uso en el embarazo.

La información si la administración del fármaco a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos es muy limitada.

Recomendaciones

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

Los escasos 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.

Bibliografía

- AHFS Drug Information 93. Monographs for cyclizine hydrochloride. American Society of Hospital Pharmacists. Bethesda. 1993;1819-20.
- Anonymous. Meclizine; cyclizine not teratogenic. Pink Sheets. FDC Rep 1974;T&G-2.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;395-6.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;159.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heionen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977;323.
- Milkovich L, Van den Berg BJ. An evaluation of the teratogenicity of certain antinauseant drugs. Am J Obstet Gynecol 1976;125:244-8.
- Saxen I. Cleft palate and maternal diphenhydramine intake. Lancet 1974;1:407-8.

Fármaco		CIPROHEPTADINA, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Antihistamínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim A	2º trim A	3º trim A

(*) 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.

La administración ratas, ratones o conejos por vía oral o subcutánea a 32 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano respectivamente, no demostró efectos teratogénicos y no teratogénicos.

En tanto su administración de acuerdo a la especie, dosis y vía puede tener retraso en la osificación del esqueleto, hidronefrosis, toxicidad hepática y cerebral así como aumento en la mortalidad en fetos de ratas cuando se administraron 2-50 mg/kg/día por vía intraperitoneal en el periodo de organogénesis.

No se localizaron informes sobre la existencia de efectos adversos fetales teratogénos o de otro tipo, asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 285 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 12 (4,2%) nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 12 esperados, incluyendo (encontradas/esperadas) 2/3 malformaciones cardiovasculares, 2/0,6 labio leporino y 2/0,7 hipospadias. No se observaron otras anomalías en 3 categorías como espina bífida, defectos de reducción de miembros o polidactilia. Sólo para el labio leporino y las hipospadias podría esperarse una asociación entre malformaciones congénitas y la exposición al fármaco; sin embargo otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el

azar, pueden haber influido en los datos.

Un informe describe dos embarazos en una paciente con síndrome de Cushing; en la primera gestación la mujer quedó embarazada durante el tratamiento, manteniendo éste durante todo el embarazo; el cuadro clínico remitió y tuvo un nacido aparentemente normal, que falleció a los 4 meses de edad por gastroenteritis. Un embarazo posterior, en que se suprimió el tratamiento a los tres meses de gestación, se complicó con hipertensión, aunque aparentemente no se manifestó el síndrome de Cushing, finalizando con el nacimiento de un niño aparentemente normal.

Otro informe comunicó el caso de una paciente con síndrome de Cushing tratada con el fármaco durante dos años, que tras interrumpirlo quedó embarazada y tuvo un nacido sano.

Como el fármaco previene el aborto inducido por la serotonina en ratas, se utilizó como antiserotoninico, para prevenir el aborto habitual en pacientes con aumento en la secreción de serotonina, sin que se hayan observado efectos adversos sobre el feto.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido claramente establecida; algunos estudios en el animal de experimentación mostraron un efecto teratogénico que no fue confirmado en otros estudios.

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.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Cyproheptadine hydrochloride. Section 4.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:15.
- Berkowitz RL, Coustan DR, Mochizuku TK, eds. Manual de Farmacología en el embarazo. Barcelona: Salvat Ed, 1988:115.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:408-9.
- de la Fuente M, Alia M. The teratogenicity of cyproheptadine in two generations of Wistar rats. Arch Int Pharmacodyn Ther 1982;257:168-76.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Kasperlik-Zaluska A, Migdalaska B, Hartwing W, et al. Two pregnancies in a woman with Cushing's syndrome treated with cyproheptadine. Br J Obstet Gynaecol 1980;87:1171-3.
- Khir AS, How J, Bewsher PD. Successful pregnancy after cyproheptadine treatment for Cushing's disease. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1982;13:343-7.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:68.
- Sadvovsky E, Pfeifer Y, Ploshuk WZ, et al. A trial of cyproheptadine in habitual abortion. Isr J Med Sci 1972;8:623-5.
- Rodríguez Gonzalez MD, Lima Pérez MT, Sanabria Negrin JG. The effect of cyproheptadine chlorhydrate on rat embryonic development. Teratog Carcinog Mutagen 1983; 3:439-46.

Fármaco		CLEMASTINA , fumarato de					
Grupo farmacológico		Antihistamínico					
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 en la mujer durante el embarazo, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis 312 y 188 veces superiores a las recomendadas en el ser humano respectivamente, no tiene efectos fetales teratogénos o efectos fetales adversos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.617 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 71 (4,4%) malformaciones mayores fueron halladas de 68 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 13/16 malformaciones cardiovasculares, 3/3 labio leporino, 3/1 espina bífida, 4/5 polidactilia, 4/4 hipospadias y 5/1,9 defectos de reducción de miembros. Sólo éste último podría presentar asociación alguna entre la exposición al fármaco y defectos congénitos, sin embargo otros

factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pueden haber influido en los datos.

Otro estudio analizó el uso de antihistamínicos en gestaciones tempranas para el tratamiento de la emésis gravídica (n=12.394) o en la alergia (n=5.041), de los cuales 1.230 mujeres fueron expuestas al fármaco, no hallaron aumento de efectos teratogénicos.

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.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Clemastine fumarate. Section 4.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;14.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;341-2.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;157.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Kallen B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. J Fetal Neonatal Med 2002;11:146-52.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;72.

Fármaco	CLORFENAMINA, <i>maleato de</i>					
Sinónimos	Maleato de clorfeniramina					
Grupo farmacológico	Antihistamínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim A	2º trim A	3º trim A	

(*) 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.

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el humano, no tiene efectos teratogénos, ni otros efectos adversos.

No se localizaron informes sobre la existencia de efectos adversos fetales teratogénos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

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

61 fueron expuestos durante el 1º trimestre, muchos de los cuales estaban asociados a combinación con descongestivos; informaron 2 (3,3%) malformaciones congénitas mayores de 3 esperadas, incluyendo 1 polidactilia de ninguna esperada. No observaron anomalías en otras 5 categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, hipospadias o defectos de reducción de miembros. Los datos no apoyan una asociación entre la exposición al fármaco y defectos congénitos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 1.070 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 3.931 en cualquier etapa de la gestación. No observaron relación

alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de fármacos en ambos grupos. En otro estudio que analizó la exposición durante el embarazo a diversos antihistamínicos, el fármaco fue

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

el 6º más utilizado, no halló diferencias significativas con malformaciones congénitas comparándolo con el grupo control.

de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

El fármaco fue utilizado en un gran número de mujeres durante el embarazo y no informaron algún efecto peligroso para el curso de la gestación, ni para la salud del feto o del neonato.

Bibliografía

• 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;290-1. • 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;323. • Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. Br Med J 1971;1:523-7.

Fármaco	DES LORATADINA					
Sinónimos	Descarboetoxiloratadina					
Grupo farmacológico	Antihistamínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Principal metabolito activo de la loratadina, antihistamínico no sedante (ver loratadina).

Recomendaciones

Ver loratadina.

Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:549.

Fármaco	DEXBROMFENIRAMINA, <i>maleato de</i>					
Grupo farmacológico	Antihistaminico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI	

(*) 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 al animal de experimentación a

dosis superiores a las recomendadas en el humano, no tiene efectos teratogénos o no teratogénos. No se localizaron informes sobre la existencia de

efectos adversos fetales teratogénos o de otros efectos adversos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

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

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Brompheniramine maleate and Dexbrompheniramine maleate. Section 4.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;7. • 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;444. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Mortimer EA. Drug toxicity from breast milk? Pediatrics 1977;60:780. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;543-4.

Fármaco		DEXCLORFENIRAMINA, maleato de			
Grupo farmacológico		Antihistamínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim A	2º trim A	3º trim A

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración al animal de experimentación no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

No se localizaron informes sobre la existencia de efectos adversos fetales teratogénos asociados con la utilización del fármaco en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 14 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; no se observaron relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de fármacos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.080 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 50 (4,6%) presentaron defectos congénitos mayores al nacer de 43 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 10/11 mal-

formaciones cardiovasculares, 2/2 labio leporino, 0/0,5 espina bífida, 3/3 polidactilia, 0/2 defectos de reducción de miembros y 4/3 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

No se localizó informes sobre la existencia de efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la utilización del fármaco en la mujer embarazada.

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 limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;444. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;158. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinoonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977;323. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;547-8.

Fármaco		DIFENHIDRAMINA			
Grupo farmacológico		Antihistamínico			
FDA		CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	BI	BI	BI

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo; cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a 5 veces superiores a las dosis recomendadas en el humano, no tiene efectos adversos fetales teratogénos o no teratogénos.

En el conejo, la combinación difenhidramina y temazepam se asocia con aumento del riesgo de muerte fetal. En el modelo experimental causa un 81% de muertes perinatales; sin embargo, la administración de los fármacos por separado no aumenta el riesgo.

Sólo un informe, no confirmado por otros estudios, sugirió la existencia de efectos teratogénos asociados con la administración a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados. Se trata de un estudio de casos y controles que indicó una asociación entre la exposición durante el 1º trimestre y la existencia de labio y/o paladar hendido en el nacido. En 20 de los 599 casos nacidos con la anomalía y en 6 de los 590 controles, nacidos sin la anomalía hubo exposición al fármaco.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 595 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 2.948 en cualquier etapa de la gestación. En ambos grupos no se evidenció aumento de la incidencia de malformaciones congénitas mayores como menores relacionados con el uso del fármaco. Sin embargo, varias malformaciones individuales fueron descritas pero necesitan ser confirmadas por otros estudios a fin de determinar la posibilidad del riesgo, entre ellas destacan 3 casos de hipospadias, 5 de otras malformaciones genitourinarias, 3 defectos en los ojos y oídos, 3 síndromes además del síndrome de Down, 13 hernias inguinales, 5 pie equino-varo, 5 defectos septales ventriculares y 3 malformaciones diafragmáticas.

Otro estudio informó de 270 mujeres expuestas durante el 1º trimestre de la gestación de un total de 6.509 mujeres; no se observó aumento en la incidencia de malformaciones congénitas.

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

1.461 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 80 (5,5%) malformaciones mayores fueron descritas de 62 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 14/14 malformaciones cardiovasculares, 3/2 labio leporino, 0/1 espina bífida, 9/4 polidactilia, 1/2 defectos de reducción de miembros y 3/4 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas salvo para las hipospadias, pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieran haber influido en los datos.

En otro estudio, se administró 50 mg por vía intravenosa a 15 mujeres en trabajo de parto para evaluar los efectos oxitócicos del fármaco durante el parto, revelando que el fármaco aumenta la actividad uterina pero sin que se observen hiperestimulación uterina o distress fetal. Sin embargo no se debe utilizar con este objetivo por las probables complicaciones potenciales.

Existen informes clínicos indicando que pueden tener efectos adversos fetales no teratogénos. Un caso clínico sugiere la interacción entre difenhidramina y temazepam, puede causar la muerte fetal. La madre tomó 50 mg de difenhidramina y 90 minutos después 30 mg de temazepam para conciliar el sueño; tres horas más tarde observó la aparición de movimientos fetales muy violentos durante unos minutos que cesaron después. A las 4 horas nació un feto muerto sin anomalías.

Se describió el caso de un neonato cuya madre había tomado 150 mg/día durante el embarazo, que presentó un síndrome de abstinencia al 5º día de vida con temblor generalizado y diarrea, respondiendo al tratamiento con fenobarbital.

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.

El fármaco no se recomienda para el tratamiento de los síntomas alérgicos causados por la liberación de histamina, como rinitis, urticaria y prurito durante el embarazo.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Diphenhydramine hydrochloride and Bromodiphenhydramine hydrochloride. Section 4.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:17. • Aseleton P, Jick H, Milunsky A, et al. First-trimester drug use and congenital disorders. Obstet Gynecol 1985;65:451-5. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;493-5. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hara GS, Carter RP, Krantz KE. Dramamine in labor: potential boon or a possible bomb? J Kans Med Soc 1980;81:134-9,155. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:323. • Kargas GA, Kargas SA, Bruyere HJ, et al. Perinatal mortality due to interaction of diphenhydramine and temazepam. N Engl J Med 1985;313:1417. • Parkin DE. Probable Benadryl withdrawal manifestations in a newborn infant. J Pediatr 1974;85:580. • Saxon I. Cleft palate and maternal diphenhydramine intake. Lancet 1974;1:407-8. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:549-50.

Fármaco		DIMENHIDRINATO			
Grupo farmacológico		Antihistamínico, antiemético			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	BI	BI	BI

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si 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 teratógenos.

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

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 319 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 697 en cualquier etapa de la gestación. En ambos grupos no se evidenciaron relación entre el uso del fármaco y malformaciones mayores o menores. De todos modos un leve indicio de malformaciones genitourinarias (5 casos) y hernia inguinal (8 casos)

fueron reportados, pero necesitan de confirmación por medio de otros estudios.

La administración por vía intravenosa tiene efectos oxitócicos y puede causar hiperestimulación uterina con riesgo de asfixia fetal, por lo que no se recomienda su uso con este objetivo.

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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;488-9. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Gross S, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 1989;160:906-9. • Hara GS, Carter RP, Krantz KE. Dramamine in labor: potential boon or a possible bomb? J Kans Med Soc 1980;81:134-6,155. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:297. • Shephard B, Cruz A, Spellacy W. The acute effects of Dramamine on uterine contractility during labor. J Reprod Med 1976;16:27-8. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:550. • Watt LO. Oxytocic effects of dimenhydrinate in obstetrics. Can Med Assoc J 1961;84:533-4.

Fármaco		DOXILAMINA			
Grupo farmacológico		Antihistamínico			
FDA		CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
A	A	A	A	A	A

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La mayoría de los estudios indican que la administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos fetales adversos.

En primates la administración de doxilamina más piridoxina durante todo el período de organogénesis, a 10-20 veces superiores a la dosis máxima utilizada en el ser humano, parece causar un aumento de defectos del tabique interventricular. 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.

Entre los fármacos disponibles para el tratamiento de las náuseas y vómitos durante el embarazo, la asociación doxilamina y piridoxina es la más utilizada. Sin embargo, se discutió su potencial efecto teratogénico y hasta la actualidad los estudios epidemiológicos no demostraron una asociación firme entre la exposición fetal al fármaco y la incidencia total de malformaciones congénitas en el recién nacido.

Se sugirió que existe asociación entre la exposición al fármaco y ciertas anomalías congénitas como malformaciones gastrointestinales, atresia esofágica, atresia intestinal, labio leporino y/o paladar hendido, anomalías de las extremidades, anomalías pulmonares, anomalías cardíacas y hernia diafragmática.

Estos estudios se basaron en su mayoría en casos clínicos aislados, o no proporcionan pruebas evidentes de relación entre la exposición y las malformaciones. Además, otros estudios no demuestran un aumento en la incidencia de alguna de las anomalías citadas.

Un hecho que merece ser considerado es que los defectos congénitos observados son diferentes en cada informe y si el fármaco fuera teratogénico, cabría esperar la repetición de la misma anomalía en cada estudio, hecho que no se observó.

Una asociación más firme puede existir entre la exposición a la doxilamina-piridoxina y estenosis pilórica del recién nacido. Un estudio de 1.427 madres de nacidos vivos y muertos con malformaciones congénitas y 3.001 madres de nacidos aparentemente sanos como grupo control, investigó el consumo del fármaco durante el 1º trimestre de la gestación. Las madres

de nacidos con malformaciones congénitas tuvieron un aumento no significativo del consumo del fármaco, OR 1,40 (IC 95% 0,96-2,05). Por otro lado, se observó una asociación significativa entre la incidencia de estenosis pilórica en el nacido y la exposición al fármaco, OR 4,33 (IC 95% 75-10,75). Excepto por una posible asociación con anomalías valvulares cardíacas, OR 2,99 (IC 95% 1,02-8,74), no se pudo demostrar un aumento del riesgo para otras malformaciones.

Otro estudio de prevalencia de malformaciones congénitas en 6.509 embarazos sugirió una posible asociación entre la exposición durante el 1º trimestre y la estenosis pilórica en el nacido, RR 2,5 (IC 95% 1,2-5,2); no se observó relación entre la exposición al fármaco y la incidencia total de malformaciones congénitas o de otras anomalías específicas.

Sin embargo, un estudio de casos y controles realizado sobre 325 nacidos con estenosis pilórica y 724 nacidos con otras malformaciones originadas en cualquier momento de la gestación, investigando la exposición prenatal al fármaco, informó que no aumenta el riesgo de estenosis pilórica, RR 0,9 (IC 95% 0,6-1,2).

La FDA, tras evaluar los datos disponibles, indicó que es poco probable que el fármaco sea teratogénico y agente causal de la estenosis pilórica aunque la posibilidad de un débil efecto teratogénico no puede ser descartada.

Una revisión de la literatura indicó ausencia de relación entre la exposición al fármaco y alteraciones en el peso al nacer, longitud, perímetro cefálico, edad gestacional y otros efectos adversos sobre el feto.

En consecuencia, la información disponible apoya la seguridad relativa de la doxilamina, en relación con la incidencia de malformaciones fetales o de otros efectos adversos, pero no se puede afirmar que no existe ningún riesgo. En realidad, este hecho no se puede demostrar.

No se localizó informes sobre la existencia de efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la utilización del fármaco en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

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

La experiencia clínica con el uso durante el embarazo es amplia, sin que se haya comunicado un aumento

de efectos adversos fetales.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Doxylamine succinate. Section 4.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:20. • Aseltin P, Jick H, Milunsky A, et al. First-trimester drug use and congenital disorders. Obstet Gynecol 1985;65:451-5. • Bendectin and pyloric stenosis. FDA Drug Bull 1983;13:14-15. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;519-26. • Bracken MB, Berg A. Bendectin (Debendox) and congenital diaphragmatic hernia. Lancet 1983;1:586. • Cordero JF, Oakley GP, Greenberg F, et al. Is Bendectin a teratogen? JAMA 1981;245:2307-10. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;157. • Eskenazi B, Bracken MB. Bendectin (Debendox) as a risk factor for pyloric stenosis. Am J Obstet Gynecol 1982; 144:919-24. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Golding J, Vivian S, Baldwin JA. Maternal anti-nauseants and clefts of lip and palate. Human Toxicol 1983;2:63-73. • Grodofsky MP, Wilmott RW. Possible association of use of Bendectin during early pregnancy and congenital lung hypoplasia. N Engl J Med 1984;311:732. • Holmes LB. Teratogen update: bendectin. Teratology 1983;27:277-81. • Jick H, Holmes LB, Hunter JR, et al. First trimester drug use and congenital disorders. JAMA 1981;246:343. • MacMahon B. More on Bendectin. JAMA 1981;246:371. • Mitchell AA, Rosenberg L, Shapiro S, et al. Birth defects related to Bendectin use in pregnancy. I. Oral clefts and cardiac defects. JAMA 1981;245:2311-4. • Mitchell AA, Schwingl A, Rosenberg L, et al. Birth defects in relation to Bendectin use in pregnancy. II. Pyloric stenosis. Am J Obstet Gynecol 1983;147:737-42. • Shapiro S, Heinonen OP, Siskind V, et al. Antenatal exposure to doxylamine succinate and dicyclomine hydrochloride (Bendectin) in relation to congenital malformations, perinatal mortality, birth weight, and intelligence quotient score. Am J Obstet Gynecol 1977;128:480-5. • Soverchia G, Perri PF. Two cases of malformations of a limb in infants of mothers treated with an antiemetic in a very early phase of pregnancy. Pediatr Med Chir. 1981;3:97-9. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:551. • Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. N Engl J Med 1985;313:347-52.

Fármaco		EPINASTINA, hidrocloreuro de			
Grupo farmacológico		Antihistamínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:551.

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer emba-

razada 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 dosis 3 veces superiores en el ser humano (DH) produce disminución del número de implantaciones, aumento de pérdidas post-implantación y disminución tanto del peso como de la supervivencia de la cría. Sin embargo cuando se administran a 4 y a 47 veces superiores la DH a ratas y conejos respectivamente, no produce efectos teratogénicos.

No se informó que la administración a la mujer embarazada se asocie con efectos teratogénos o efectos fetales adversos.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;639-40.

Fármaco	HIDROXIZINA					
Grupo farmacológico	Antihistamínico					
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.

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

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

En 100 gestantes se utilizó 50 mg/día por vía oral para el tratamiento de náuseas y vómitos, sin que se observasen diferencias en la incidencia de anomalías en comparación con un grupo control.

De 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 50 existió exposición durante el 1º trimestre de la gestación y 187 en cualquier etapa de la gestación, en 5 casos observaron malformaciones, hecho que sugiere una posible asociación entre el fármaco y las anomalías fetales.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 828 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 48 (5,8%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 42 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 9/8 malformaciones cardiovasculares, 3/1 labio leporino, 1/0,4 espina bífida, 0/2 polidactilia, 2/1 defectos de reducción de miembros y 0/2 hipospadias. Los datos sólo sugieren una asociación entre la exposición y el pala-

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.

dar hendido, pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Un estudio prospectivo de casos y controles analizó la exposición a 120 gestantes (2 gemelares) de las cuales 81 recibieron el fármaco (53 en el 1º trimestre) y 39 cetirizina (37 en el 1º trimestre), comparándolo con otras 110 gestantes. Se produjeron 14 abortos espontáneos, 3 en el grupo del fármaco, 6 en el grupo de la cetirizina y 5 en los controles; en tanto que 11 fueron interrupciones voluntarias del embarazo. No hallaron diferencias significativas entre los grupos cuando analizaron las variables de peso al nacer, edad gestacional, tasa de cesáreas o distress neonatal. En el grupo del fármaco se reportaron 2 malformaciones mayores, comunicación interventricular y defecto cardíaco complejo, éste último también expuesto a carbamacepina; y un tercer niño expuesto luego del periodo de organogénesis, presentó también comunicación interventricular. Además 4 malformaciones menores, hidrocele, hernia inguinal, hipotiroidismo – madre expuesta también al propiltiouracilo – y estrabismo. En el grupo de la cetirizina reportaron 2 malformaciones menores, riñón ectópico y falta de descenso testicular y no evidenciaron malformaciones mayores. En tanto en el grupo control, ninguna malformación mayor y 5 malformaciones menores, luxación congénita de cadera, deficiencia de la hormona del crecimiento, frenillo lingual corto, y otros no especificados. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición al fármaco y anomalías congénitas.

El fármaco se utilizó durante el parto con el objetivo de aliviar la ansiedad, sin que se hayan observado efectos adversos.

La exposición fetal se puede asociar con un síndrome de abstinencia neonatal según el reporte de una gestación en que la madre consumió 600 mg/día durante toda la gestación por un cuadro de eczema severa y asma. El recién nacido a los 15 minutos del nacimiento presentó llanto estridente, nerviosismo acompañado de movimientos clónicos de los miembros superiores, irritabilidad y mala alimentación. El mismo persistió durante 4 semanas y finalizó a las 2 semanas de administrar fenobarbital y metescopolamina.

Bibliografía

• Amato G, Corsini D, Pelliccia E. Personal experience with a combination of Althesin and Atarax in caesarean section. Minerva Anestesiol 1980;46:671-4. • American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Hydroxyzine. Section 28:24.92. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1445-7. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:794-7. • Einarson A, Bailey B, Jung G, et al. Prospective controlled study of hydroxyzine and ceterizine in pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;78:183-6. • Erez S, Schiffrin BS, Dirim O. Double-blind evaluation of hydroxyzine as an antiemetic in pregnancy. J Reprod Med 1971;7:57-9. • 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. • King CT, Howell J. Teratogenic effect of buclizine and hydroxyzine in the rat and chlorcyclizine in the mouse. Am J Obstet Gynecol 1966;95:109-11. • Posner HS, Darr A. Fetal edema from benzhydrylpiperazines as a possible cause of oral-facial malformations in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1970;17:67-75. • Prenner BM. Neonatal withdrawal syndrome associated with hydroxyzine hydrochloride. Am J Dis Child 1977;131:529-30. • Walker BE, Patterson A. Induction of cleft palate in mice by tranquilizers and barbiturates. Teratology 1974;10:159-63.

Fármaco		KETOTIFENO, <i>fumarato de</i>			
Grupo farmacológico		Antihistamínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;109.

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.

Recomendaciones

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas y conejos a dosis 75 y 150 veces superiores a las recomendadas en el ser humano basados en la superficie corporal respectivamente, no evidenciaron efectos teratogénicos ni efectos adversos no teratogénicos.

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 1º 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, pero no todos ellos fueron examinados. El fármaco fue prescripto en 18 gestaciones, informando de 16 niños vivos y aparentemente sanos y 2 interrupciones voluntarias del embarazo.

Un análisis de los datos obtenidos por el "Swedish Medical Birth" entre 1994 y 2001 reveló 15 casos de hipospadias entre una cohorte de 2.780 recién nacidos expuestos al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación. Los autores destacaron que el riesgo individual de tener un niño con hipospadias era menor del 1% y el riesgo atribuible a la población era bajo.

Un estudio de los mismos autores dando continuidad al anterior, utilizando datos de los años 2001 a 2004, informó resultados similares, incluyendo 1.911 gestaciones expuestas al fármaco incluyendo

2 recién nacidos con hipospadias de 4 esperados.

Por otra parte, el "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) también analizó los datos del estudio del "National Birth Defects Preventions", quienes incluyeron 563 varones con hipospadias y lo compararon con 1.444 varones sin defectos congénitos. La exposición al fármaco ocurrió en 11 casos y en 22 controles resultando OR 0,96 (IC 95% 0,41-2,22).

Otro estudio multicéntrico que involucró a varios servicios de información de teratología, analizó la exposición al fármaco en 161 gestantes e igual número de controles, quienes habían consumido diariamente una dosis promedio de 10 mg en el 1º trimestre de la gestación, reportaron 5 malformaciones congénitas en el grupo de expuestos (malformación renal, alteración cromosómica no especificada, estenosis aórtica, luxación congénita de cadera y hernia inguinal bilateral), en tanto que en el grupo de controles hallaron 6 malformaciones. Los autores concluyeron que la exposición al fármaco no estaba asociada a un riesgo significativo de malformaciones congénitas importantes.

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.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;940-2.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;159.
- Källén B, Olausson PO. Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations: does loratadine cause hypospadias? Int J Risk Safety Med 2001;14:151-9.
- Källén B, Olausson PO. No increased risk of infant hypospadias after maternal use of loratadine in early pregnancy. Int J Med Sci 2006;3:106-7.
- Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ, et al. Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: a multicenter study. J Allergy Clin Immunol 2003;111:479-83.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;555.
- Werler M, McCloskey C, Edmonds LD, et al. Evaluation of an association between loratadine and hypospadias - United States, 1997-2001. MMWR 2004;53:219-21.
- 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	MECLIZINA, hidrocloreuro de					
Grupo farmacológico	Antihistamínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 a 25-50 veces superiores a las dosis administradas en el ser humano tiene efectos teratogénos causando paladar hendido, pero los estudios disponibles sugieren que no tiene efectos teratogénos en el ser humano.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 1.014 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 1.463 en cualquier etapa de la gestación. En ambos grupos no se observó relación alguna con anomalías congénitas fetales. Sin embargo, hay ligeros indicios, pero que deben ser confirmados en relación a la hernia inguinal.

Un estudio retrospectivo describió el resultado de 613 embarazos con exposición durante el 1º trimestre de la gestación, sin informar de aumento en la incidencia de 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 mostrado un efecto teratogénico que no fue confirmado en estudios en embarazadas durante el 1º trimestre de gestación y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

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

Bibliografía

- AHFS Drug Information 93. Monographs for meclizine hydrochloride. American Society of Hospital Pharmacists. Bethesda, 1993;1823.
- Anonymous. Meclizine; cyclizine not teratogenic. Pink Sheets. FDC Rep 1974:T&G-2.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;980-2.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;159.
- 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;328.
- Milkovich L, Van den Berg BJ. An evaluation of the teratogenicity of certain antinauseant drugs. Am J Obstet Gynecol 1976;125:244-8.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:537-8.

Fármaco	METODILAZINA					
Grupo farmacológico	Antihistamínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración al animal de experimentación, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos fetales teratogénos ni otros efectos adversos.

No se localizaron informes sobre la existencia de

efectos adversos teratogénos o bien otros efectos

Recomendaciones

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

fetales adversos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados. el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo pre y postnatal. Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Methdilazine and Methdilazine hydrochloride. Section 4.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:21. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1025. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	MONTELUKAST <i>sódico</i>					
Grupo farmacológico	Antihistamínico, broncodilatador, antileucotrienos					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana; sin embargo en ratas y conejos se demostró que lo hace. Por otra parte, por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga en la placenta humana.

La administración a ratas a 320 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal (DMRHSC) y a conejos a 490 veces la DMRHSC, no demostró tener efectos teratogénicos.

La industria farmacéutica reportó en julio del año 2003 un total de 243 gestaciones expuestas al fármaco de manera prospectiva informando 35 pendientes, 71 pérdidas de seguimiento, 2 abortos espontáneos, 2 interrupciones voluntarias del embarazo y 134 nacidos vivos incluyendo 1 par de gemelos. De los nacidos vivos la exposición se produjo en el 1º trimestre en 116 de ellos, observando 4 malformaciones congénitas, ausencia de mano derecha por banda amniótica, hipospadias, pie equinovaro leve y triploidía (69, XXY).

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1103-4. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;154. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Merck Pregnancy Registry for Singular (montelukast sodium). Fifth annual report on exposure during pregnancy. February 1998 through July 2003.

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

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.

Fármaco	PROMETAZINA				
Grupo farmacológico	Antihistamínico, antiemético				
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	B1	B1	B1

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo; cruza la placenta humana y se identifica en sangre fetal. En la gestación a término, a los 90 segundos de la administración del fármaco por vía intravenosa a la madre se identifica en sangre umbilical; los niveles en sangre materna y fetal se equilibran a los 15 minutos; a las 4 horas el fármaco persiste en sangre fetal.

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el humano, no tiene efectos fetales teratogénos o no teratogénos.

No se localizaron informes sobre la existencia de efectos teratogénos asociados con la utilización del fármaco en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 114 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 746 en cualquier etapa de la gestación, sin que los datos sugieran relación entre el fármaco y malformaciones congénitas en ambos grupos.

De igual manera, un estudio sobre 165 mujeres embarazadas expuestas durante el 1º trimestre de la gestación, no demostró relación con malformaciones congénitas fetales mayores o menores.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.197 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 61 (5,1%) defectos congénitos mayores fueron reportados de 51 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 17/12 malformaciones cardiovasculares, 1/2 labio leporino, 0/1 espina bífida, 4/3 polidactilia, 1/2 defectos de reducción de miembros y 1/3 hipospadias. Sólo para las primeras podría haber alguna relación con la exposición al fármaco, pero otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

La administración a la mujer embarazada puede tener efectos adversos fetales no teratogénos. Los derivados de las fenotiazinas se utilizan durante el parto por sus efectos antieméticos, sedantes y de

potenciación de los narcóticos. Así, la prometazina durante el parto disminuye la ansiedad, produce sedación, disminuye las náuseas y vómitos y causa escasa o nula depresión respiratoria en la madre o en el recién nacido, pero puede causar hipotensión materna. La administración en pequeñas dosis con un narcótico como la meperidina, aumenta los efectos sedantes y puede disminuir la dosis total de narcóticos necesaria.

Existen informes que indicaron que pueden disminuir los efectos de la enfermedad hemolítica perinatal (eritroblastosis fetal) cuando se administra durante el embarazo a la mujer con sensibilización Rh, particularmente en los casos graves.

La comparación del resultado perinatal del embarazo bajo tratamiento con el de embarazos previos no tratados en las mismas pacientes, indicó una disminución de la mortalidad perinatal y de las indicaciones y número de exanguinotransfusiones neonatales. El tratamiento se suele iniciar a partir de la semana 16 de gestación; la posología recomendada es de 3,7-5 mg/kg/día, redondeada a un múltiplo de 25 mg y dividida en 4 dosis. En casos muy graves, se utilizaron dosis tan altas como 6,5 mg/kg/día.

Un estudio informa sobre 17 mujeres (18 embarazos) con sensibilización Rh grave tratadas a partir del final del 1º trimestre de la gestación. La dosis inicial fue de 150 mg/día, que se aumentó 25 mg/día, hasta alcanzar una dosis final de 300 mg/día; esta dosis se mantuvo hasta que fue necesario realizar una transfusión intrauterina o hasta la finalización de la gestación. El fármaco causó una mejoría en la evolución de la enfermedad, en relación con el resultado de las gestaciones previas, en 10 embarazos. El estudio descrito utilizó dosis muy altas y no incluyeron testigos prospectivos para poder demostrar con seguridad que el fármaco proporciona beneficios, con independencia de otros avances producidos en la asistencia perinatal.

En este sentido, dos estudios no demostraron eficacia en esta indicación. En una serie de 20 mujeres con isosensibilización Rh, se administró 100-150 mg/día por vía oral y la comparación con testigos de edad y paridad semejantes no demostró ningún efecto beneficioso sobre la mortalidad perinatal,

transfusiones intrauterinas y exanguinotransfusiones neonatales.

Otro estudio no observó algún beneficio al tratar a mujeres con sensibilización Rh grave, con 150 mg/día, al comparar el resultado perinatal con testigos igualadas que no realizaron el tratamiento.

La seguridad y eficacia en el tratamiento de la enfermedad hemolítica perinatal no está bien establecida.

Los estudios en el animal de experimentación sugieren que tiene acciones inmunosupresoras por lo que puede afectar al sistema inmunitario fetal. Se informó que en 3 de 4 nacidos Rh positivos de madres con sensibilización Rh tratadas con el fármaco, existió un marcado descenso en el número de linfocitos T; aunque este efecto inmunosupresor temporal (algunas semanas) puede aumentar el riesgo de infecciones neonatales. Sin embargo, otros estudios no observaron tales cambios.

Por otra parte, administrada durante el parto, puede disminuir la frecuencia e intensidad de las contracciones uterinas y asociada con meperidina, aumenta la actividad uterina y acorta la duración del parto, disminuye la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal y causa un aumento promedio de 30 lat/min de la frecuencia cardíaca materna, con un efecto máximo a los 10 minutos. Además, la mayoría de los informes indican que la administración durante el parto

no se asoció con aumento en la incidencia de depresión neonatal pero aparentemente con disminución de la agregación plaquetaria en el neonato; pero el significado clínico de este hecho es desconocido.

Se informó de la aparición de ictericia, síntomas y signos extrapiramidales, hiperreflexia e hiporreflexia en recién nacidos de madres que habían recibido fenotiazinas durante el embarazo.

Recomendaciones

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

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

En la actualidad, no se puede recomendar el tratamiento sistemático de la isoimmunización Rh, ni es el antiemético de elección durante el embarazo en vista de los beneficios mínimos y los posibles riesgos asociados.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Promethazine hydrochloride. Section 4.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:22.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1353-5.
- Caudle MR, Scott JR. Posible utilidad de la inmunosupresión, plasmáferesis y la desensibilización como formas de tratar la inmunización con Rh. Clin Obstet Ginecol (ed esp) 1982;2:333.
- Cosmi EV. Effect of anesthesia on labor and delivery. In: Cosmi EV, ed. Obstetrics Anesthesia and Perinatology. New York: Appleton-Century-Crofts, 1981:365.
- Charles AG, Blumenthal LS. Promethazine hydrochloride therapy in severely Rh-sensitized pregnancies. Obstet Gynecol 1982;60:627-30.
- Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;158.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gusdon JP. The treatment of erythroblastosis with promethazine hydrochloride. J Reprod Med 1981;26:454-8.
- Gusdon JP, Herbst GA. The effect of promethazine hydrochloride on fetal and maternal lymphocytes. Am J Obstet Gynecol 1976;126:730.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:323.
- Hodgkinson R, Marx GF. Effects of analgesia-anesthesia on the fetus and neonate. In: Cosmi EV, ed. Obstetrics Anesthesia and Perinatology. New York: Appleton-Century-Crofts, 1981:451.
- Moya F, Thorndike V. The effects of drugs used in labor on the fetus and newborn. Clin Pharmacol Ther 1963;4:628-53.
- Petrie RH, Yeh SY, Murata Y, et al. The effect of drugs on fetal heart rate variability. Am J Obstet Gynecol 1979;130:294.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;241.
- Riffel HD, Nochinsom DJ, Paul RH, et al. Effects of meperidine and promethazine during labor. Obstet Gynecol 1973;42:738-45.
- Rubinstein A, Eidelman AI, Melamed J, et al. Possible effect of maternal promethazine therapy on neonatal functions. J Pediatr 1976;89:136.
- Stenchever MA. Promethazine hydrochloride: use in patients with Rh isoimmunization. Am J Obstet Gynecol 1978;130:665.
- Whaum JM, Smith GR, Sochor VA. Effect of prenatal drug administration on maternal and neonatal platelet aggregation and PF4 release. Haemostasis 1980;9:226.
- Wheatley D. Drugs and the embryo. Br Med J 1964;1:630.

Fármaco	TERFENADINA				
Grupo farmacológico	Antihistamínico				
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 durante el embarazo ni sobre si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el humano no tiene efectos fetales teratogénos, pero se asoció con retraso en la osificación, restricción del crecimiento intrauterino, escaso aumento de peso y disminución de la supervivencia neonatal.

Se describió el caso de una gestante con angioedema hereditario y deficiencia de inmunoglobulina A, que recibió el fármaco durante casi toda la gestación; nació un varón de 2.523 gr a las 36 semanas, pero no se detallaron otros datos del recién nacido.

Un estudio de casos y controles, evaluó 125 mujeres expuestas al fármaco en el 11º trimestre o a principios del 2º con otras 134 no expuestas. Informaron 98 (78,4%) gestaciones normales, 16 (12,8%) abortos espontáneos, 4 (3,2%) interrupciones voluntarias del embarazo, 1 (0,8%) nacido muerto (accidente de cordón umbilical) y 6 (4,8%) con malformaciones congénitas, como trisomía 21 (edad materna de 41 años), alteración cromosómica en mosaico (45,X/46,XY), persistencia del ductus arterioso, hemangioma, subdesarrollo del lóbulo de la oreja y luxación congénita de cadera. No se reportaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos estudiados.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid”

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Terfenadine. Section 4.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:25. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1542-3. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kallen B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. J Fetal Neonatal Med 2002;11:146-52.

			Tartrato de alimemazina		
			Antihistamínico		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim

(*) 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.

reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.034 fueron expuestos durante el 1º trimestre. Un total de 51 (4,9%) defectos congénitos mayores fueron observados de 44 esperados, incluyendo (encontrados/esperados), 13/10 malformaciones cardiovasculares, 2/2 labio leporino, 0/0,5 espina bífida, 12/3 polidactilia, 3/2 defectos de reducción de miembros y 2/2 hipospadias. Sólo para la polidactilia cabría esperar una asociación con el fármaco, pero deberían ser confirmados por otros estudios.

Otro estudio analizó en 12.394 gestaciones tempranas expuestas al uso de antihistamínicos para el tratamiento de la emésis gravídica y en 5.041 en la alegría; de los cuales, 1.164 mujeres fueron expuestas al fármaco, no hallaron aumento de efectos teratogénicos.

Recomendaciones

La seguridad del uso fármaco 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 del fármaco 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 el fármaco durante el embarazo, o la mujer inicia su gestación cuando está bajo tratamiento, debe ser informada de los potenciales peligros para el feto.

No hay evidencias que demuestren si la administración al animal de experimentación tenga efectos teratogénos o efectos adversos sobre el feto.

No se localizaron informes sobre la existencia de efectos adversos fetales teratogénos asociados con

la utilización del fármaco en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 14 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre sin que se observase relación alguna con anomalías congénitas fetales. Sin embargo, informaron de 140 exposiciones en cualquier etapa de la gestación y basados en los hallazgos de 5 recién nacidos con malformaciones, los autores sostienen que podrían tener alguna relación, pero la significancia del mismo es desconocida.

No se localizaron informes sobre la existencia de efectos adversos fetales no teratógenos asociados con la utilización del fármaco en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

La administración de antihistamínicos a la madre durante el 3º trimestre de la gestación, aumenta el riesgo de reacciones adversas en los recién nacidos pretérmino y a término, como convulsiones y fibroplasia retrolental. Se informó de la aparición de ic-

tericia, síntomas y signos extrapiramidales, hiperreflexia e hiporreflexia en recién nacidos de madres que recibieron fenotiazinas 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 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.

No se recomienda la utilización del fármaco 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 el fármaco 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 Phenothiazines. Section 28:16.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1329.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1628-9.
- 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. 1977:323.

Fármaco	TRIPLELENAMINA					
Grupo farmacológico	Antihistamínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B1	2º trim B1	3º trim B1	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo, cruza la placenta humana. El examen post-mortem de un neonato de 24 semanas de gestación, cuya madre fue expuesta durante la gestación, indicó que el fármaco alcanzó altas concentraciones en riñón, hígado, cerebro, sangre y orina fetal.

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el humano no tiene efectos fetales teratógenos o efectos fetales adversos. 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.

No se informó de efectos teratogénicos en el feto aso-

ciados con la administración a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 100 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 490 en cualquier etapa de la gestación. No se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición al fármaco en ambos grupos.

No se localizaron informes sobre la existencia de efectos adversos fetales no teratógenos asociados con la utilización del fármaco en la mujer embarazada.

Por otra parte, la combinación de tripelenamina y pentazocina (T's and Blue's) por vía intravenosa usada por los adictos a las drogas durante el embarazo, se asoció con nacidos de bajo peso, parto pretérmi-

no, restricción del crecimiento intrauterino y síndrome de abstinencia neonatal.

Recomendaciones

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

Los escasos estudios clínicos realizados en la mujer embarazada que ha 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.

No se recomienda para el tratamiento de los síntomas alérgicos causados por la liberación de histamina, como rinitis, urticaria y prurito durante el embarazo.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Tripeleonnamine citrate and Tripeleonnamine hydrochloride. Section 4.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:30. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1638-9. • Dunn DW, Reynolds J. Neonatal withdrawal symptoms associated with "T's and Blue's" (pentazocine and tripeleonnamine). Am J Dis Child 1982;136:644-5. • 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. 1977:323.

Fármaco	TRIPROLIDINA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico	Antihistamínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el humano, no tiene efectos fetales teratogénos ni otros efectos adversos.

No se localizaron informes sobre la existencia de efectos adversos fetales teratogénos o de otro tipo, asociados con la utilización del fármaco en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 16 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; no se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición al fármaco.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Triprolidine hydrochloride. Section 4.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:32. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1639-40. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Findlay JWA, Butz RF, Sailstead JM, et al. Pseudoephedrine and triprolidine in plasma and breast milk of nursing mothers. Br J Clin Pharmacol 1984;18:901-6. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:323.

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 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.

Sin embargo, la experiencia clínica con el uso del fármaco durante el embarazo no ha comunicado aumento de efectos adversos fetales.

Fármaco	ACEBUTOLOL				
Grupo farmacológico	Simpaticolítico, antihipertensivo				
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim D	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un bloqueante de los receptores adrenérgicos β -1 selectivo (cardioselectivo). No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; tanto el fármaco como su metabolito, el N-acetil-acebutolol atraviesan la placenta humana alcanzando en sangre fetal niveles similares a los observados en la madre, con una relación madre/feto 0,8 (0,5-1,0), y para el diacetolol de 0,6 (0,3-0,8).

La administración a ratas y conejos a 32 y 7 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratogénos, embriotóxicos o fetotóxicos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada durante el 1º trimestre tiene efectos teratogénicos; no existen estudios adecuados.

Un informe indicó que el peso medio al nacer de 56 nacidos expuestos al fármaco es algo inferior (3.160 gr) que el de 38 nacidos de expuestos al pindolol (3.375 gr), pero superior al 31 nacidos cuyas madres fueron tratadas con atenolol (2.745 gr); es difícil afirmar si este hecho es debido a la acción del fármaco o a diferencias en la gravedad de la hipertensión materna entre los grupos.

Un estudio realizado sobre 10 recién nacidos expuestos cerca del término del embarazo, informó que la tensión arterial y la frecuencia cardíaca fue significativamente inferior que en los nacidos expuestos a la alfametildopa, especialmente tres días después del nacimiento.

En 20 gestantes con hipertensión arterial leve o moderada tratadas con el fármaco o alfametildopa, no se observó diferencias en la duración de la gestación, peso al nacer, peso de la placenta y puntuación de Apgar. En los nacidos expuestos no se observó bradicardia, hipoglucemia o problemas respiratorios; aunque los niveles de glucemia fueron similares en ambos grupos, se observó hipoglucemia transitoria, a las tres horas de vida, en cuatro de los nacidos expuestos al fármaco.

Como en el neonato la vida media del fármaco es prolongada algunos de estos efectos pueden durar hasta 72 horas después del nacimiento.

Por otra parte, la exposición durante el 2º o 3º trimestre de la gestación a otros bloqueantes β -adrenérgicos informó que se asoció con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el 1º trimestre de la gestación 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 exposición al fármaco durante el 2º o 3º trimestre 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 debe utilizarse en la mujer embarazada en este periodo de tiempo, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer y no existe otro fármaco eficaz o más seguro. Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, la mujer debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar durante el embarazo se recomienda evitarlo durante el 1º trimestre de la gestación, utilizar la dosis mínima eficaz, cuando sea posible interrumpir el tratamiento 2-3 días antes del parto, con el objeto de limitar los efectos de los β -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β -adrenérgico neonatal.

Si se utiliza cerca del término de la gestación, se debe vigilar la aparición en el nacido de síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

Bibliografía

- Bianchetti G, Dubruc C, Vert P, et al. Placental transfer and pharmacokinetics of acebutolol in newborn infants (abstract). Clin Pharmacol

Ther 1981;29:233-4. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;5-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38. • Dubois D, Petitcolas J, Temperville B, et al. Treatment of hypertension in pregnancy with B-adrenoceptor antagonists. Br J Clin Pharmacol 1982;13(Suppl):375S-8S. • Dumez Y, Tchobrousky C, Hornych H, Amiel-Tison C. Neonatal effects of maternal administration of acebutolol. Br Med J 1981;283:1077-9. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;5. • Williams ER, Morrissey JR. A comparison of acebutolol with methyldopa in hypertensive pregnancy. Pharmatherapeutica 1983;3:487-91.

Fármaco	ACETAZOLAMIDA					
Grupo farmacológico	Diurético					
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 tanto en la mujer embarazada como en el feto, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas se asoció con anomalías de los miembros delanteros y desplazamiento posterior de los huesos frontales; en el hámster y gatas gestantes causó ectrodactilia; en el conejo, malformaciones del esqueleto axial (vértebras torácicas y lumbares). Se sugirió que el efecto sobre el desarrollo de los miembros de los roedores es el resultado de la reducción del pH intracelular.

La teratogénesis puede ser exacerbada por la coadministración de amilorida, causando en ratones desarrollo anormal del riñón y del uréter cuando se administra en el periodo crítico de formación posiblemente por la inhibición del intercambio Na^+/H^+ causado por este último agente.

En el modelo experimental cuando se combinan ambos fármacos, la reducción del pH intracelular es más intensa que cuando se administra la acetazolamida sola. El pH también se reduce en el plasma embrionario y en los compartimentos extraembrionarios, como el líquido exocelómico o el líquido amniótico; estos cambios en el pH puede ser la causa o contribuir a las anomalías en el desarrollo.

Los primates parecen ser resistentes a estos efectos posiblemente por la baja actividad de la anhidrasa carbónica y/o a la pequeña cantidad del fármaco que alcanza al embrión.

En ovejas se observó un aumento de la amplitud y frecuencia de los movimientos respiratorios fetales sin cambios en la incidencia del estado de bajo voltaje en el EEG. Este hecho es probablemente debido a un aumento en la concentración del ion hidrógeno y es diferente de la acidosis respiratoria fetal inducida

por un aumento del CO_2 en el aire respirado por la oveja, en que la estimulación respiratoria inducida por el fármaco no se asocia con un aumento en la incidencia del estado de bajo voltaje en el EEG.

El significado de estos hechos no está claro, ya que las observaciones en animales de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

En la mujer embarazada no se informó de efectos teratogénicos pero no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 12 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre, sin que observasen anomalías congénitas en los nacidos. Analizaron también su uso en cualquier trimestre de la gestación en 1.024 mujeres expuestas, hallando 18 casos de malformaciones congénitas de 18,4 esperadas. Por lo tanto no pudieron relacionar su consumo a malformaciones mayores o menores.

Se describió el caso de una gestante, quien durante el 1º y 2º trimestre recibió 750 mg/día del fármaco para el tratamiento del glaucoma; nació un niño con teratoma sacrococígeo. Sin embargo, como no se reportaron datos similares en otros estudios y al considerarse como un caso aislado, no se puede atribuir a su consumo durante el embarazo.

Entre los efectos no teratogénicos se describió un caso de acidosis metabólica, hipocalcemia e hipomagnesemia en un nacido pretérmino cuya madre fue tratada por glaucoma con el fármaco y uso tópico de pilocarpina y timolol durante el embarazo. La acidosis metabólica fue transitoria y se resolvió espontáneamente, a pesar de la lactancia natural y de que la madre continuaba recibiendo el fármaco. La hipocalcemia y la hipomagnesemia respondieron al tratamiento con gluconato de calcio y sulfato de magnesio respectivamente. En el seguimiento pos-

terior hasta los 8 meses de edad el nacido presentó hipertonicidad moderada de las extremidades infe-

riores que requirió fisioterapia.

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

Como los efectos secundarios más frecuentes son alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico, especialmente acidosis metabólica e hipopotasemia, se recomienda un control periódico de los mismos durante su uso en la gestación.

Bibliografía

• Bell SM, Schreiner CM, Resnick E, et al. Exacerbation of acetazolamide teratogenesis by amiloride and its analogs active against Na⁺/H⁺ exchangers and Na⁺ channels. *Reprod Toxicol* 1997;11:823-31. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;13-14. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;161. • Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Sione D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977:372. • Hohimer AR, Bissonnette JM, et al. The effect of carbonic anhydrase inhibition on breathing movements and electrocortical activity in fetal sheep. *Respir Physiol* 1985;61:327-34. • McBride WG. The teratogenic action of drugs. *Med J Aust* 1963;689-93. • Merlob P, Litwin A, Mor N. Possible association between acetazolamide administration during pregnancy and metabolic disorders in the newborn. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;35:85-8. • Miller TA, Scott WJ Jr. Abnormalities in ureter and kidney development in mice give acetazolamide-amiloride or dimethadione (DMO) during embryogenesis. *Teratology* 1992;46:541-50. • Nakatsuka T, Komatsu T, Fujii T. Axial skeletal malformations induced by acetazolamide in rabbits. *Teratology* 1992;45:629-36. • Scott WJ, Duggan CA, et al. Reduction of embryonic intracellular pH: a potential mechanism of acetazolamide-induced limb malformations. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;103:238-54. • Scott WJ, Hirsch KS, et al. Comparative studies on acetazolamide teratogenesis in pregnant rats, rabbits, and rhesus monkeys. *Teratology* 1981;24:37-42. • Worsham GF, Beckman EN, Mitchell EH. Sacrococcygeal teratoma in a neonate. Association with maternal use acetazolamide. *JAMA* 1978;240:251-2.

Fármaco	ACETILSALICÍLICO, ácido				
Sinónimos	Aspirina				
Grupo farmacológico	Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)				
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1ºDtrim	2º trim	3º trim
C	C	C	D	D	D
Como analgésico o en uso crónico a dosis altas:			D		

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Luego de la administración a dosis bajas de 60 mg/día, la farmacocinética cambia en la mujer embarazada con una gestación sin complicaciones existiendo menor índice concentración-tiempo, aclaramiento total más alto y mayor volumen de distribución.

Tanto el fármaco como su metabolito, el salicilato, cruzan con rapidez la placenta humana y cuando se administra a la madre cerca del término de la gestación, los niveles séricos neonatales del fármaco son mayores que los maternos.

Los estudios en numerosas especies animales sugieren que los salicilatos pueden ser teratógenos; así la administración de salicilato sódico a ratas a 5 veces

superiores a la dosis terapéutica máxima en el ser humano, se asoció con malformaciones del sistema nervioso central, esqueléticas y viscerales.

Se demostró también efectos similares en el ratón, conejo, macacus rhesus o perros y pueden aumentar por la restricción dietética y el uso simultáneo de ácido benzoico, gluconato ferroso o sulfato de manganeso. Los salicilatos potencian los efectos teratógenos de otros fármacos, como los corticoides.

En ratas gestantes retrasan el comienzo del trabajo de parto y prolongan la duración de la gestación; además aumentan el volumen de la hemorragia del alumbramiento y el número de muertes fetales. Por otra parte, pueden causar el cierre intrauterino del ductus arterioso en ratas, conejos y ovejas.

Algunos informes sugieren que la exposición al feto humano durante el 1º trimestre de la gestación aumentó el riesgo de malformaciones fetales, mientras que otros estudios no apoyan esta asociación.

Un estudio retrospectivo realizado en Gales del Sur sobre 833 madres de nacidos malformados, observó un mayor consumo regular de aspirina a lo largo del embarazo que en las madres de nacidos normales y otro estudio retrospectivo realizado en Escocia sobre 458 llegó a conclusiones similares.

Además, un informe retrospectivo sobre 599 nacidos con labio leporino encontró que el consumo de salicilatos durante el 1º trimestre de la gestación fue 3 veces más frecuente en las madres que tuvieron nacidos con este defecto que en los controles.

En relación con las malformaciones cardíacas congénitas un estudio de casos y controles comparó la relación entre el consumo materno de fármacos y las enfermedades cardíacas congénitas. La exposición a la aspirina ocurrió en 80 de las 390 madres de nacidos con anomalías cardíacas, frente a 203 de las 1.254 madres de los nacidos controles.

Un estudio de casos que involucró a 298 madres con nacidos con malformaciones congénitas y 738 madres con nacidos sanos como controles, afirmó que el uso de la aspirina durante el 1º trimestre de la gestación puede aumentar el riesgo de varias anomalías cardíacas congénitas, específicamente estenosis aórtica, coartación de aorta y síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo.

El "Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study", (un amplio estudio de casos y controles sobre malformaciones congénitas, que involucró 1.381 niños con malformaciones cardíacas y 6.966 niños con otras malformaciones como controles), concluyó que el uso de la aspirina durante el 1º trimestre de la gestación no aumentó el riesgo de anomalías cardíacas congénitas, en relación con otras anomalías estructurales.

De igual manera un estudio de casos y controles incluyó datos de 5.015 recién nacidos con malformaciones cardíacas sin cromosomopatías y lo compararon usando datos del "Swedish Medical Birth Registry" con 577.730 nacidos que representaban la totalidad de nacimientos en Suecia durante los años 1.995 al 2.001, con el objeto de identificar la exposición de fármacos en las gestaciones tempranas y su relación con las cardiopatías congénitas. Para el uso de la aspirina hallaron 52 casos en 5.920 exposiciones, OR 1,01 (IC 95% 0,76-1,33), demostrando la falta de asociación del fármaco con las malformaciones cardíacas.

De 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 14.864 existió exposición al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación, no

pudiendo demostrar la existencia de asociación entre la exposición y malformaciones fetales; sin embargo, los datos no excluyen la posibilidad de que dosis muy altas puedan ser teratógenas.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.709 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 83 (4,9%) nacidos tuvieron un defecto congénito al nacer de 73 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 19/17 malformaciones cardiovasculares, 2/3 labio leporino, 0/1 espina bífida, 3/5 polidactilia, 1/3 defectos de reducción de miembros y 6/4 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

En consecuencia, los estudios retrospectivos iniciales sobre los embarazos de nacidos con malformaciones sugiriendo que los salicilatos podían ser teratógenos, no han sido confirmados. Con los datos disponibles y considerando que el consumo de aspirina es muy frecuente durante el embarazo, no es posible determinar el riesgo teratógeno de los salicilatos, si es que existe.

Por otra parte, en un estudio retrospectivo, observaron un aumento del riesgo de gastrosquisis cuando existió exposición a la aspirina OR 4,7 (IC 95% 1,2-18,1). Este hecho también se observó en el Estudio Colaborativo Español sobre las Malformaciones Congénitas que al estudiar la relación entre la exposición prenatal a los salicilatos durante el 1º trimestre de la gestación y la gastrosquisis, encontró un aumento del riesgo OR 3,47 ($p = 0,015$) después de controlar los posibles efectos de la edad y tabaquismo materno.

Los estudios sobre el efecto de los salicilatos en el crecimiento fetal tienen resultados discrepantes. Mientras el estudio de Sidney encuentra que el peso medio al nacer de las consumidoras diarias de aspirina a dosis analgésicas es significativamente menor que el de los controles, el peso medio al nacer de los nacidos de madres consumidoras al menos una vez a la semana de salicilatos es menor que el de los controles, aunque sin alcanzar diferencias significativas, demostrando que el peso medio al nacer disminuye según aumenta la duración del consumo de salicilatos. En tanto el Estudio Colaborativo Perinatal, por el contrario, demostró que el consumo materno del fármaco durante el embarazo a dosis analgésicas no modificó el peso medio al nacer.

La mortalidad perinatal no aumentó significativamente en las madres consumidoras de aspirina en la serie del Estudio Colaborativo Perinatal, pero fue más alta en los nacidos de las madres que consumían aspirina diariamente en el estudio de Sidney. El aumento es debido en su mayor parte, al incremento de nacidos muertos; algunas de las muertes fetales, estuvieron

asociadas con hemorragia anteparto. Las muertes no asociadas con hemorragia, pueden ser debidas al cierre intrauterino del conducto arterioso, por las propiedades antiprostaglandínicas de la aspirina.

Los salicilatos ejercen sus principales efectos farmacológicos inhibiendo la biosíntesis de prostaglandinas. Estos agentes inhiben la ciclo-oxigenasa, enzima que metaboliza el ácido araquidónico a endoperóxidos cíclicos inestables, y en consecuencia evitan la formación de todas las prostaglandinas y tromboxanos. Las prostaglandinas tienen efectos circulatorios potentes. Algunas, como la prostaciclina PGI_2 , son potentes vasodilatadores actuando sobre todo el músculo liso vascular, mientras que la prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$ produce una importante vasoconstricción. La prostaglandina E_1 produce vasodilatación en el territorio pulmonar y en el conducto arterioso, pero vasoconstricción en la circulación umbilico-placentaria, al menos en algunas especies animales.

La administración de salicilato sódico a conejos o ratas en la etapa final de la gestación puede causar el cierre completo o una vasoconstricción importante del conducto arterioso fetal. En el animal de experimentación, alrededor de 45-60 minutos después de la administración de aspirina, la presión arterial pulmonar fetal aumenta mucho más que la presión aórtica, causando un gradiente significativo de presión. El flujo a través del conducto arterioso desciende por una marcada vasoconstricción. Este hecho es debido a una inhibición en la síntesis de prostaglandinas.

Los efectos potenciales sobre la circulación pulmonar de la administración repetida de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas a la madre, está probablemente relacionado con el aumento de la presión arterial pulmonar asociado con la vasoconstricción del conducto arterioso. Aunque dosis aisladas de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas no parecen afectar a los vasos pulmonares fetales, es posible que la exposición prolongada tenga un efecto directo. La hipertensión arterial pulmonar puede estimular el desarrollo de la capa muscular media en los vasos precapilares pulmonares.

Numerosos informes sugirieron que el síndrome de hipertensión pulmonar persistente puede estar relacionado con la ingestión de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas por la mujer embarazada. No se conocen los factores que determinan el desarrollo del síndrome en los nacidos de las madres que consumieron AINE. La duración del tratamiento y la dosis del fármaco pueden ser factores importantes; así, como el intervalo de tiempo entre la última dosis y el nacimiento del niño. Si el intervalo es de varios días o semanas entre el consumo del fármaco y el nacimiento, puede ocurrir la vasodilatación del conducto, con retorno a la normalidad de la presión arterial

pulmonar y regresión del aumento del desarrollo de la musculatura arteriolar pulmonar.

Un estudio en sangre de cordón de 14 neonatos expuestos en la semana previa al nacimiento, sugirió dos efectos adversos potenciales, inhibición de la agregación plaquetaria y disminución de la actividad del factor XII. Las manifestaciones clínicas de estos cambios fueron observadas en 3 neonatos con melena en un caso, cefalohematoma en otro y púrpura en el tercero.

La administración a dosis analgésicas en la semana que precede al parto puede afectar a la coagulación de la sangre del neonato. Se encontró una relación directa entre la actividad del factor XII y el intervalo entre la última dosis y el nacimiento, observando un aumento en la incidencia de hemorragia intracraneal en los nacidos pretérmino o de bajo peso de madres que estaban bajo tratamiento con aspirina cerca del nacimiento.

Por otra parte, se informó de manifestaciones hemorrágicas en otros casos, incluyendo un caso de hemorragia gastrointestinal en un neonato cuya madre tomó aspirina diariamente en los 3 días previos al parto, y una púrpura en otro.

Los salicilatos pueden interferir con el metabolismo de la glucosa, pero la hipoglucemia es poco frecuente en los nacidos de madres consumidoras durante el embarazo.

En un estudio en sangre del cordón umbilical de 272 nacidos consecutivos, en 26 muestras se encontraron salicilatos y una reducción significativa de la capacidad de reserva de unión de la albúmina.

Se informó de un síndrome de abstinencia asociado con altos niveles de salicilatos (31 a 38 mg/dl) en sangre neonatal, caracterizado por hipertensión generalizada e hiperreflexia asociados con llanto agudo y agitación ante manipulaciones mínimas. Las manifestaciones continúan hasta semanas después de que los salicilatos han desaparecido de la sangre del niño.

Los efectos adversos fetales y/o neonatales secundarios a la exposición a dosis altas, no se observó después de la administración durante períodos prolongados de tiempo de dosis bajas del fármaco. Este hecho puede ser explicado parcialmente por la observación de que la administración a la madre de dosis bajas, 60-80 mg/día, en las 3 últimas semanas de la gestación inhibe selectivamente la ciclo-oxigenasa plaquetaria materna, no inhibe la ciclo-oxigenasa plaquetaria fetal y/o neonatal, no modifica los niveles séricos neonatales de tromboxano B_2 , y no inhibe la agregación plaquetaria neonatal.

Los estudios clínicos realizados con la administración de dosis bajas a la mujer embarazada con gestaciones normales o con alto riesgo de preeclampsia, no informaron aumento en el riesgo de efectos adver-

sos sobre el feto y/o neonato.

Se sugirió que la exposición fetal durante la primera mitad del embarazo puede afectar de forma negativa el cociente intelectual (CI) de los nacidos. Sin embargo, los datos del Estudio Colaborativo Perinatal no confirmaron este hecho.

En esta serie, la exposición al fármaco durante la primera mitad del embarazo ocurrió en 10.159 gestantes. A los 4 años de edad el CI de los expuestos fue de 98,3 y en los no expuestos de 96,1. Tras realizar un ajuste frente a múltiples variables de confusión, la diferencia entre los grupos disminuyó al menos un punto. No se observó relación entre la cantidad de aspirina consumida y el CI de los niños. Los autores concluyeron que los efectos adversos de la exposición sobre el CI de los niños son poco probables.

Por otra parte, el consumo durante el embarazo puede producir efectos adversos sobre la madre, como anemia, hemorragia anteparto, hemorragia postparto, embarazo prolongado y aumento de la duración del trabajo de parto. El consumo crónico o intermitente de altas dosis por la mujer embarazada puede afectar a los mecanismos homeostáticos maternos, fetales y neonatales, y se puede asociar con un aumento en la morbilidad perinatal.

La aspirina interfiere con la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de hemorragia. Estos efectos ocurren ya con dosis pequeñas del fármaco y persisten de 5 a 7 días después de la última dosis. Si es utilizada durante el embarazo, cabe esperar un aumento de la hemorragia del alumbramiento. En un estudio sobre 103 madres consumidoras de aspirina, el volumen medio de sangre durante el alumbramiento fue mayor que en los controles.

La información actualmente disponible sugiere que la utilización de dosis bajas de aspirina durante el embarazo es segura en relación con el riesgo de complicaciones maternas; pero se asoció con modificaciones de la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno, que demuestra una reducción significativa antes (40%) y después del parto (70%), sin modificar la síntesis de prostaciclina. No modificó los niveles plasmáticos de los precursores de los ácidos grasos poliinsaturados en la mujer gestante y no redujo el flujo urinario fetal ni el volumen del líquido amniótico.

Por otra parte, como la preeclampsia se caracteriza por una alteración general de la fisiología del endotelio, con descenso en la biosíntesis PGI_2 y el aumento de la agregación plaquetaria juega un papel central en el proceso de la enfermedad. La biosíntesis de tromboxano A_2 (TXA_2) aumenta en la preeclampsia; este incremento deriva de las plaquetas y está correlacionado con la gravedad de la enfermedad. Estos hechos y la evidencia de la activación del sistema de

coagulación en la preeclampsia, con una afectación precoz de las plaquetas, han conducido a la utilización de agentes antiagregantes plaquetarios, como la aspirina a dosis bajas, para intentar prevenir, o mejorar, la enfermedad.

Las dosis bajas de aspirina (habitualmente 60-150 mg/día) es un tratamiento antiplaquetario bien tolerado, que inhibe de forma irreversible la actividad de la ciclo-oxigenasa plaquetaria y, en consecuencia, bloquea la síntesis de TXA_2 , el agente vasoconstrictor y agregante plaquetario; mientras que la producción vascular de PGI_2 no se modifica. En la preeclampsia, la aspirina puede rectificar el desequilibrio intravascular entre el tromboxano y la prostaciclina.

Varios ensayos clínicos randomizados valoraron los beneficios potenciales de la aspirina profiláctica en la prevención de la preeclampsia administrada a mujeres de bajo riesgo.

En un estudio asignaron al azar a 604 nulíparas con una edad inferior a 28 años a recibir 60 mg/día de aspirina o un placebo desde la semana 24 de gestación hasta el parto. En comparación con el grupo placebo, el grupo que recibió el fármaco presentó un descenso estadísticamente significativo en la incidencia de preeclampsia y en los niveles de tromboxano B_2 (metabolito del TXA_2), sin diferencias en la tasa de complicaciones maternas o neonatales como bajo peso al nacer, nacimiento pretérmino y muerte fetal.

Otros autores administraron a 1.485 y a 1.500 gestantes nulíparas de bajo riesgo, 60 mg/día del fármaco o placebo respectivamente, desde antes de la semana 26 hasta el parto. El grupo tratado experimentó una reducción del 26% en la incidencia de preeclampsia en comparación con el grupo placebo (4,6% vs 6,3%; $p = 0,05$).

En este estudio las mujeres que recibieron aspirina tuvieron un aumento en el riesgo de desprendimiento de la placenta normoinsera (0,7% vs 0,1%; $p = 0,01$); no existieron otras diferencias entre ambos grupos.

En el "CLASP Collaborative Group" se asignaron al azar 9.364 mujeres a recibir 60 mg/día de aspirina o un placebo. Las mujeres fueron elegibles para entrar en el ensayo para profilaxis ($n = 8,021$) o tratamiento ($n = 1,343$) si estaban entre las semanas 12-32 de gestación y tenían síntomas o signos de preeclampsia o de crecimiento intrauterino retardado o se consideraba que tenían un alto riesgo de desarrollar preeclampsia o crecimiento intrauterino retardado. Este estudio encontró una pequeña reducción en la tasa de nacidos pretérmino en las mujeres tratadas con aspirina, pero no objetivó diferencias en la incidencia de preeclampsia o de restricción del crecimiento intrauterino entre ambos grupos. La aspirina no se asoció con un aumento del riesgo de hemorragia

de origen placentario o durante la preparación de la anestesia epidural, aunque se asoció con un leve incremento de las transfusiones tras el parto. Este ensayo pudo fracasar en su intento de demostrar un efecto de la aspirina por la variabilidad y subjetividad de los criterios de entrada, y por la utilización de un análisis estadístico muy conservador.

Otros ensayos estudiaron la eficacia de la administración de dosis bajas de aspirina en mujeres con alto riesgo de desarrollar una preeclampsia en función de varias pruebas de screening, como el "roll-over test", flujometría Doppler y prueba de la angiotensina II.

El ECPPA es un ensayo clínico multicéntrico diseñado para comparar el efecto de dosis bajas de aspirina (60 mg) frente a un placebo sobre la preeclampsia y otras complicaciones maternas y fetales asociadas con la hipertensión. Las gestantes, consideradas de alto riesgo, se incluyeron en el estudio entre la semanas 12 y 32 de gestación; 498 se asignaron al grupo del fármaco y 511 al placebo. No se observaron diferencias entre los grupos en la incidencia de proteinuria preecláptica (6,7% vs 6,0%), parto pretérmino (22,3% vs 26,1%), restricción del crecimiento intrauterino (8,5% vs 10,1%) o de muertes perinatales (7,3% vs 6,0%). La aspirina no se asoció con un exceso significativo de hemorragia materna o fetal. Los resultados de este estudio no apoyan la administración profiláctica de rutina de dosis bajas en cualquier categoría de mujeres de alto riesgo, incluyendo aquellas con hipertensión crónica o con un riesgo especial de desarrollar una preeclampsia de comienzo precoz.

Se necesitan estudios adicionales para conocer la eficacia de la combinación de la aspirina con otros fármacos antitrombóticos, como heparina o ketanserina. En tal sentido, se demostró que el tratamiento de la mujer con enfermedad renal grave con heparina más aspirina redujo la prevalencia de preeclampsia sobreañadida en comparación con la ausencia de tratamiento o del uso de aspirina sólo. La lesión de los receptores celulares de serotonina-1 causó vasoconstricción y agregación plaquetaria mediada por la actuación de los receptores de serotonina-2 que actúan sin oposición.

La ketanserina es un antagonista selectivo de los receptores de serotonina-2. En un ensayo clínico doble ciego, randomizado y placebo-controlado se comparó la eficacia de la ketanserina (69 casos) y de un placebo (69 casos) en prevenir el desarrollo de la preeclampsia (ambos grupos recibieron aspirina). La frecuencia de preeclampsia fue significativamente menor, 2 vs 13, RR 0,15 (IC 95% 0,04-0,66) y de hipertensión grave, 6 vs 17; $p = 0,02$, en el grupo que recibió ketanserina que en el grupo con placebo. Existió también una tendencia a menor mortalidad perinatal, menor incidencia de desprendimiento

normoplacentario y de preeclampsia antes de la semana 34, así como un peso medio al nacer más alto en el grupo tratado con ketanserina. Estos datos sugieren que la asociación de ketanserina a la aspirina disminuye el número de casos de preeclampsia y de hipertensión grave.

Los resultados tan dispares que se encuentran en la literatura sobre la eficacia de las dosis bajas de aspirina en la prevención de la preeclampsia pueden ser debidos a la incumplimiento del tratamiento en los grandes ensayos clínicos realizados recientemente en las gestantes de bajo riesgo. Todos los ensayos clínicos iniciales, de pequeño tamaño, se realizaron identificando a gestantes de alto riesgo por parte de sus médicos y el cumplimiento del tratamiento por estas pacientes es muy alto.

La evaluación del tratamiento con dosis bajas de aspirina es difícil ya que no se realizó ningún estudio sobre la relación entre la dosis y la respuesta para conocer cuál es la dosis óptima; así como la duración ideal del tratamiento, el comienzo o final no están bien definidos. El principal problema de todos estos estudios es el reclutamiento de las pacientes, ya que no existen pruebas fiables y precoces que estimen el riesgo que tiene una mujer de desarrollar una preeclampsia.

Los resultados de los ensayos clínicos realizados sobre la eficacia de la aspirina para prevenir la preeclampsia no apoyan el uso generalizado del fármaco con este objetivo.

En relación a la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), tres ensayos clínicos, dos randomizados y uno no randomizado, estudiaron la eficacia de la aspirina a dosis bajas en la prevención del RCIU en la mujer asintomática de alto riesgo. El ensayo CLASP no encontró diferencias entre las mujeres tratadas con aspirina o con placebo y en el otro ensayo con asignación al azar, 24 mujeres sin el antecedente de malos resultados perinatales recibieron 150 mg/día de aspirina o un placebo desde la semana 15 - 18 de gestación; las que recibieron aspirina tuvieron niños más grandes (media 225 g) y la proporción de nacidos pesando menos del 10º percentil descendió desde el 26% al 13% en el grupo tratado. El ensayo no randomizado también encontró una reducción significativa de RCIU en el grupo tratado con aspirina.

En otro ensayo randomizado se administró 100 mg/día de aspirina o un placebo a mujeres en que se diagnosticó RCIU con insuficiencia útero-placentaria entre la semana 28 a 36 de gestación sin que se demostrase efecto beneficioso del tratamiento sobre el crecimiento fetal.

Un metaanálisis incluyó 13 ensayos clínicos randomizados publicados con información sobre el efecto de la aspirina a dosis bajas administradas profilácticamente.

camente con el objetivo de prevenir el RCIU. En las 13.234 mujeres, la aspirina demostró una reducción significativa en la incidencia de RCIU, OR 0,82 (IC 95% 0,72-0,93; $p = 0,003$), y reducción no significativa en la mortalidad perinatal OR 0,84 (IC 95% 0,66-1,08). El análisis de subgrupos indicó que la aspirina fue eficaz a dosis de 50 a 80 mg/día, para el RCIU un OR 0,87 (IC 95% 0,76-0,99), para la mortalidad OR 0,90 (IC 95% 0,70-1,16). Sin embargo el efecto preventivo fue mayor a dosis más altas entre 100 y 150 mg/día, así para el RCIU valores de OR 0,36 (IC 95% 0,22-0,59) para la mortalidad OR 0,40 (IC 95% 0,16-0,97), y entre las mujeres que entraron en el estudio antes de la semana 17 de gestación para el RCIU un OR 0,35 (IC 95% 0,21-0,58); para la mortalidad OR 0,43 (IC 95% 0,17-1,06). El resultado de este metaanálisis demostró que el tratamiento con aspirina reduce el riesgo de RCIU. Sin embargo, la aspirina a dosis bajas no se debe utilizar rutinariamente en la mujer embarazada, al menos hasta que sea demostrada más claramente su eficacia.

También la aspirina a bajas dosis se utilizó en la prevención de las pérdidas repetidas de la gestación asociadas con anticuerpos anticardiolipina (AAC) ya que los anticuerpos antifosfolípidos se asocian con la pérdida de la gestación. Se sugirió una posible relación entre anticuerpos antifosfolípidos, aborto espontáneo recurrente y anomalías congénitas. Estos anticuerpos causan la activación de las células endoteliales, hecho que fue propuesto como una de las causas de malformaciones congénitas, las que pueden ser consecuencia de accidentes vasculares embrionarios como consecuencia de la interacción de los anticuerpos antifosfolípidos con las células endoteliales.

En algunas mujeres con antecedentes de aborto espontáneo a repetición existe deficiencia de PGI_2 , vasodilatadora y anti-agregadora plaquetaria y/o una sobreproducción del TXA_2 su antagonista endógeno. El tratamiento con aspirina inhibe la producción de TXA_2 tanto en las mujeres con ACC como sin ellos, en aquellas que continuaron su embarazo o que evolucionaron hacia el aborto. Además la aspirina reduce la excreción urinaria de los metabolitos del TXA_2 , pero no parece afectar la excreción de los metabolitos de la PGI_2 . Sin embargo, aunque el tratamiento con aspirina a dosis bajas causa un cambio bioquímico deseable, no mejora el pronóstico de las mujeres con abortos de repetición con o sin anticuerpos antifosfolípidos detectables.

En 202 mujeres con pérdida no explicada de al menos dos fetos con al menos un autoanticuerpo y que iniciaron un embarazo fueron asignadas al azar a recibir 0,5 a 0,8 mg/kg/día de prednisona y 100 mg/día de aspirina o placebo durante todo el embarazo. El 65% de las madres en el grupo tratado tuvieron un nacido vivo y el 56% en el grupo placebo ($p=0,19$).

La incidencia de nacimiento pretérmino fue mayor en el grupo tratado (62%) que en el control (12%). El principal efecto secundario observado en las madres tratadas fue la hipertensión (13% vs 5%; $p = 0,02$). Los autores concluyeron afirmando que el tratamiento de la mujer con una pérdida recurrente del embarazo con prednisona y aspirina no es eficaz para lograr el nacimiento de un hijo vivo y aumenta el riesgo de parto pretérmino.

En 90 mujeres con antecedente de aborto de repetición y anticuerpos antifosfolípidos persistentemente positivos la administración de 75 mg/día de aspirina y 5.000 U cada 12 horas por vía subcutánea de heparina se asoció con una tasa de nacidos vivos del 71%, superior al 42% cuando sólo se administró aspirina, OR 3,37 (IC 95% 1,40-8,10). No existieron diferencias si el tratamiento se inició después de la semana 35. Las mujeres asignadas al tratamiento aspirina + heparina tuvieron un descenso medio en la densidad ósea de la columna lumbar del 5,4%.

Por otra parte, la administración a dosis bajas no modificó significativamente la flujometría Doppler en la arteria umbilical, ni afectó la circulación central ni regional del feto, ni del neonato.

Aunque algún informe señaló que la administración de aspirina a dosis bajas a lo largo de la gestación aumenta el riesgo de desprendimiento normoplacentario, el resultado de un metaanálisis realizado sobre 11 estudios publicados indicó que si existe algún riesgo debe ser mínimo.

No se asoció con aumento de complicaciones neonatales, aunque un estudio de casos y controles observó como el consumo materno de antiinflamatorios no esteroideos y aspirina durante el embarazo puede contribuir a un aumento del riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido.

En la cohorte de recién nacidos de las madres incluidas en el CLASP se realizó el seguimiento hasta los 12 meses a través de la información aportada por el médico de asistencia primaria y a los 18 meses de edad a través de la información proporcionada por los padres. Aunque este estudio no permitió descartar la existencia de efectos adversos, el estudio tranquilizó sobre la seguridad de la aspirina a dosis bajas administradas después del 1º trimestre del embarazo, al menos en relación con malformaciones congénitas, déficit motor importante o retraso en el desarrollo psicomotor.

Recomendaciones

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

No se recomienda la utilización durante el emba-

razo, 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.

El consumo crónico durante el embarazo o de dosis altas intermitentemente debe ser evitado, especialmente por razones banales. Sin embargo, los efectos adversos comunicados son relativamente raros y relacionados con la dosis.

El fármaco puede afectar a la coagulación materna, fetal y neonatal y causar problemas hemorrágicos.

A altas dosis se pueden asociar con un aumento de la mortalidad perinatal, RCIU y efectos teratogénos. Cerca del término de la gestación puede prolongar la duración del embarazo. Además, se puede asociar con el cierre intraútero del conducto arterioso. Si se requiere la utilización de un fármaco analgésico y/o antipirético se debe considerar la utilización del paracetamol.

Debe ser evitada durante los últimos 3 meses de la gestación (aunque dosis bajas han sido utilizadas en la prevención de la preeclampsia durante este período). Si la madre ha consumido durante las dos últimas semanas al nacimiento, se debe realizar una

valoración del neonato para descartar cualquier complicación hemorrágica.

No existen pruebas de que la administración a dosis bajas se asocie con riesgos significativos para la madre y/o el feto. Sin embargo, si éste se considera durante el embarazo, se recomienda que sea iniciado después de la semana 12 de gestación, cuando el riesgo de inducir anomalías cardíacas congénitas es mínimo.

De acuerdo con los datos disponibles, parece razonable recomendar el uso profiláctico de bajas dosis de aspirina en mujeres con el antecedente de pérdida de la gestación después del 1º trimestre con insuficiencia placentaria; mujer con el antecedente de RCIU grave en una gestación previa sea debido a una preeclampsia o de causa desconocida; o en la mujer con el antecedente de una preeclampsia de comienzo precoz en una gestación previa que obligó a terminar el embarazo antes de la semana 32.

En base a los mismos datos se recomienda que la aspirina con ese objetivo no se utilice en la mujer nulípara sana, con hipertensión arterial crónica moderada o con preeclampsia establecida.

Bibliografía

- Asymbekova GU, Banartsev PD, Ochan TB, et al The pharmacokinetics and pharmacodynamics of prophylactic doses of aspirin in pregnant women from a group at risk for placental insufficiency. *Eksp Klin Farmakol* 1995;58:35-39.
- Bar J, Hod M, Pardo J, et al. Effect on fetal circulation of low-dose aspirin for prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: Doppler flow study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:262-5.
- Bleyer WA, Breckenridge RT. Studies on the detection of adverse drug reactions in the newborn. II. The effects of prenatal aspirin on newborn hemostasis. *JAMA* 1970;213:2049.
- Botet F, Romero G, Montagut P, et al. Neonatal outcome in women treated for the antiphospholipid syndrome during pregnancy. *J Perinat Med* 1997;25:192-6.
- Bremer HA, Rotmans N, et al. Effect of low-dose aspirin during pregnancy on fibrinolytic variables before and after parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:986-91.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;105-113.
- CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:619-29.
- Collins E. Maternal and fetal effects of acetaminophen and salicylates in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58 (suppl):575.
- Collins E, Turner G. Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet* 1975;2:335.
- Coulam CB. Hypothesis: antiphospholipid antibodies associated with congenital anomalies? *Early Pregnancy* 1997;3:109-12.
- Dekker GA. The pharmacological prevention of pre-eclampsia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995;9:509-28.
- Di Sessa TG, Moretti ML, Khoury A, et al. Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:892-900.
- ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. ECPPA (Estudo Colaborativo para Prevencao da Pre-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:39-47.
- Ericksson M. Salicylate induced fetal damage late in pregnancy. An experimental study in mice. *Acta Paediatr Scand (suppl)* 1971;211:1.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 1988;71:122.
- González Campos J, Monedero M, Vinuesa M, et al. Abortions caused by anticardiolipin antibodies: prevention by low-dose acetylsalicylic acid. *Sangre (Barc)* 1997;42:179-82.
- Haslam RH. Neonatal purpura secondary to maternal salicylism. *J Pediatr* 1975;86:556.
- Haslam RR, Ekert H, Gillam GL. Haemorrhage in a neonate possibly due to maternal ingestion of salicylate. *J pediatr* 1974;84:556.
- Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr, et al. Low-dose aspirin: lack of association with an increase in abruptio placentae or perinatal mortality. *Obstet Gynecol* 1995;85:1055-8.
- Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1083-91.
- Heymann MA, Rudolph AM. Effects of acetylsalicylic acid on the ductus arteriosus and circulation in fetal lambs in utero. *Circ Res* 1976;38:418.
- Jackson AV. Toxic effects of salicylate on the foetus and mother. *J Pathol Bacteriol* 1948;60:587-93.
- Kallen BA, Olausson PO. Maternal drug use early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003;17:255-61.
- Klebanoff MA, Berendes HW. Aspirin exposure during the first 20 weeks of gestation and IQ at four years of age. *Teratology* 1988;37:249.
- Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997;337:148-53.
- Leitch H, Egarter C, Husslein P, et al. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:450-9.
- Levy G, Procknal J, Garrettson LK. Distribution of salicylate between neonatal and maternal serum at diffusion equilibrium. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:210-4.
- Lewis RB, Schulman JD. Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on the duration of human gestation and labour. *Lancet* 1973;2:1159-61.
- Lippert TH, Muck AO. Is prevention of pre-eclampsia with low dosage aspirin possible? Critical assessment of available studies. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996;56:88-92.
- Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. CLASP collaborative group. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:861-868.
- Lynd PA, Andreasen AC, Wyatt RJ. Intrauterine salicylate intoxication in a newborn. *Clin pediatr* 1976;15:912.
- Maher JE, Owen J, Hauth J, et al. The effect of low-dose aspirin on fetal urine output and amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:885-8.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. *Teratology* 1997;56:241-3.
- McCoy MC, Wang Y, Coffman TM, et al. Effects of low-dose aspirin therapy on plasma levels of polyunsaturated fatty acids: a preliminary investigation. *Am J Perinatol* 1995;12:371-4.
- McParland P, Pearce JM, Chamberlain GVP. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1990;335:1552-5.
- Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Br Med J* 1971;1:523-7.
- Newnham JP, Godfrey M, Walters BJ, et al. Low dose aspirin for the treatment of fetal growth restriction: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:370-4.
- North RA, Ferrier C, Gamble G, et al. Prevention of preeclampsia with

heparin and antiplatelet drugs in women with renal disease. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1995;35:357-62. • Oalmisano PA, Cassady G. Salicylate exposure in the perinate. JAMA 1969;209:556. • Owen J, Maher JE, Hauth JC, et al. The effect of low-dose aspirin on umbilical artery Doppler measurements. Am J Obstet Gynecol 1993;169:907-11. • Rai R, Cohen H, et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. BMJ 1997;25;314:253-7. • Richards ID. Congenital malformations and environmental influences in pregnancy. Br J Prev Soc Med 1969;23:218-25. • Rothman KJ, Fyler DC, et al. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. Am J Epidemiol 1979;109:433-9. • Rudolph AM. The effects of nonsteroidal antiinflammatory compounds on fetal circulation and pulmonary function. Obstet Gynecol 1981;58:63S. • Rymark P, Berntorp E, Nordsoj P, et al. Low-dose aspirin to pregnant women: single dose pharmacokinetics and influence of short term treatment on bleeding time. J Perinat Med 1994;22:205-11. • Saxon I. Associations between oral clefts and drugs during pregnancy. Int J Epidemiol 1975;4:37-44. • Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. N Engl J Med 1989;321:351. • Schrocksnadel H, Sitte B, Alge A, et al. Low-dose aspirin in primigravidae with positive roll-over test. Gynecol Obstet Invest 1992;34:146-150. • Sibai BM. Preeclampsia-eclampsia. Curr Probl Obstet Gynecol Fertil 1990;13:1. • Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med 1993;329:1213-8. • Slone D, Heinonen OP, Kaufman DW, et al. Aspirin and congenital malformations. Lancet 1976;1:1373. • Soller RW, Stander H. Maternal drug exposure and perinatal intracranial hemorrhage. Obstet Gynecol 1981;58:735-7. • Steyn DW, Odendaal HJ. Randomised controlled trial of ketanserin and aspirin in prevention of pre-eclampsia. Lancet 1997;350:1267-71. • Streissguth AP, Treder RP, Barr HM, et al. Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. Teratology 1987;35:211. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:14-5. • Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. Teratology 1996;54:84-92. • Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom-Anttila V, et al. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. Hum Reprod 1997;12:1567-72. • Turner G, Collins E. Fetal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. Lancet 1975;2:338. • Uzan S, Beaufrils M, Breart G, et al. Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDIA trial. Lancet 1991;337:1427-31. • Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. Pediatrics 1996;97:658-63. • Veille JC, Hanson R, Sivakoff M, et al. Effects of maternal ingestion of low-dose aspirin on the fetal cardiovascular system. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1430-7. • Wallenburg HCS, Dekker GA, Markovitz JW, et al. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. Lancet 1986;1:1-3. • Wallenburg HCS, Rotmans N. Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low-dose aspirin and dipyridamole. Am J Obstet Gynecol 1987;157:1230-5. • Walsh SW. Physiology of low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia. Semin Perinatol 1990;14:152. • Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. Am J Obstet Gynecol 1985;152:335. • Waltman R, Tricomi V, Shabanah EH, et al. The effect of anti-inflammatory drugs on parturition parameters in the rat. Prostaglandin 1973;4:93. • Warkany J, Takacs E. Experimental production of congenital malformations in rats by salicylate poisoning. Am J Pathol 1959;35:315. • Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects. N Engl J Med 1989;321:1639-42. • Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. N Engl J Med 1985;313:347-52.

Fármaco	ADENOSINA					
Grupo farmacológico	Antiarrítmico, vasodilatador periférico y coronario					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. La acción del fármaco comienza de 20 a 30 segundos después de su administración y la vida media es de 10 segundos. El paso transplacentario es mínimo, si es que el fármaco cruza la placenta.

La administración al pollo no demostró efectos teratogénos.

Cuando se aplicó directamente a nivel del cuarto ventrículo cerebral del feto de oveja, produjo depresión respiratoria. Sin embargo cuando se aplicó a la oveja gestante tanto en perfusión intravenosa continua como en inyecciones únicas, produjo alteraciones de la frecuencia cardíaca materna y disminución de la tensión arterial diastólica, pero no modificó la tensión arterial sistólica y el equilibrio ácido-base materno, ni la frecuencia cardíaca, la tensión arterial o el equilibrio ácido base fetal, ni la vasoconstricción placentaria in-

ducida por la acción de la angiotensina II.

Desde el año 1991 se reportaron diversos casos de uso del fármaco en el embarazo sobre todo para el tratamiento de la taquicardia supraventricular tanto fetal como materna, incluyendo una mujer en trabajo de parto activo, ocho durante el 1º trimestre y 1 caso de administración fetal directa. En todos ellos no se informó de efectos adversos teratogénos o de otro tipo asociados con la administración a la mujer embarazada.

De todos modos, no cabe esperar que existan, ya que la sustancia está ampliamente distribuida de forma natural en el organismo y su vida media es muy corta. Sin embargo, las dosis altas por vía intravenosa pueden ser potencialmente tóxicas para el feto, como se observó con otros agentes endógenos.

Los niveles endógenos de adenosina en sangre fetal no están relacionados con la edad de gestación, pero aumentan cuando existe anemia fetal y están correlacionados con la presión parcial de oxígeno en la

sangre fetal, sugiriendo que aumentan en respuesta

a la hipoxia tisular.

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 es un producto natural, ampliamente distribuido en todo el organismo, no cabe esperar que

tenga efectos adversos sobre el feto.

Sin embargo, como no se conoce si el fármaco puede ser peligroso para el feto cuando se administra a la mujer embarazada, sólo se debe utilizar 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.

Bibliografía

• Afridi I, Moise KJ Jr, Rokey R. Termination of supraventricular tachycardia with intravenous adenosine in a pregnant woman with Wolff-Parkinson-With syndrome. *Obstet Gynecol* 1992;80:481-3. • Bissonnette JM, Hohlmer AR, Knopp SJ. The effect of centrally administered adenosine on fetal breath movements. *Respir Physiol* 1991;84:273-85. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;33-34. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;32. • Elkayam U, Goodwin TM Jr. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol* 1995;75:521-3. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hagley MJT, Cole PL. Adenosine use in pregnant women with supraventricular tachycardia. *Ann Pharmacother* 1994;28:1241-2. • Harrison JK, Greenfield RA, Wharton JM. Acute termination of supraventricular tachycardia by adenosine during pregnancy. *Am Heart J* 1992;123:1386-8. • Kohl T, Tercanli S, Kececioğlu D, Et al. Direct fetal administration of adenosine for the termination of incessant supraventricular tachycardia. *Obstet Gynecol* 1995;85:873-4. • Landauer M, Phernetton TM, Rankin JHG. Maternal ovine placental vascular responses to adenosine. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1152-5. • Leffler S, Jonson DR. Adenosine use in pregnancy. Lack of effect on fetal heart rate. *Am J Emerg Med* 1992;10:548-9. • Mason BA, Ogunyemi D, Punia O, Koos BJ. Maternal and fetal cardiorespiratory responses to adenosine in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1558-61. • Mason BA, Ricci-Goodman J, Koos BJ. Adenosine in the treatment of maternal paroxysmal supraventricular tachycardia. *Obstet Gynecol* 1992;80:478-80. • Podolsky SM, Varon J. Adenosine use during pregnancy. *Ann Emerg Med* 1991;20:1027-8. • Ross Russell RI, Greenough A, et al. Fetal anaemia and its relation with increased concentrations of adenosine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1993;68:35-6. • Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989;40, 566.

Fármaco	ADRENALINA					
Sinónimos	Epinefrina					
Grupo farmacológico	Simpaticomimético (adrenérgico)					
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 de la adrenalina en la mujer embarazada; cruza la placenta humana.

La administración a algunas especies de animales es teratogénico, pero no se demostró este efecto en el ser humano.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones y sus recién nacidos, incluyó 189 mujeres con antecedente de uso en el 1º trimestre de la gestación y 508 exposiciones al fármaco en cualquier momento del embarazo, demostrando que no existió asociación significativa entre malformaciones mayores y menores durante el uso en el 1º trimestre y una leve asociación entre hernia inguinal al naciemien-

to cuando su uso fue en cualquiera de los trimestres restantes.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 35 fueron expuestos durante el 1º trimestre, no halló malformaciones mayores de 1,5 esperadas.

La adrenalina inhibe las contracciones uterinas espontáneas o inducidas por la oxitocina, causando un periodo prolongado de atonía uterina con hemorragia y consecuente anoxia fetal.

Su uso junto con la bupivacaína en la analgesia epidural durante el parto es controvertido, se asoció con prolongación de la primera etapa del parto, y aparentemente con aumento de la resistencia vascular en la circulación útero-placentaria, lo que alteraría el

flujo sanguíneo.

Recomendaciones

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

No se recomienda la utilización durante el emba-

razo, 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.

Se ha sugerido que en aquellas situaciones en que se requiera un agente presor (hipotensión materna), la efedrina es una mejor elección que la adrenalina.

Bibliografía

• Alahuhta S, Rasanen J, Jouppila P, et al. Uteroplacental and fetal circulation during extradural bupivacaine-adrenaline and bupivacaine for caesarean section in hypertensive pregnancies with chronic fetal asphyxia. *Br J Anaesth*. 1993;71:348-53. • 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*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;569-70. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;31. • Dounas M, O'Kelly BO, Jamali S, et al. Maternal and fetal effects of adrenaline with bupivacaine (0.25%) for epidural analgesia during labour. *Eur J Anaesthesiol*. 1996;13:594-8. • Entman SS, Moise KJ. Anaphylaxis in pregnancy. *S Med J* 1984;77:402. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;345-56. • Morgan CD, Sandier M, Panigel M. Placental transfer of catecholamines in vitro and in vivo. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:1068-75. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;9. • Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. ed. 3. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1980;134-5.

Fármaco	AMILORIDA, <i>hidrocloruro de</i>					
Sinónimos	Amiprazida					
Grupo farmacológico	Diurético					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	B3	B3	B3	
En la hipertensión arterial: 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; sí lo hace en el animal de experimentación.

La administración al conejo a 20 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) y a ratones 25 veces superiores la DMRH no tiene efectos teratogénos, aunque se asoció con escasa ganancia materna de peso, disminución del peso al nacer o de la supervivencia en la descendencia en ratas, así como pérdida materna de peso en conejos.

La administración de acetazolamida-amilorida al ratón durante los días 9 y 10 de gestación causó formación de un segundo uréter, anterior al uréter original, induciendo un segundo riñón. Este nuevo uréter no establece conexión con la vejiga en desarrollo y permanece unido al conducto mesonéfrico, posiblemente por la inhibición del intercambio

Na⁺/H⁺ causado por la amilorida.

De hecho en el modelo experimental cuando se combinan ambos fármacos, la reducción del pH intracelular es más intensa que cuando se administra la acetazolamida sola. El pH también se reduce en el plasma embrionario y en los compartimentos extra-embrionarios, como el líquido exocelómico o el líquido amniótico; estos cambios en el pH pueden ser la causa o contribuir a las anomalías en el desarrollo.

En el modelo experimental en fetos de oveja con cateterización crónica, el fármaco tiene un efecto variable sobre la excreción de sodio, pero modifica la excreción de potasio por la orina y aumenta el cociente urinario Na/K.

Por otra parte, en ratas a término reduce el aclaramiento materno-fetal del sodio a través de la placenta.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

La información sobre el riesgo teratogéno aso-

ciado con la exposición del feto humano es muy escasa y se reportaron 3 casos de su uso junto a otros fármacos.

El primero, en una mujer con diagnóstico de hipertensión renovascular, recibió amilorida asociado a captoril y amiodarona durante el 1º trimestre, se realizó posteriormente interrupción voluntaria del embarazo, constatándose un feto con malformaciones a nivel del miembro inferior derecho y de la calota craneana. Los autores atribuyeron el hecho al uso del captoril, sin embargo al mismo no se le atribuyen malformaciones con su uso durante el 1º trimestre.

El segundo, es el de una mujer de 21 años con diagnóstico de síndrome de Batter, quien recibió desde el 1º trimestre de la gestación 20-30 mg/día del fármaco y 160-300 mg/día de cloruro de potasio. Las dosis fueron incrementándose durante el embarazo de acuerdo a los requerimientos del potasio. A la semana 30 se detectó restricción del crecimiento intrauterino y a la semana 41 por parto vaginal, nació una niña de 2.800 gr aparentemente sana.

Finalmente, una mujer que recibió el fármaco asociado a hidroclorotiazida y amiodarona por un cuadro severo de fibrilación atrial crónica; en la semana

37 de gestación se realizó cesárea, nació un niño de 3.700 gr sin anomalías estructurales evidenciadas.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 28 fueron expuestos durante el 1º trimestre; resultaron 2 (7,1%) nacidos con malformaciones congénitas mayores de lo esperado, una de las cuales fue un caso de hipospadias. No observaron malformaciones en otras 5 categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia o defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las 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 mostrado efectos teratógenos que no fueron confirmados en estudios en embarazadas durante el 1º trimestre de gestación y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

La experiencia clínica con el uso de este fármaco en la gestación es muy pequeña.

Bibliografía

- Atkinson DE, Sibley CP, Robinson NR. Amiloride reduces maternofetal clearance of sodium across the near-term rat placenta. *Q J Exp Physiol* 1989;74:557-60.
- Almeida OD Jr, Spinnato JA. Maternal Bartter's syndrome and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1225-6.
- Bell SM, Schreiner CM, Resnick E, et al. Exacerbation of acetazolamide teratogenesis by amiloride and its analogs active against Na⁺/H⁺ exchangers and Na⁺ channels. *Reprod Toxicol* 1997;11:823-31.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;556-7.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;36.
- Duminy PC, Burger PT. Fetal abnormality associated with the use of captopril during pregnancy. *S Afr Med J* 1981;60:805.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Kairaitis K, Lumbers ER. The influence of endogenous mineralocorticoids on the composition of fetal urine. *J Dev Physiol* 1990;13:347-51.
- Miller TA, Scott WJ Jr. Abnormalities in ureter and kidney development in mice given acetazolamide-amiloride or dimethadione (DMO) during embryogenesis. *Teratology* 1992;46:541-50.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;14.
- Robson DJ, Jeeva Raj MV, et al. Use of amiodarone during pregnancy. *Postgrad Med J* 1985;61:75-7.
- Scott WJ, Duggan CA, et al. Reduction of embryonic intracellular pH: a potential mechanism of acetazolamide-induced limb malformations. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;103:238-54.

Fármaco		AMIODARONA			
Grupo farmacológico		Antiarrítmico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
D	D	D	D	D	D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco contiene alrededor de 75 mg de yodo por cada dosis de 200 mg; no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada.

Tanto el fármaco, su metabolito (N-desetilamio-

darona) como el yodo, cruzan la placenta humana. Cuando la madre recibe el fármaco a las dosis habituales la concentración de amiodarona en sangre del cordón umbilical oscila entre 0,05 y 0,35 µg/ml y de N-desetilamiodarona entre 0,05 y 0,55 µg/ml, lo que representa alrededor de un 25% de los niveles

en sangre materna.

En casos de hydrops fetalis, la cantidad del fármaco que cruza la placenta depende del grado de afectación, no alcanzándose las concentraciones esperadas hasta que se logra la compensación cardiovascular del feto.

La administración a ratas a 1,4 veces superiores la dosis máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) tiene efectos embriotóxicos con aumento de las reabsorciones embrionarias, crecimiento intrauterino retardado y retardo en la osificación del esternón y metacarpios. Sin embargo a 0,4 a 0,7 veces respectivamente la DMRHSC, no se observó estos efectos.

Cuando se administran a conejos 0,1, 0,3 y 0,7 veces superiores respectivamente la DMRHSC no se demostró efectos embriotóxicos, pero cuando la administración es a 2,7 veces superior la DMRHSC se observó que más del 90% de los fetos abortan. No demostró efectos teratogénicos en conejos. Sin embargo los estudios en el animal de experimentación no siempre reproducen la respuesta en el ser humano.

Se informaron numerosos casos de uso del fármaco durante el embarazo administrado por causas maternas. Una mujer tratada con 200 mg diariamente durante los 3 últimos meses del embarazo por taquicardia auricular resistente; dio a luz una niña de 2.780 gr a las 40 semanas de gestación. El recién nacido, aparentemente sano, presentó valores normales de la función tiroidea. Tanto la madre como la niña presentaron un intervalo QT prolongado en el electrocardiograma.

Otro reporte informó el caso de una mujer tratada a la semana 34 de gestación por fibrilación auricular resistente a otros fármacos. Inició el tratamiento con dosis de 800 mg/día por una semana pero fue disminuyendo hasta 400 mg/día con la cual continuó incluso en la semana 41, cuando finalizó con un recién nacido de 3.200 gr. Durante el trabajo de parto el feto presentó bradicardia (104 a 120 latidos/minuto) que persistió durante las primeras 48 horas de vida. No se observó efectos adversos ni alteración en la función tiroidea del neonato.

Una mujer de 31 años con fibrilación auricular tratada con 200 mg/día asociado a diuréticos durante todo el embarazo, dio a luz una niña de 3.500 gr sin bocio ni cambios corneales a la semana 37 de gestación. Sin embargo en la sangre del cordón se constataron niveles de T4 elevados que persistieron hasta la primera semana de vida (209 y 207 nmol/l) pero con niveles de TSH normales (3,2 mU/L y < 1 mU/L respectivamente).

Otro reporte indicó que el uso del fármaco en una

mujer con diagnóstico de fibrilación auricular severa desde la semana 16 de gestación con dosis de 800 mg/día por una semana y de 200 mg/día durante el resto de la gestación. A la semana 39 nació un varón con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y 2.660 gr, sin bocio y con niveles normales de T4 libre, T3 libre y TSH. Sólo se evidenció en el electrocardiograma a las 24 horas de vida prolongación del intervalo QT. A los 6 meses el seguimiento fue normal.

Un informe de 5 casos tratados con el fármaco por diversos tipos de arritmias fetales fue descrito, en 4 expuestos durante toda la gestación y 1 durante las últimas 6 semanas. Una gestación fue interrumpida a la semana 34 por RCIU severo, pero los demás llegaron al término con crecimiento normal. En ninguno de ellos se observó efectos colaterales como bocio, microdepósitos corneales, fibrosis pulmonar o signos dermatológicos o neurológicos. Todos ellos fueron clínicamente eutiroides, pero 1 de los 5 recién nacidos presentó un cuadro laboratorial transitorio de hipotiroidismo, con bajas concentraciones de T4, que respondió satisfactoriamente al tratamiento. En este último caso, cuya madre había consumido también β -bloqueantes (metoprolol) durante todo el embarazo y la amiodarona sólo en las últimas 6 semanas, el niño presentó a los 5 años de vida retraso en el desarrollo motor. Los demás niños fueron normales en un período de seguimiento de 8 meses a 5 años.

Se informó de 2 casos de efectos teratógenos asociados con el uso del fármaco. El primero en una mujer que luego de 4 años de tratamiento con 400 mg/día del fármaco por fibrilación ventricular, quedó embarazada y a las 35 semanas de gestación nació un varón prematuro de 2.540 gr con soplo holosistólico y hernia umbilical. A las 2 semanas de vida presenta insuficiencia cardíaca congestiva moderada, luego del cual se realizó una ecocardiografía que informó gran defecto medio del septo interventricular con marcada dilatación tanto del atrio como del ventrículo izquierdo además de hipertrofia ventricular izquierda. El defecto estaba aún presente a los 21 meses de vida. Un segundo embarazo en esta misma mujer con similar dosis del fármaco, decide interrumpir voluntariamente la gestación a las 11 semanas, constatándose un feto con tórax normal.

El segundo caso se relacionó con alteraciones neurológicas, pero ambos casos descritos podrían ser asociaciones fortuitas.

El fármaco puede afectar a la función tiroidea fetal ya que los adultos tratados con él pueden desarrollar hipotiroidismo en el 5-8% o hipertiroidismo en el 2-5%, posiblemente por la sobrecarga de yodo. El feto y el neonato son más sensibles a la exposición a las cantidades excesivas de yodo.

Aunque en la mayoría de los casos tratados no se informó alteraciones de la función tiroidea del recién nacido, 2 fetos expuestos observaron bocio e hipotiroidismo. Uno de ellos, de 30 semanas con taquicardia (220 lat/min) e insuficiencia cardíaca congestiva fue tratado con digoxina y propanolol sin obtener mejoría. A la semana 32 se administra digoxina y amiodarona (1.200 mg/día durante 3 días, seguidos de 600 mg/día hasta el nacimiento) causó disminución de la frecuencia cardíaca a 110-180 lat/min, con mejoría de la insuficiencia cardíaca. El feto nació a la semana 35, con taquicardia de hasta 200 lat/min y fue tratado con digoxina, furosemida y propanolol. El nacido presentó bocio y resultados anormales de las pruebas de función tiroidea, con descenso de la T4 total, T4 libre y aumento de la TSH. Fue tratado con 10 µg/día de T4 hasta los 3 meses de edad, momento en que las funciones cardíacas y tiroideas eran normales; a los 15 meses el control era normal.

El otro, en una gestante con síndrome de Wolff-Parkinson-White tratada con 200 mg/día del fármaco desde la semana 13 de gestación hasta el término. La madre no presentó ningún síntoma o signo de hipotiroidismo. En sangre del cordón umbilical existía un aumento de la TSH y un descenso de la T4. El neonato tenía un bocio homogéneo, hipotonía persistente, bradicardia, fontanelas anterior y posterior grandes así como macroglosia. La bradicardia se resolvió al cabo de algunos días. La eliminación urinaria de yodo fue alta hasta la 6ª semana de vida. La amiodarona y su metabolito se identificaron en la sangre del neonato hasta un mes después del nacimiento. Existió retraso en la edad ósea que persistía a los 20 meses de edad. El tratamiento con levotiroxina durante los primeros 20 meses de vida condujo a la desaparición completa del bocio a los 3 meses de edad, pero existía un retraso en el desarrollo psicomotor.

Se describieron 18 casos de arritmias fetales tratadas con el fármaco, en todos se utilizó tras fracasar el tratamiento con digoxina o con otros fármacos. Se logró una mejoría total o parcial en 61% (11/18); el fármaco parece ser más eficaz en el tratamiento de la taquicardia supraventricular (tasa de fracasos del 11%) que en el del flúter auricular (tasa de fracaso del 50%).

Otro estudio de una cohorte histórica describió los efectos fetales del tratamiento materno con el fármaco; 12 mujeres fueron incluidas con diversas indicaciones cardíacas tratadas con 321 mg/día de dosis promedio del fármaco durante la gestación, 7 tratadas a lo largo de todo el embarazo, de las cuales

1 finalizó en aborto espontáneo a la semana 11. En 6 se asoció un β-bloqueante durante el embarazo pero en 1 se interrumpió su consumo a las 14 semanas. En las 5 restantes el tratamiento con el fármaco empezó en el 2º o 3º trimestre, asociados en 3 con varios intervalos a β-bloqueantes.

Llegaron al término de la gestación 11 mujeres, de las cuales en 2 de 3 muestras de sangre de cordón umbilical fue detectado el fármaco, en una 0,2 µg/ml (en suero materno no detectable) en tanto que en las restantes el nivel fue del 21,3% de la concentración materna. Un recién nacido presentó hipertiroidismo, asintomático y transitorio, en tanto que otro hipotiroidismo; bradicardia fetal se constató en 3, dos de los cuales también habían sido expuestos a β-bloqueantes (acebutolol y propranolol). De igual manera 4 con restricción del crecimiento intrauterino, de los cuales 2 habían recibido β-bloqueantes.

Se constataron 2 malformaciones congénitas, una de ellas expuesta durante el 1º trimestre asociada a propranolol y quinidina (las tres primeras semanas) el recién nacido presentó movimientos involuntarios tipo nistagmus a nivel de la cabeza. El otro caso, un niño con hipotonía, hipertelorismo y micrognatia, recibió el fármaco desde la semana 20, atenolol de la semana 18 a la 20.

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.

Los riesgos de una alteración de la función del tiroides fetal aconsejan evitar su uso como fármaco de primera línea.

Si se utiliza durante el embarazo, o la mujer inicia su gestación cuando está bajo tratamiento, debe ser informada de los potenciales peligros para el feto a pesar de los escasos datos disponibles.

Como la vida media es larga (14-58 días), la mujer tratada con este fármaco que planifica comenzar un embarazo, debe interrumpir su consumo meses antes de que se inicie la gestación, para evitar el riesgo de exposición embrionaria precoz.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;60-7. • Candelpergher G, Buchberger R, et al. Trans-placental passage of amiodarone: electrocardiographic and pharmacologic evidence in a newborn. G Ital Cardiol 1982;12:79-82. • De Wolf D, De Schepper J, Verhaaren H, et al. Congenital hypothyroid goiter and amiodarone. Acta Paediatr Scand 1988;77:616-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;30. • Fabre González

E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • • Gembruch U, Manz M, Bald R, et al. Repeated intravascular treatment with amiodarone in a fetus with refractory supraventricular tachycardia and hydrops fetalis. Am Heart J 1989;118:1335-8. • Ito S, Magee L, Smallhorn J. Farmacoterapia de las arritmias fetales. Clin Perinatol (ed esp) 1994;3:549-77. • Laurent M, Betremieux P, et al. Neonatal hypothyroidism after treatment by amiodarone during pregnancy. Am J Cardiol 1987;60:942. • McKenna WJ, Harris L, Rowland E, et al. Amiodarone therapy during pregnancy. Am J Cardiol 1983;51:1231-3. • Ovadia M, Brito M, et al. Human experience with amiodarone in the embryonic period. Am J Cardiol 1994;73:316-7. • Pitcher D, Leather HM, et al. Amiodarone in pregnancy. Lancet 1983;1:597-8. • Plomp TA, Vulsma T, de Vijlder JJM. Use of amiodarone during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992;43:201-7. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;16. • Rey E, Bachrach LK, Burrow GN. Effects of amiodarone during pregnancy. Can Med Assoc J 1987;136:959-60. • Robson DJ, Jeeva Raj MV, et al. Use of amiodarone during pregnancy. Postgrad Med J 1985;61:75-7. • Rotmensch HH, Rotmensch S, Eikayam U. Management of cardiac arrhythmias during pregnancy: current concepts. Drugs 1987;33:623-33. • Strunge P, Frandsen J, Andreassen F. Amiodarone during pregnancy. Eur Heart J 1988;9:106-9. • Sweetman SC, Blake PS, McMcGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1100.

Fármaco	AMLODIPINA, <i>besilato de</i>					
Grupo farmacológico	Bloqueante de los canales del calcio (dihidropiridinas)					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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. Además, otros bloqueadores de los canales del calcio que han sido estudiados sí lo hacen.

La administración a ratas y conejos durante el período de organogénesis, a 8 y 23 veces superiores respectivamente a la dosis máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) no tiene efectos teratogénos, aunque administrada en las primeras se observó disminución en el tamaño de la camada (50%), aumento del número de muertes fetales (x 5), de la duración de la gestación y del parto. El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se dispone de información sobre efectos adversos teratogénos o no teratogénos con la administración a 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 adversos 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.

Si es necesario utilizar un fármaco de este grupo, es preferible seleccionar otra droga sobre la que se tenga mayor experiencia como la nifedipina.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;70. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;39. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	AMRINONA					
Grupo farmacológico	Agente cardíaco inotrópico positivo, vasodilatador					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a conejos de Nueva Zelanda a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano produce anomalías esqueléticas y morfológicas fetales, hecho que no se observó en otras razas de conejos ni en las ratas.

Cuando se administra a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, causa una disminución en el tamaño de la camada, aumento del número de muertes fetales, de la duración de la gestación y de la duración del parto.

Por otra parte, la administración a mandriles no modificó el flujo sanguíneo de la arteria uterina.

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

Existe un informe que describió la utilización en el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a endocarditis bacteriana en una mujer de 34 años a las 18 semanas de gestación, tras no existir respuesta terapéutica con dopamina y dobutamina.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;86.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fishburne JJ Jr, Dormer KJ, Payne GG, et al. Effects of amrinone and dopamine on uterine blood flow and vascular response in the gravid baboon. Am J Obstet Gynecol 1988;158:829-37.
- Jelsema RD, Bhatia RK, Ganguiy S. Use of intravenous amrinone in the short-term management of refractory heart failure in pregnancy. Obstet Gynecol 1991;78:935-6.
- Notterman DA. Inotropic agents. Catecholamines, digoxin, amrinone. Crit Care Clin 1991;7:583-613.

Fármaco		ATENOLOL			
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
D	D	D	C	C	C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La farmacocinética durante la gestación es similar a la que existe fuera del embarazo. Tras la administración de 100 mg/día a la mujer embarazada, la vida media sérica es de 8 horas y la eliminación urinaria de 52 mg/24 horas.

El fármaco cruza la placenta humana; en un modelo de perfusión placentaria "in vitro" la transferencia es de 1/4 a 1/3 de la de otros β -bloqueantes más liposolubles, como propranolol, timolol y labetalol. El cociente de la concentración en sangre feto/materna es próximo a la unidad.

La dosis inicial fue 0,5 mg/kg, seguida de 2 μ g/kg/minuto en perfusión intravenosa continua, se constató mejoría en el gasto cardíaco y la insuficiencia cardiaca, pero la paciente desarrolló hipoxemia, acidosis metabólica y contracciones ventriculares prematuras. Estos efectos desaparecieron cuando se interrumpió la administración del fármaco.

Durante el tratamiento con el fármaco no se modificó la frecuencia cardíaca fetal. Sin embargo 11 días después de suspender el tratamiento se produjo la muerte del feto, tal vez debido al gran deterioro materno.

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 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.

No se encontró relación entre el fármaco y malformaciones fetales en los estudios en ratas y conejos. Sin embargo tiene efectos embriotóxicos y/o fototóxicos dosis dependiente; luego de la administración a ratas a 25 veces la dosis máxima recomendada para el tratamiento de la hipertensión en el ser humano (DMRHH), produce aumento de reabsorciones embrionarias y fetales. Similares efectos no se observaron en el conejo a 12,5 veces la DMRHH.

Por otro lado, algunos autores informaron que la exposición a animales de experimentación durante la gestación se relacionó con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

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

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 105 fueron expuestos durante el 1º trimestre, observaron 12 (11,4%) nacidos con malformaciones mayores de 4 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 3/1 malformaciones cardiovasculares, 1/0 labio leporino, 0/0 espina bífida, 0/0 polidactilia, 1/0 defectos de reducción de miembros y 4/0 hipospadias. Sólo con ésta última puede existir una posible asociación, pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pueden haber influido en los datos.

Se reportó el caso de una mujer de 25 años, obesa (134 kg al término), sin antecedentes familiares de cáncer y con hijos sanos, tratada con 100 mg/día desde el 2º mes de gestación hasta el nacimiento a la semana 37 de un niño de 3.790 gr con fibromatosis peritoneal; recibió además suplementos de magnesio y ocasionalmente metoclopramida. El recién nacido fue tratado con quimioterapia durante los 3 primeros meses de vida con buena evolución hasta los 4 años de edad que presentó escoliosis severa. El autor atribuyó la aparición de este raro tumor a la exposición al fármaco ya que entre otras razones la localización de la masa tumoral fue similar a las fibrosis reportadas en adultos expuestos al atenolol.

Hay controversia si el fármaco aumenta la incidencia RCIU. Un estudio doble ciego, placebo-controlado, comparó el uso del atenolol (n=46) con placebo (n=39) en el tratamiento de la hipertensión arterial leve a moderada durante el 3º trimestre de la gestación; reportó que el peso medio al nacer fue de 2.961 gr en el grupo expuesto y 3.017 gr en el grupo placebo, si bien en el primero la duración promedio del embarazo fue una semana más larga, 39 vs 38 semanas. El peso medio de la placenta fue de 608 gr a 548 gr respectivamente y 7 neonatos en cada grupo fueron pequeños para la edad gestacional. En todos los parámetros evaluados no hallaron diferencias estadísticamente significativas incluyendo hipoglicemia, enfermedad de membrana hialina o hiperbilirrubinemia en el recién nacido.

En un estudio no randomizado se comparó el fármaco con otros dos β -bloqueantes en el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo. El peso medio al nacer de los nacidos de las madres tratadas con atenolol fue inferior al de aquellos expuestos al acebutolol o pindolol (2.820 gr vs. 3.160 gr vs. 3.338

gr).

Otro estudio similar comparó 28 exposiciones al atenolol con un número similar al labetalol en el tratamiento de 6 gestantes con hipertensión crónica en el embarazo o 50 con hipertensión gestacional, con dosis promedios diarias de 144,6 mg de atenolol y 614 mg de labetalol, hallaron diferencias importantes en el peso al nacer entre los dos grupos, de 2.750 gr vs. 3.280 gr, $p < 0.001$. Dos recién nacidos fueron prematuros en el primer grupo comparado con uno del segundo. Además 2 madres tratadas con atenolol tuvieron muerte fetal intrauterina a las 29 y 38 semanas respectivamente.

En un estudio prospectivo randomizado que comparó 24 mujeres tratadas con el fármaco con 27 tratadas con pindolol a partir de la semana 33, no se observó ninguna diferencia en la duración de la gestación, peso al nacer, puntuación de Apgar, tasa de cesárea y glucemia en sangre del cordón umbilical. Sólo se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el peso de la placenta, 440 gr vs 533 gr, $p < 0.02$.

Se informó además en un estudio que se utilizó atenolol a dosis de 50 a 200 mg/día para tratar hipertensión esencial leve a partir de la semana 16 de gestación (edad media) y lo comparó con un grupo placebo, los recién nacidos en el grupo tratado tuvieron un peso al nacer significativamente más bajo que los controles, 2.620 gr vs 3.530 gr, $p < 0.001$. En el grupo de casos 5 de los recién nacidos pesaron alrededor del percentil 5 y 10 alrededor del percentil 10, comparado con 1 del grupo control que su peso se ubicó alrededor del percentil 25. Además en el grupo de tratados con atenolol el peso de la placenta fue significativamente menor, de 442 gr vs 635 gr, $p < 0.002$.

En 1997 reportaron un trabajo que analizó 398 gestaciones consecutivas en una clínica especializada en hipertensión y embarazo. Se incluyeron 76 mujeres tratadas con atenolol y fueron comparadas con 22 gestantes que utilizaron bloqueadores de los canales del calcio, 26 gestantes con diuréticos, alfa metildopa en 17 de ellas así como otros β -bloqueantes en 12 y finalmente sin terapia farmacológica en 235 gestantes. El peso medio del los recién nacidos / peso de la placenta en el grupo del atenolol fue de 2.190 gr / 390 gr ($p < 0.001$), otros β -bloqueantes 2.360 gr / 450 gr, bloqueadores de los canales del calcio 2.500 gr / 385 gr ($p = 0.001$), diuréticos 2.530 gr / 500 gr, alfa metildopa 2.700 gr / 500 gr y sin tratamiento farmacológico 2.780 gr / 535 gr. El índice ponderal ($\text{kg/m}_3 \times 104$), una medida indirecta del funcionamiento placentario en algunas formas de RCIU también fue calculado con los siguientes resultados: 2,21 ($p < 0.001$), 2,44; 2,22; 2,33; 2,67 y 2,39 respectivamente. Los autores concluyeron que existe una asociación

ción entre el uso del atenolol y la restricción del crecimiento intrauterino así como en el peso de la placenta.

Debemos considerar que las diferencias observadas en el peso al nacer en los estudios mencionados pueden ser debido a la gravedad de la enfermedad materna.

Otro hecho controvertido es si el fármaco interfiere con la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) o en la respuesta cardiovascular fetal al estrés (hipoxia); mientras que algunos estudios confirman dicho efecto, otros lo rechazan. Se informó que el fármaco no induce cambios clínicamente significativos en el registro de la FCF anteparto; no se modifican las aceleraciones de la FCF en respuesta a los movimientos del feto, ni la variabilidad latido a latido, ni los patrones de la FCF relacionados con las contracciones uterinas (desaceleraciones tardías y variables).

Se observó bloqueo β -adrenérgico persistente, con bradicardia en reposo y con el llanto, junto con hipotensión en un nacido cuya madre había sido tratada con 100 mg/día por hipertensión arterial.

En otro estudio, 39% (18 de 46) de los recién nacidos expuestos al fármaco presentaron bradicardia, frente al 10% (4 de 39) de los expuestos a placebo ($p < 0.01$); ninguno de los nacidos requirió tratamiento.

En un estudio prospectivo y randomizado, 120 mujeres que desarrollaron hipertensión arterial durante el 3º trimestre de la gestación fueron asignadas al azar (doble ciego) a recibir atenolol o placebo. El atenolol redujo la presión arterial mientras que el tratamiento convencional con reposo en cama no tuvo efecto. Los nacidos fueron seguidos hasta el

año de edad, sin que se observasen complicaciones a corto ni a medio plazo, por lo que su exposición durante el embarazo no parece tener ningún efecto sobre el crecimiento y la conducta del nacido durante el primer año de vida.

Otros efectos asociados al uso de bloqueantes β -adrenérgicos durante el embarazo informaron de parto pretérmino, depresión neonatal, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

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

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

Si es necesario utilizar durante el embarazo se recomienda evitar durante el 1º trimestre de la gestación, utilizar la dosis mínima eficaz, cuando sea posible interrumpir el tratamiento 2-3 días antes del parto, con el objeto de limitar los efectos de los β -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación, se debe vigilar la aparición en el nacido de síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;117-25.
- Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *Br Med J* 1990;301:587-9.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Dubois D, Peticolas J, Temperville B, et al. Treatment of hypertension in pregnancy with β -adrenoceptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13(Suppl):3755-85.
- Dubois D, Peticolas J, et al. Treatment with atenolol of hypertension in pregnancy. *Drugs* 1983;25(Suppl 2):215-8.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988;115:147-52.
- Ingemansson I, Liedholm H, Montan S, et al. Fetal heart rate during treatment of maternal hypertension with beta-adrenergic antagonists. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;118(Suppl):95-7.
- Lardoux H, Gerard J, Blazquez G, et al. Hypertension in pregnancy: evaluation of two beta blockers atenolol and labetalol. *Eur Heart J* 1983;4(Suppl G):35-40.
- Liedholm H, Melander A, Bitzen PO, et al. Transplacental passage and breast milk accumulation of atenolol in humans. *Drugs* 1983;25(Suppl 2):217-8.
- Lip GY, Beevers M, Churchill D, et al. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997;79:1436-8.
- Melander A, Niklasson B, Ingemarsson I, et al. Transplacental passage of atenolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14:93-4.
- Montan S, Solum T. Influence of beta-1-adrenoceptor blocker atenolol on antenatal cardiotocography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;118(suppl):99.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JRProus Editores, 1992;23.
- Reynolds B, Butters L, Evans J, et al. The first year of life after the use of atenolol in pregnancy associated hypertension. *Arch Dis Child* 1984;59:1061-3.
- Rubin PC, Butters L, Clark DM, et al. Atenolol in the treatment of essential hypertension during pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14(2):279.
- Rubin PC, Butters L, Clark DM, et al. Placebo-controlled trial of atenolol in treatment of pregnancy-associated hypertension. *Lancet* 1983;1:431-4.
- Schneider H, Proegler M. Placental transfer of B-adrenergic antagonists studied in an in vitro perfusion system of human placental tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:42-7.
- Satge D, Sascio AJ, Col J-Y, et al. Antenatal exposure to atenolol and retroperitoneal fibromatosis. *Reprod Toxicol* 1997;11:539-414.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1105.
- Tabacova SA, Kimmel CA, et al. Animal-human concordance in the developmental toxicity of two antihypertensive agents (abstract). *Teratology* 2002;65:304.
- Thorley KJ. Pharmacokinetics of atenolol in pregnancy and lactation. *Drugs* 1983;25(Suppl 2):216-7.
- Tuimala R, Hartikainen-Sorri A-L. Randomized comparison of atenolol and pindolol for treatment of hypertension in pregnancy. *Curr Ther Res* 1988;44:579-84.
- Woods DL, Morrelli DF. Atenolol: side effects in a newborn infant. *Br Med J* 1982;285:691-2.

Fármaco		ATORVASTATINA <i>calcica</i>			
Grupo farmacológico		Hipolipemiente			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
X	X	X	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas a 30 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano basados en la superficie corporal (DRHSC) y conejos a 20 veces la DRHSC demostró ser teratogénica. Sin embargo en las primeras a dosis 22 veces superiores la DRHSC produce disminución de peso al nacimiento.

Otro reporte halló datos de toxicidad en los recién nacidos de ratas y conejos cuando el fármaco fue utilizado a dosis tóxicas para el ser humano, además efectos teratogénicos en otras especies de animales.

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

El colesterol y otros productos de la vía de síntesis

del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal, incluyendo la síntesis de esteroides y la formación de las membranas celulares. Ante la capacidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, como es la atorvastatina, de reducir la síntesis de colesterol, el fármaco puede ser peligroso para el feto.

Recomendaciones

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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

Si planifica un embarazo debe interrumpir el tratamiento con el fármaco antes de la concepción.

Si se utiliza inadvertidamente durante el embarazo o la paciente inicia la gestación cuando está siendo tratada con el fármaco, se debe interrumpir su administración además de informar a la mujer de los riesgos potenciales para el feto.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;127-8.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;43.
- Dostal LA, Schardein JL, Anderson JA. Developmental toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in rats and rabbits. Teratology 1994;50:387-94.
- Henck JW, Craft WR, Black A, et al. Pre- and post natal toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin in rats. Toxicol Sci 1998;41:88-99.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1106.
- Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, et al. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. Reprod Toxicol 2004;18:619-21.

Fármaco	ATROPINA				
Sinónimos	Metilatropina, hioscinamina				
Grupo farmacológico	Parasimpaticolítico				
FDA			CERP (*)		
1° trim C	2° trim C	3° trim C	1° trim C	2° trim C	3° trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Cruza rápidamente la placenta después de la administración por vía intravenosa (IV) a la madre, las concentraciones máximas se alcanzan a los 5 minutos y el efecto máximo sobre la frecuencia cardíaca fetal (FCF) se produce al cabo de 25 minutos.

Tras la administración a la madre, los niveles del fármaco descienden con mucha rapidez en los primeros 3-5 minutos y más lentamente después; los niveles en sangre fetal son muy variables dependiendo de su concentración en sangre materna.

A los 5-15 minutos después de la administración IV de una dosis de 12,5 µg/kg de atropina a la madre, los niveles en sangre fetal fueron 1,2 veces más altos que en sangre materna.

Otro estudio informó que los niveles en sangre de la vena umbilical fueron del 12% al minuto y del 93% a los 5 minutos de la administración de 0,5 µg/kg del fármaco a la madre en relación con la concentración en sangre materna. En la sangre de la arteria umbilical los niveles fueron 50% de los observados en la sangre de la vena umbilical simultáneamente.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 401 casos de exposición al fármaco durante el 1° trimestre y 1.198 en cualquier etapa de la gestación. En ambos casos no observaron asociación con anomalías congénitas. Sin embargo, cuando se incluyó a todos los fármacos parasimpáticos (n = 2.323 exposiciones) se determinó una posible asociación con malformaciones menores.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 381 fueron expuestos durante el 1° trimestre; observaron 18 (4,7%) malformaciones mayores de 16 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 4/4 malformaciones cardiovasculares, 0/0,5 labio leporino, 1/0 espina bífida, 2/0 polidactilia, 1/1 hipospadias y 2/0 defectos de reducción de miembros. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas, salvo la reduc-

ción de miembros, pero otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pueden haber influido en los datos.

Los efectos no teratogénicos de la administración de atropina a la madre sobre el feto dependen del nivel de maduración del sistema nervioso parasimpático.

Los estudios realizados en el feto ovino indican que la atropina inhibe la bradicardia fetal y puede incrementar la circulación carotídea y cerebral.

La respuesta de la FCF a la administración en el feto humano depende de la edad de la gestación. Cuando se administra 40 µg/kg por vía IV entre las semanas 8-13 no se asocia con cambios en la FCF y sólo se modifica a partir de la semana 17.

Puede causar taquicardia fetal y disminución de la variabilidad latido a latido de la FCF. En el animal de experimentación la administración de 0,05 mg/kg se asoció con un aumento del 25% de la frecuencia cardíaca materna, sin cambios en la tensión arterial media materna, tensión arterial fetal, FCF o variabilidad latido a latido; tampoco observó cambios en la PO₂ y PCO₂ materna y fetal.

La oclusión de la aorta materna en el animal de experimentación, disminuye el flujo sanguíneo uterino y causa desaceleraciones tardías de la FCF, asociada con un significativo descenso de la tensión arterial media materna y del flujo sanguíneo umbilical. La administración del fármaco antes de la oclusión de la aorta materna, modifica pero no anula la respuesta de la FCF fetal. Las desaceleraciones tardías se originan por dos mecanismos: reflejo vagal quimiorreceptor y depresión miocárdica hipóxica.

Una dosis de 0,5 mg por vía IV se asoció con un rápido descenso de los movimientos respiratorios fetales del 10% al 100% en 13 de 15 fetos, un aumento del 300% en uno de ellos y finalmente sin cambios en otro. La disminución ocurrió aproximadamente a los 2 minutos de la administración del fármaco por un espacio de 5 a 10 minutos. Sin embargo no se observó hipoxia fetal asociada.

Por otra parte, la deglución fetal contribuye a la regulación del volumen del líquido amniótico siendo la principal vía de su reabsorción. En el feto de oveja la

actividad deglutoria fetal ocurre predominantemente durante los períodos de actividad electrocortical de bajo voltaje. Los antagonistas colinérgicos centrales como es el caso del fármaco, además suprimen la actividad electrocortical de bajo voltaje y la actividad deglutoria en el feto ovino.

En el modelo experimental ovino la capacidad vesical y la presión intravesical son muy variables, pero el volumen residual de orina es invariablemente inferior a 1 ml. El fármaco incrementa la capacidad vesical (27,3 frente a 6,8 ml) lo que conduce a un aumento del volumen residual hasta 17 ml. La función vesical fetal está bajo el control colinérgico y β -adrenérgico, por lo que su administración puede modificarla.

La administración de atropina IV a la madre a dosis 0,01 mg/kg, no modificó la actividad contráctil del

útero pero se asoció con aumento de la frecuencia cardíaca 35 ± 17 lat/min en promedio.

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.

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

Su única indicación durante la gestación es como medicación preanestésica. La administración de atropina a la madre en busca de la respuesta taquicárdica fetal se ha utilizado como prueba de función placentaria, aunque su uso se ha abandonado por la escasa fiabilidad diagnóstica.

Bibliografía

• Abboud T, Raya J, Sadri S, et al. Fetal and maternal cardiovascular effects of atropine and glycopyrrolate. *Anesth Analg* 1983;62:426-430. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;133-4. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;12. • Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Harris JL, Krueger TR, Parer JT. Mechanisms of late decelerations of the fetal heart rate during hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:491-6. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977;346-53. • Kanto J, Virtanen R, Lisalo E, et al. Placental transfer and pharmacokinetics of atropine after a single maternal intravenous and intramuscular administration. *Acta Anaesth Scand* 1981;25:85-8. • Kivalo I, Saarikoski S. Placental transmission of atropine at full-term pregnancy. *Br J Anaesth* 1977;49:1017-1021. • Kogan BA, Iwamoto HS. Lower urinary tract function in the sheep fetus: studies of autonomic control and pharmacologic responses of the fetal bladder. *J Urol* 1989;141:1019-24. • Murad SH, Conklin KA, Tabsh KM, et al. Atropine and glycopyrrolate: hemodynamic effects and placental transfer in the pregnant ewe. *Anesth Analg* 1981;60:710-4. • Nijland MJ, Chao CR, Ross MG. Anticholinergic suppression of ovine fetal swallowing activity. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1105-12. • Onnen I, Barrier G, d'Athis P, et al. Placental transfer of atropine at the end of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;15:443-6. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo*. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;24. • Resch BA, Papp JG, Herzeg J. Effect of atropine on fetal heart rate. *Zentralbl Gynakol* 1978;100:496-503. • Roodenburg PJ, Wladimiroff JW, Van Weering HK. Effect of maternal intravenous administration of atropine (0.5 mg) on fetal breathing and heart pattern. *Contrib Gynecol Obstet* 1979;6:92-7. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:606.

Fármaco		BENAZEPRIL, hidrocloreuro de			
Grupo farmacológico		Antihipertensivo, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)			
FDA		CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	D	D	B2	X	X

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es hidrolizado a su forma activa el benazeprilato. Comienza su acción hipotensora a la hora de su administración, alcanzando su actividad máxima a las 2-4 horas; sus efectos persisten durante 24 horas.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni en la del feto humano. Sin embargo, otros IECA alcanzan niveles en sangre fetal suficientes como para inhibir a la enzima convertidora de la angiotensina, ya que en neonatos de madres tratadas con estos fármacos, la actividad plasmática de esta enzima está completamente anu-

lada al nacer, mientras que la actividad y la concentración de la renina en plasma están aumentadas.

No se informó que cruce la placenta humana, aunque lo hace en ratas en pequeñas cantidades y por su bajo peso molecular se espera que lo haga.

La administración a ratas a 9 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC), a ratones a 60 veces superiores la DMRHSC y a conejos a 0,8 veces la DMRHSC, no tiene efectos teratogénos.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no

siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se dispone de información si la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos fetales no teratogénos. Otros fármacos de este grupo son embriotóxicos y causan anomalías en la osificación, disminuyen el flujo de sangre hacia la placenta y el aporte de oxígeno al feto, aumentan el número de muertes fetales y disminuyen la supervivencia neonatal.

Se informó el caso de una mujer de 35 años con hipertensión crónica, quien recibió el fármaco durante varios años antes de la concepción. En la semana 27 de gestación se objetivó oligohidramnios severo. Luego de la hospitalización, reposo en cama, vigilancia fetal e interrupción de la administración del fármaco, el líquido amniótico aumentó de volumen 22 días después y la gestación finalizó con un niño sano de 2.600 gr (10° percentil) a semana 38 de gestación. No se observaron signos de injuria renal neonatal.

La exposición fetal a los IECA (ver enalapril o captopril) se asocia con aumento de la morbilidad fetal y neonatal. La información disponible indica

que los efectos adversos no aparecen cuando la exposición intrauterina al fármaco está limitada al 1° trimestre del embarazo. Los datos epidemiológicos indican que la tasa de morbilidad feto-neonatal asociada con la exposición a los IECA durante el 2° y 3° trimestres de la gestación puede ser del 10 al 20%.

Además, los nacidos de madres tratadas con IECA durante el 2° y 3° trimestres de la gestación pueden presentar hipotensión, displasia tubular renal, insuficiencia renal aguda reversible o irreversible, anuria, hipoplasia de la calota craneal y/o muerte.

La anuria fetal causa oligohidramnios, que puede causar contractura de las extremidades, deformidades craneofaciales e hipoplasia pulmonar; también se ha observado restricción del crecimiento intrauterino y prematuridad.

Aunque el uso de los IECA debe evitarse durante el embarazo, las gestantes cuyos fetos son inadvertidamente expuestos "in utero" no siempre tienen un mal pronóstico. El oligohidramnios inducido por estos fármacos puede ser reversible tras interrumpir su administración.

Recomendaciones

Cuando se utiliza en el 1° trimestre de la gestación, 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 sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Cuando se utiliza durante el 2° o 3° trimestres del embarazo, se sospecha que puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

La exposición fetal en estas etapas de la gestación se asocia con complicaciones fetales y/o neonatales, incluyendo la muerte.

Las mujeres tratadas con IECA sólo durante el 1° trimestre del embarazo deben ser informadas de que la exposición fetal durante este período no parece estar asociada con un riesgo significativo.

Todas las mujeres en edad reproductiva que están siendo tratadas con IECA deben ser informadas de que deben acudir a su médico tan pronto como conozcan que están embarazadas.

Si una mujer comienza una gestación y está siendo tratada con IECA, debe interrumpir su administración tan pronto como sea posible, sea cual sea el período del embarazo en que se encuentre. La mayoría de las mujeres pueden realizar un tratamiento hipotensor alternativo eficaz con fármacos más seguros durante el resto de la gestación.

En muy raras ocasiones, posiblemente en menos de 1 caso por 1.000 pacientes, no se puede realizar un tratamiento alternativo eficaz. En estos casos la mujer debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto. Se deben realizar exploraciones ecográficas frecuentes para identificar un posible oligohidramnios y si se diagnostica, interrumpir la administración del fármaco, salvo que sea imprescindible para mantener la vida de la mujer. Ella debe conocer que el oligohidramnios puede no ser aparente hasta que ya haya ocurrido una lesión fetal irreversible.

Los nacidos expuestos intraútero a IECA deben ser controlados durante el período neonatal para diagnosticar precozmente la aparición de hipotensión, oliguria e hipopotasemia. Si ocurre oliguria, utilizar medidas para mantener la tensión arterial y la perfusión renal como administración de líquidos y sustancias presoras.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;150-1. • Chisholm CA, Chescheir NC, Kennedy M. Reversible oligohydramnios in a pregnancy with angiotensin-converting enzyme inhibitor exposure. Am J Perinatol 1997;14:511-3.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;41. • Fabre González E,

Fármaco	BENDROFLUMETIAZIDA					
Sinónimos	Bencidroflumetiazida, bencilhidroflumetiazida					
Grupo farmacológico	Diurético tiazídico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	C	C	C	
En hipertensión arterial del embarazo: 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. En general las tiazidas cruzan la placenta y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No se informó de estudios en animales de experimentación durante el periodo de organogénesis.

Además no se informó que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

Se reportó un estudio en el año 1964, que informaba de 1.011 gestantes que recibieron 5 mg/día desde la semana 30 de gestación hasta el término del embarazo, en el control o la prevención de la pre-eclampsia o eclampsia; no informaron de efectos adversos no teratogénicos.

Sin embargo, la administración de tiazidas durante

el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico y causar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazidas).

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en animales y son escasos o nulos aquellos realizados durante el embarazo, 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;151. • Cuadros A, Tatum HJ. The prophylactic and therapeutic use of bendroflumethiazide in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1964;89:891-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;35. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;30.

Fármaco	BENZTIAZIDA					
Grupo farmacológico	Diurético tiazídico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	C	C	C	
Uso en hipertensión arterial: 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. En general las tiazidas cruzan la placenta y se identifican

en sangre del cordón umbilical.

No se informó de estudios en animales de experimentación durante el periodo de organogénesis.

Además no se demostró que la administración de

tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

Un estudio del año 1964, informó de 1.011 gestantes que recibieron 5 mg/día desde la semana 30 de gestación hasta el término del embarazo, en el control o la prevención de la pre-eclampsia o eclampsia; no informaron de efectos adversos no teratogénicos.

Sin embargo, la administración de tiazidas durante el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico y

causar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazidas).

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en animales y son escasos o nulos aquellos realizados durante el embarazo, 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;152. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		BEPRIDIL, hidrocloreuro de					
Grupo farmacológico		Bloqueante de los canales del calcio					
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 en el feto humano. El fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a 37 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano, no tiene efectos teratogénicos, aunque causa una disminución del tamaño de la camada y de la supervivencia de los nacidos.

No se dispone de información si la administración

a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos sobre el feto humano u 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.

El fármaco sólo se debe utilizar cuando los beneficios justifiquen los posibles riesgos fetales.

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;153. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		BETAXOLOL					
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, bloqueantes β -adrenérgicos, antihipertensivo, antiglaucomatoso					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	D	D	C	C	C		

Efectos sobre el embarazo

La administración de 10 a 40 mg/día en 28 mujeres hipertensas embarazadas, demostró que los valores

farmacocinéticos fueron similares a las no embarazadas. Las concentraciones en el cordón umbilical y en sangre materna no arrojaron diferencias (relación de 0,7). No se observó correlación entre la concentra-

ción en sangre de cordón y el momento de la última dosis del fármaco.

Cruza la placenta humana y no se acumula en sangre fetal ni en el líquido amniótico.

La administración por vía oral en ratas a 600 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) produce malformaciones viscerales y esqueléticas así como disminución del peso y del tamaño de las crías y aumento en las pérdidas post-implantacional. Sólo este último hecho se observó en conejos a 54 veces superiores la DMRH, no así los efectos teratogénicos.

Por otra parte, cuando se utilizaron en ratas a 6 y 60 veces la DMRH produjeron descenso incompleto de los testículos.

El significado de estos hechos no está claro ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó de efectos adversos teratogénicos y/o no teratogénicos en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados sobre la utilización tanto en aplicación tópica como por vía sistémica en el embarazo humano.

Sin embargo la utilización de los bloqueantes β -adrenérgicos durante el embarazo se asocia con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;160-1. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52. • Morselli PL, Boutroy MJ, Bianchetti G, et al. Placental transfer and perinatal pharmacokinetics of betaxolol. Eur J Clin Pharmacol 1990;38:477-83. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1109.

Los bloqueantes β -adrenérgicos aplicados tópicamente pueden ser absorbidos sistémicamente. Las mismas reacciones adversas observadas tras la administración sistémica se pueden observar luego de su aplicación tópica.

Recomendaciones

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

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los β -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

Además, es preferible utilizar fármacos bloqueadores β -I-selectivos con actividad simpaticomimética intrínseca o acción α -bloqueante, ya que es menos probable que interfieran con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores β -2.

Fármaco	BEZAFIBRATO					
Grupo farmacológico	Hipolipemiante					
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. En el animal de experimentación, el clofibrato - otro antilipémico del grupo del ácido fibríco - sí lo hace, además se acumula en la sangre fetal, posiblemente por la inmadurez del sistema enzimático necesario para su excreción.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en el feto humano, se metaboliza por glucos conjugación hepática; este sistema enzimático es

inmaduro al nacer, por lo que potencialmente si el fármaco cruza la placenta humana, se puede producir la acumulación neonatal del mismo.

No se informó si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos, u otros efectos adversos.

La administración prolongada de clofibrato, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano a la rata macho, se asocia con un aumento en la incidencia de nódulos hepáticos benignos, carcinomas hepáticos y tumores benignos de las células de Leydig.

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

Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimenta-

ción 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

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;43. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		BINIFIBRATO			
Grupo farmacológico		Antilipémico			
FDA		CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
s/d	s/d	s/d	B2	B2	B2

(*) 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. En el animal de experimentación, el clofibrato - otro antilipémico del grupo del ácido fibríco - sí lo hace, además se acumula en la sangre fetal, posiblemente por la inmadurez del sistema enzimático necesario para su excreción.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en el feto humano, se metaboliza por glucos conjugación hepática; este sistema enzimático es inmaduro al nacer, por lo que potencialmente si el fármaco cruza la placenta humana, se puede producir la acumulación neonatal del mismo.

No se informó si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos, u otros efectos adversos.

La administración prolongada de clofibrato, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano a la rata macho, se asocia con un aumento en la incidencia de nódulos hepáticos benignos, carcinomas hepáticos y tumores benignos de las células de Leydig.

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

Bibliografía

• Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

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

No existen informes clínicos sobre la utilización del binifibrato durante el embarazo. En general se recomienda evitar durante la gestación los antilipémicos del grupo del ácido fibríco.

Algunos autores recomiendan que las mujeres tratadas con estos fármacos deben utilizar un procedimiento contraceptivo eficaz y si planifican un embarazo, interrumpir el tratamiento con el fármaco antes de la concepción.

Como existe la posibilidad de que a pesar de la utilización de los métodos contraceptivos, la mujer inicie un embarazo cuando está recibiendo el fármaco, los posibles beneficios para la mujer deben ser valorados frente a los posibles riesgos para el feto (ver colestiramina).

Fármaco		BISOPROLOL, fumarato de			
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, bloqueantes β-adrenérgicos, antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	D	D	C	C	C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana; otros bloqueantes β-adrenérgicos lo hacen. Se desconoce la farmacocinética en el feto humano, sin embargo otros fármacos de la misma familia alcanzan niveles equivalentes en sangre materna y fetal. La administración a ratas a 375 y 77 veces superiores la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRSH) basados en el peso y superficie corporal respectivamente, no demostró efectos teratogénicos aunque sí fetotóxicos con aumento de las reabsorciones tardías.

Por otra parte, la administración a conejos a dosis superiores a 31 y 12 veces la DMRSH basados en el peso y superficie corporal respectivamente, no demostró efectos teratogénicos aunque sí fetotóxicos con aumento de las reabsorciones tempranas.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó de efectos teratogénicos ni se dispone de información suficiente sobre efectos adversos no teratogénicos con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Se reportó el caso de una mujer de 24 años con cuadro de migraña expuesta a 5 mg/día del fármaco, 550 mg de naproxeno 2 veces a la semana y 100 mg de sumatriptan 1 vez por semana durante las 5 primeras semanas de gestación. Se realiza cesárea electiva a la semana 37 de gestación por presentación pelviana; recién nacido masculino de 3.125 gr,

con extenso labio leporino, hipertelorismo marcado además de hipoplasia bilateral de las falanges del pie. Se informó que la utilización de los bloqueantes β-adrenérgicos durante el embarazo se asocia con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos fetotóxicos 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.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los β-bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β-adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo β-adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

Además, es preferible utilizar fármacos bloqueadores β-1-selectivos con actividad simpaticomimética intrínseca o acción α-bloqueante, ya que es menos probable que interfieran con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores β-2.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;165-6. • Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52.

Fármaco		BRETELIO, tosilato de			
Grupo farmacológico		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, ni se conoce si el fármaco cruza la placenta humana.

No se informó que la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tenga efectos teratogénos u otros efectos fetales adversos; no existen estudios adecuados.

La administración del fármaco se asocia con hipotensión postural en alrededor del 50% de los casos, por lo que existe el riesgo potencial de reducción del

flujo sanguíneo útero-placentario con la consecuente hipoxia fetal (bradicardia).

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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;175. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	BUMETADINA					
Grupo farmacológico	Diurético					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	B3	B3	B3	
En hipertensión arterial: D						

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratones, ratas, conejos y hámster a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos. En ratas a 3.400 veces superiores a la dosis terapéutica máxima en el ser humano (DTMH) y en conejos (animales muy sensibles al fármaco) a 10 veces la DTMH puede causar retraso del crecimiento fetal moderado en el primero y alteraciones de la osificación esternal en ambos. El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó que la administración a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

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

44 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 2 (4,5%) nacieron con malformaciones congénitas de 2 esperados, ambos con defectos cardiovasculares (0,4 esperados).

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.

La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

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;184-5. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;36. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;35.

Fármaco	CANDESARTAN <i>cilexetilo</i>					
Grupo farmacológico	Antihipertensivo, antagonista de los receptores de la angiotensina II					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas en las etapas finales del embarazo a 2,8 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC), disminuye la supervivencia de los recién nacidos y aumenta la incidencia de hidronefrosis.

Por su parte la administración a conejos a 1,7 veces la DMRHSC demostró toxicidad materna (disminuye el peso materno).

La administración a ratones a 138 veces la DMRHSC no demostró efectos teratogénicos ni otros efectos adversos tanto maternos como fetales.

Como el fármaco es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, este grupo de antihipertensivos administrados durante el 2º o 3º trimestre de la gestación podrían causar toxicidad fetal y neonatal, como anuria, oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino o prematuridad.

Se reportó el caso de una mujer con hipertensión arterial leve y gestación, tratada con 7 mg/día, en

quien se constató reducción del líquido amniótico cerca del término de la gestación. Nace una niña con parálisis facial izquierda y anuria. El examen ecográfico reveló riñones hiperecogénicos con mala diferenciación corticomedular. A los 5 días de vida reinicia diuresis con mejoría ecográfica de los riñones en los meses siguientes. A los 8 meses el desarrollo era normal con una discreta parálisis facial.

Recomendaciones

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

No se recomienda la utilización durante el 1º trimestre del 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.

No debe utilizarse en la mujer embarazada durante el 2º o 3º trimestre, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro. Si el fármaco se utiliza durante este período de tiempo, la gestante debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;209-11.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;42.
- Hinsberger A, Wingen AM, Hoyer PF. Angiotensin II receptor inhibitors in pregnancy. Lancet 2001;357:1620.
- Robillard JE, Nakamura KT, Matherne GP, Jose PA. Renal hemodynamics and functional adjustments to postnatal life. Semin Perinatol 1988;12:143-50.

Fármaco	CAPTOPRIL					
Grupo farmacológico	Antihipertensivo, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim D	3º trim D	1º trim B3	2º trim X	3º trim X	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Comienza su acción hipotensora a los 15 minutos de la administración oral, alcanza su actividad máxima a los 60-90 minutos, con duración dependiente de la dosis, aunque generalmente es de 2 a 6 horas.

Cruza la placenta humana pero no se dispone de información sobre la farmacocinética en el feto humano. Sin embargo parece ser que los IECA alcanzan niveles en sangre fetal suficientes como para inhibir a la enzima convertidora de la angiotensina, ya que en neonatos de madres tratadas con estos fármacos, la actividad plasmática de la enzima convertidora de la angiotensina estaba completamente anulada al nacer, mientras que la actividad y la concentración de la renina en plasma estaban aumentadas.

La administración a conejos a 0,8 - 70 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano, se asocia con una baja incidencia de malformaciones craneofaciales. Los estudios en el hámster no demostraron efectos teratógenos de igual manera que en la rata. Sin embargo en ésta, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, tiene efectos embriocidas, disminuyendo la supervivencia neonatal.

La exposición a la oveja gestante se asocia con descenso en el flujo de sangre hacia la placenta y del aporte de oxígeno al feto con un aumento en el número de muertes fetales.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 86 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 4 (4,7%) observaron anomalías congénitas mayores de 3 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 1/1 malformaciones cardiovasculares, 0/0 labio leporino, 0/0 espina bífida, 1/0 polidactilia, 1/0 hipospadias y 1/0 defectos de reducción de miembros. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Se reportó el uso del fármaco en una gestante entre otras 19 expuestas a IECA. El captopril se suspendió a las 8 semanas de gestación y no observaron anomalías congénitas ni alteración en la función renal del recién nacido.

La exposición fetal a los IECA se asocia con aumento de la morbilidad fetal y neonatal. La información disponible indica que los efectos adversos no aparecen cuando la exposición intrauterina al fármaco está limitada al 1º trimestre del embarazo.

Los datos epidemiológicos indican que la tasa de morbilidad feto-neonatal asociada con la exposición a los IECA durante el 2º y 3º trimestres de la gestación puede ser de un 10-20%. Además, los nacidos de madres tratadas con IECA durante dichos periodos pueden presentar hipotensión, insuficiencia renal aguda reversible o irreversible, anuria, hipoplasia de la calota craneal y/o muerte. La anuria fetal causa oligohidramnios, que puede producir contractura de las extremidades, deformidades craneofaciales e hipoplasia pulmonar; también se observó restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) y prematuridad.

Aunque la verdadera incidencia de estos problemas no se puede calcular, se considera que la alteración de la función renal sea más probable con el enalapril que con el captopril.

La frecuencia de complicaciones perinatales serias es alta y aconseja evitar el uso de estos fármacos durante el embarazo.

Por otra parte, como los IECA evitan la conversión de la angiotensina I a angiotensina II, pueden causar insuficiencia renal fetal.

Se informó el caso de una mujer que inició el tratamiento con el fármaco a la semana 25 de gestación. Luego de tres semanas de uso, se constató oligohidramnios y se realizó cesárea a las semana 29; nació una niña de 1.040 gr, deshidratada, con marcada vasodilatación periférica, hipotensión severa distrés respiratorio y anuria neonatal, que falleció a los 8 días de vida. La autopsia reveló un foco hemorrágico en la corteza y médula renal, pero la nefrogénesis era adecuada para la edad.

Una mujer con hipertensión secundaria por estenosis arterial renal bilateral fue tratada con 150 mg/día del fármaco desde 6 semanas antes de la concepción. Durante la gestación la terapia farmacológica diaria consistió en 600 mg de captopril, 750 mg de alfametildopa y 80 mg de furosemida. A la semana 35 diagnosticaron oligohidramnios y RCIU. Nació un niño de 2.120 gr con hipoplasia pulmonar, circunferencia cefálica pequeña (28,5 cm < 3 percentil) hipoplasia de los huesos craneales y contractura de las extremidades causado probablemente por el oligohidramnios inducido por el fármaco, junto con hipotensión intensa y anuria. Los estudios diagnósticos realizados los 10 primeros días de vida indicaban riñones aparentemente normales. A los 20 días se inició diálisis peritoneal pero falleció al mes de vida.

Otro caso fue descrito en una mujer con antecedentes de 3 gestaciones previas con hipertensión severa,

un niño de término con retraso mental y dos muertes intruterinas a los 5 y 7 meses. Actualmente con embarazo gemelar y tratada con 75-100 mg/día de captopril, 75 mg/día de hidralazina, 200 mg/día de metoprolol y 25 mg/día de clortalidona (hasta los 3 meses). Dos meses antes del término se disminuyó la dosis del captopril a 37,5 mg/día. Al nacimiento se constató tanto el peso como la longitud de ambos por debajo del percentil 10. A los 10 meses de vida, ambos eran normales desde el punto de vista físico como mental.

Dos trabajos describieron dos gestaciones que finalizaron con recién nacidos con características de fototoxicidad inducida por el fármaco y malformaciones, entre ellas oligohidramnios, RCIU, hipoplasia de la bóveda craneal, hipotensión, anuria, displasia tubular renal, hipoplasia pulmonar y muerte neonatal de ambos recién nacidos.

En contra de las observaciones iniciales, no existe evidencia que el uso de estos fármacos aumente la probabilidad de bajo peso para la edad de la gestación, síndrome de dificultad respiratoria, y/o persistencia del ductus arterioso.

Otros autores describieron los efectos de los IECA en el embarazo analizando 106.813 mujeres incluidas en el "Tennessee Medicaid Program", 19 habían consumido captopril, enalapril o lisinopril durante el embarazo. Un recién nacido prematuro expuesto al fármaco presentó microcefalia y encefalocele occipital de gran tamaño.

Las complicaciones renales fetales y/o neonatales asociadas con los IECA son debidas a un descenso de la presión de perfusión renal, similares a otras condiciones relacionadas con disminución del flujo sanguíneo renal. Tanto la perfusión renal como el flujo plasmático glomerular fetal son bajos y la existencia de altos niveles de angiotensina II puede ser necesaria para mantener la filtración glomerular a una presión de perfusión baja.

La hipoplasia de la calota craneal asociada con la exposición a los IECA durante el 2º y 3º trimestres puede ser debida a la presión directa de la pared muscular uterina sobre el cráneo fetal debido al oligohidramnios y/o a la hipoperfusión del cráneo, secundaria a una hipotensión fetal grave, que impide su osificación adecuada.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida, cuando se utiliza en el 1º trimestre de la gestación. Los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos por lo que sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Cuando se utiliza durante el 2º o 3º trimestres del embarazo, se sospecha que puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

La exposición fetal en estas etapas de la gestación se asocia con complicaciones fetales y/o neonatales, incluyendo la muerte.

Las mujeres tratadas con IECA durante el 1º trimestre del embarazo deben ser informadas de que la exposición fetal durante este período, no parece estar asociada con un riesgo significativo.

Todas las mujeres en edad reproductiva que están siendo tratadas con IECA deben ser informadas de acudir a su médico tan pronto como conozcan que están embarazadas.

Si una mujer comienza una gestación cuando siendo tratada con IECA, debe interrumpir su administración tan pronto como sea posible, sea cual sea el período del embarazo en que se encuentre. La mayoría de las mujeres pueden realizar un tratamiento hipotensor alternativo eficaz con fármacos más seguros durante el resto de la gestación.

En muy raras ocasiones, posiblemente en menos de 1 caso por 1.000 pacientes, no se puede realizar un tratamiento alternativo eficaz. En estos casos la mujer debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto. Se deben realizar exploraciones ecográficas frecuentes para identificar un posible oligohidramnios y si se diagnostica, interrumpir la administración del fármaco, salvo que sea imprescindible para mantener la vida de la mujer. Ella debe conocer que el oligohidramnios puede no ser aparente hasta que ya haya ocurrido una lesión fetal irreversible.

Los recién nacidos expuestos intraútero a IECA deben ser controlados durante el período neonatal para diagnosticar precozmente la aparición de hipotensión, oliguria e hipopotasemia. Si ocurre oliguria, utilizar medidas para mantener la tensión arterial y la perfusión renal como administración de líquidos y sustancias presoras.

Bibliografía

- Barr M. Fetal effects of angiotensin converting enzyme inhibitor (abstract). *Teratology* 1990;41:536.
- Binder ND, Faber JJ. Effects of captopril on

blood pressure, placental blood flow and uterine oxygen consumption in pregnant rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260:294-9. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;212-7. • Brent RL, Beckman DA. Angiotensin-converting drugs with unique properties: Information for clinical teratology counselors. *Teratology* 1991;43:543-6. • Broughton-Pipkin F, Symonds EM, Turner SR. The effect of captopril (SQ14, 225) upon mother and fetus in the chronically cannulated ewe and in the pregnant rabbit. *J Physiol* 1982;323:415-22. • Coen G, Cugini P, Gerlini G, et al. Successful treatment of long-lasting severe hypertension with captopril during a twin pregnancy. *Nephron* 1985;40:498-500. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;41. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Guignard JP, Burgener F, Calame A. Persistent anuria in a neonate: a side effect of captopril? (abstract). *Int J Pediatr Nephrol* 1981;2:133. • Hanssens M, Keirse MJ, et al. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:128-35. • Hurault G, Lévy G. Traitement par captopril de l'hypertension artérielle sévère au cours de la grossesse. *J Gynecol Obstét Biol Reprod* 1987;16:643-8. • Lip GY, Churchill D, Beevers M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor in early pregnancy. *Lancet* 1997;350:1446-7. • Lumbers ER, Kingsford NM, et al. Acute effects of captopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, on the pregnant ewe and fetus. *Am J Physiol* 1992;262 (Regul Integrative Comp Physiol 31):R754-R60. • Martin RA, Jones KL, Mendoza A, et al. Effect of ACE inhibition on the fetal kidney: decreased renal blood flow. *Teratology* 1992;46:317-21. • Piper JM, Ray WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol* 1992;80:429-32. • Pryde PG, Nugent CE, et al. ACE inhibitor fetopathy (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:348. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo*. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;41. • Robillard JE, Nakamura KT, et al. Renal hemodynamics and functional adjustments to postnatal life. *Semin Perinatol* 1988;12:143-50. • Rothberg AD, Lorenz R. Can captopril cause fetal and neonatal renal failure? *Pediatr Pharmacol* 1984;4:189-92. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1198.

Fármaco		CARTEOLOL, hidrocloreuro de			
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo, antiglaucomatoso tópico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si cruza la placenta humana; sin embargo, otros bloqueantes β -adrenérgicos lo hacen.

No hay evidencias sobre el cociente de concentración de carteolol en sangre feto/materna; pero otros bloqueantes β -adrenérgicos alcanzan niveles equivalentes.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las máximas recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos.

Se informó también que la administración a ratas (dosis dependiente) aumenta la incidencia de costillas flotantes en el feto cuando recibieron 212 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH). Por otro lado, efectos fetotóxicos como aumento de las reabsorciones y disminución del peso fetal, se relacionaron en ratas a 5.264 veces la DMRH y en conejo a 1.052 veces la DMRH.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada ni efectos adversos no teratógenos sobre el feto humano.

Por otra parte, la utilización de bloqueantes β -adrenérgicos durante el embarazo se asocia con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial,

hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia (ver propranolol).

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, por lo que 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 (ver propranolol).

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.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible, sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los β -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β -adrenérgico neonatal.

Si se utiliza cerca del término de la gestación vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;237-8. • 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. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:119. • Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;46.

Fármaco	CARVEDILOL					
Grupo farmacológico	Simpaticolítico, bloqueante α/β -adrenérgico, antihipertensivo					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si cruza la placenta humana; sin embargo, como otros bloqueantes β -adrenérgicos lo hacen y por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga. Además se demostró este hecho en ratas gestantes.

La administración a ratas y conejos a 50 y 25 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) respectivamente, revelaron pérdida postimplantación en ambas especies.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada ni efectos adversos no teratógenos sobre el feto humano.

Por otra parte, la utilización de bloqueantes β -adrenérgicos durante el embarazo se asocia con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia (ver propranolol).

efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato, por lo que 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 (ver propranolol).

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.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible, sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los β -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β -adrenérgico neonatal.

Si se utiliza cerca del término de la gestación vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

Recomendaciones

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;237-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	CELIPROLOL, hidrocloreuro de					
Grupo farmacológico	Simpaticolítico, bloqueante β -adrenérgico, antihipertensivo					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim D	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana, aunque en menor cuantía que el propranolol y el atenolol.

La administración a ratas antes de la concepción, durante la organogénesis y en el periodo perinatal a dosis máximas de 320 mg/kg reveló que no tiene efectos teratogénicos o no teratogénicos. Similares hallazgos se reportaron cuando se administró el fármaco al conejo.

No se informó de efectos teratogénicos o de otros efectos adversos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Sin embargo, la utilización de los bloqueantes β -adrenérgicos durante el embarazo se asocia con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de

alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación, sobre el feto o sobre el neonato, por lo que no debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

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

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto, con el objeto de limitar los efectos de los β -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

No se dispone de información de estudios clínicos sobre la utilización del celiprolol en la mujer embarazada.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;266-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38. • Drug. Facts and Comparisons. Monograph for Celiprolol. St. Louis: Facts and Comparisons. 1992;2700. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52.

Fármaco	CICLOPENTIAZIDA					
Grupo farmacológico	Diurético tiazídico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	
En la hipertensión arterial del embarazo: D						

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre

la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tia-

zidas lo hacen y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No se informó que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

Sin embargo, la administración de tiazidas durante el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico y causar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;396. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		CICLOTIAZIDA			
Grupo farmacológico		Diurético tiacídico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	C	C	C
En la hipertensión arterial del embarazo: D					

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tiazidas lo hacen y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No se informó que la administración a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

Sin embargo, la administración de tiazidas durante el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico o causar la aparición de trombocitopenia, anemia he-

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;408. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Recomendaciones

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

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

molítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

Recomendaciones

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

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

Fármaco	CIPROFIBRATO				
Grupo farmacológico	Hipolipemiente				
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En el animal de experimentación, el clofibrato - otro antilipémico del grupo del ácido fíbrico - lo hace, además se acumula en la sangre fetal, posiblemente por la inmadurez del sistema enzimático necesario para su excreción.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en el feto humano, otros antilipémicos del mismo grupo, se metaboliza por glucoconjugación hepática; este sistema enzimático es inmaduro al nacer, por lo que potencialmente si el fármaco cruza la placenta humana, se puede producir acumulación neonatal.

La administración prolongada de clofibrato, a dosis

superiores a las recomendadas en el ser humano a la rata macho, se asocia con un aumento en la incidencia de nódulos hepáticos benignos, carcinomas hepáticos y tumores benignos de las células de Leydig.

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

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

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1125.

Fármaco	CLOFIBRATO				
Grupo farmacológico	Antilipémico				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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. Por otra parte, en el animal de experimentación lo hace y se acumula en sangre fetal, posiblemente por la inmadurez del sistema enzimático necesario para su excreción.

Se desconoce información sobre la farmacocinética en el feto humano. Debido a que se metaboliza por

glucoconjugación hepática y este sistema enzimático es inmaduro al nacer, potencialmente si el fármaco cruza la placenta humana, se puede producir la acumulación neonatal.

La administración a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos, aunque puede causar disminución del peso al nacer.

Sin embargo, la administración prolongada, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano a la rata macho, se asocia con un aumento en la inciden-

cia de nódulos hepáticos benignos, carcinomas hepáticos y tumores benignos de las células de Leydig. El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios 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 teratógenos ni otros efectos fetales adversos; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el emba-

razo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos.

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

No existen informes clínicos sobre la utilización del clofibrato durante el embarazo.

Aunque no se ha demostrado que el uso del fármaco se asocie con riesgo fetales, el fabricante indica que su administración está contraindicada durante la gestación.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;345-6. • Chabra S, Kurup CKR. Maternal transport of chlorophenoxyisobutyrate at the foetal and neonatal stages of development. Biochem Pharmacol 1978;27:2063-5. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;43. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;74.

Fármaco		CLONIDINA			
Grupo farmacológico		Antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 administró a 10 mujeres gestantes a las dosis habituales de 330 mg/día, los niveles medios en sangre materna fueron de 0,46 ng/ml y en sangre del cordón umbilical de 0,41 ng/ml, relación cordón/madre de 0,89; la concentración media en líquido amniótico fue de 1,50 ng/ml.

Otro estudio que incluyó 5 mujeres gestantes con diagnóstico de preeclampsia halló una relación promedio de las concentraciones cordón/madre de 0,87, lo que confirmaría la transferencia del fármaco por la placenta.

La administración a ratas por vía oral a 1/3 de la dosis máxima diaria recomendada en el humano (DMDRH) por peso o de 1/5 DMDRH basadas en la superficie corporal, durante el período de organogénesis se asoció con aumento de las reabsorciones embrionarias; este hecho no se observó cuando el fármaco se administró posteriormente, lo que sugiere que el fármaco es teratógeno en esta especie animal.

No se informó que la administración a la mujer em-

barazada tenga efectos teratógenos; la experiencia sobre la exposición fetal al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación es muy pequeña, no existen estudios adecuados, aunque algunas observaciones no sugieren efectos adversos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 59 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 3 (5,1%) observaron anomalías congénitas mayores de 3 esperados, de los cuales 2 fueron malformaciones cardíacas de 0,6 esperadas. No hallaron malformaciones en otras 5 categorías como labio leporino, espina bífida, polidactilia, hipospadias o defectos de reducción de miembros. Estos datos, aunque el número de observaciones es pequeño, no sugieren asociación entre la exposición durante el 1º trimestre de la gestación y las anomalías fetales.

Se publicó un caso de síndrome de Robert, tetrafo-comelia, labio leporino, paladar hendido y dismorfogénesis, en un recién nacido cuya madre había sido tratada durante todo el embarazo. Aunque este síndrome puede ser el resultado de una anomalía genética transmitida de forma autosómica recesiva, se debe considerar la posible relación entre la malformación del niño y la exposición al fármaco.

Un estudio informó que la exposición fetal no se asoció con hipotensión neonatal, anomalías en las pruebas bioquímicas sanguíneas, ni alteraciones en la exploración neurológica.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado riesgos reproductivos 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.

La experiencia con la utilización de la clonidina durante el embarazo es muy limitada; otros fármacos hipotensores han sido más estudiados durante el embarazo, siendo preferible su utilización.

Bibliografía

• Boutroy MJ, Gissonna CR, Legagneur M. Clonidine: placental transfer and neonatal adaption. *Early Hum Dev* 1988;17:275-86. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;356-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;33. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Freidman JM, Polifka JE. The effects of drugs on the fetus and nursing infant. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. 1996;606. • Hartikainen-Sorri AL, Hekkinen JE, Koivisto M. Pharmacokinetics of clonidine during pregnancy and nursing. *Obstet Gynecol* 1987;69:598-600. • Horvath JS, Korda A, Child A, et al. Hypertension in pregnancy> a study of 142 women presenting before 32 weeks' gestation. *Med J Aust* 1985;143:19-21. • Horvath JS, Phippard A, Korda A, et al. Clonidine hydrochloride-a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:634-8. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;77. • Stoll C, Levy JM, Beshara D. Roberts's syndrome and clonidine, *J Med Genet* 1979;16:486. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1127. • Wing-Tin LN, Frelon JH, et al. Clonidine et traitement des urgences hypertensives de la femme enceinte. *Rev Franc Gynecol Obstet* 1987 ;82 :519-22.

Fármaco		CLOROTIAZIDA			
Grupo farmacológico		Diurético tiazídico			
FDA		CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	C	C	C
En la hipertensión arterial del embarazo: D					

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La clorotiazida cruza la placenta humana alcanzando rápidamente niveles en sangre fetal similares a los maternos.

La administración de 500 mg/kg/día a ratones, 60 mg/kg/día a ratas y 50 mg/kg/día a conejos, todas dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no se asocia con efectos teratógenos ni modifica la supervivencia de los fetos. El significado de este hecho no está claro, ya que las observaciones en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 233 casos de exposición a tiazidas o a otros diuréticos relacionados durante el 1º trimestre de la gestación. Debido a que todas las madres tenían algún trastorno cardiovascular que ameritaba el consumo del fármaco, la interpreta-

ción de los datos se hace más difícil. Sin embargo, un aumento del riesgo de malformaciones fue hallado para la clortalidona (20 pacientes) y varios diuréticos tiazídicos. Cuando la exposición al fármaco se produjo en cualquier momento de la gestación, se reportaron 17.492 casos, sólo para la politiazida mostraron un leve aumento del riesgo.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 20 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 2 (10%) presentaron malformaciones congénitas de 1 esperado, incluida 1 hipospadia de ninguna esperada. No reportaron malformaciones en otras 5 categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, espina bífida, polidactilia o defectos de reducción de miembros. A pesar de que el número de exposiciones es pequeño, los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Numerosos investigadores consideran a los diuréticos como contraindicados durante la gestación, excepto en pacientes con enfermedades cardíacas e hipertensión crónica, ya que no previene ni altera

el curso de la enfermedad además de disminuir la perfusión placentaria.

Por otro lado, en un estudio de casos y controles sobre 4.035 gestantes tratadas por edema en el último trimestre (fueron excluidos los diagnósticos de hipertensión) fueron comparadas con 13.103 controles. Hallaron mayores tasas para la inducción y estimulación del parto, atonía uterina, presencia de meconio y mortalidad perinatal, sin embargo excepto esta última variable todas resultaron estadísticamente significativas.

Las tiazidas son fármacos que pueden causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas. Las observaciones sobre este hecho durante el embarazo son contradictorias, mientras que algunos investigadores lo comprobaron, otros no lo hicieron.

Los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico aumentan en las mujeres tratadas con diuréticos tiazídicos cerca del término del embarazo.

Se informó también la aparición de trombocitopenia en los nacidos de madres tratadas con tiazidas durante el embarazo, el mecanismo se desconoce, aunque parece tratarse de una reacción impredecible e idiosincrásica.

La administración de tiazidas a la madre se puede asociar con anemia hemolítica en el neonato o alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico del nacido.

Aunque se sugirió que este grupo de fármacos se asocia con un aumento en el riesgo de ictericia neonatal, este hecho no se confirmó.

Recomendaciones

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

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

El uso de los diuréticos durante el embarazo es un tema controvertido. Se conoce que la preeclampsia se asocia con reducción del volumen plasmático y que el pronóstico es peor en la mujer con hipertensión crónica que no realiza una expansión adecuada del mismo; no se conoce si este hecho mantiene una relación causa-efecto. La mujer que sigue un tratamiento con diuréticos desde el comienzo del embarazo tiene un aumento del volumen de sangre menor que en el embarazo normal.

Esta observación teórica es contrapuesta por la experiencia de numerosos estudios clínicos controlados en que el uso profiláctico de diuréticos en la mujer normotensa durante el embarazo no se asocia con una mayor morbilidad o mortalidad perinatal. Un metaanálisis de nueve ensayos clínicos randomizados, incluyendo más de 7.000 pacientes, indican una menor tendencia de estas mujeres al edema e hipertensión y confirma la ausencia de efectos adversos sobre el feto.

A partir de estas observaciones teóricas no se recomienda la utilización de los diuréticos durante el embarazo, excepto en paciente con enfermedad cardíaca, ya que no previenen ni modifican el curso de la enfermedad hipertensiva inducida por la gestación.

Sin embargo, si están indicados, parecen ser fármacos seguros y eficaces, que pueden potenciar la respuesta de otros hipotensores y que no están contraindicados durante el embarazo, salvo cuando existe un descenso del flujo sanguíneo útero-placentario (preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino).

Bibliografía

- Anderson GG, Hanson TM. Chronic fetal bradycardia: possible association with hypokalemia. *Obstet Gynecol* 1974;44:896-8.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;286-90.
- Christianson R, Page EW. Diuretic drugs and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1976;48:647-52.
- Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J* 1985;290:17-23.
- Crosland D, Flowers C. Chlorothiazide and its relationship to neonatal jaundice. *Obstet Gynecol* 1963;22:500-4.
- Esbenschade JH Jr, Smith RT. Thiazides and pregnancy: a study of carbohydrate tolerance. *Am J Obstet Gynecol* 1965;92:270-1.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Garnet J. Placental transfer of chlorothiazide. *Obstet Gynecol* 1963;21:123-5.
- Goldman JA, Neri A, Ovadia J, et al. Effect of chlorothiazide on intravenous glucose tolerance in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:556-60.
- Harley JD, Robin H, Robertson SE. Thiazide-induced neonatal haemolysis? *Br Med J* 1964;1:696-7.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:371-3.
- Lammintausta R, Erkkola R, Eronen M. Effect of chlorothiazide treatment of renin-aldosterone system during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978;57:389-92.
- Pritchard JA, Walley PJ. Severe hypokalemia due to prolonged administration of chlorothiazide during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1961;81:1241-4.
- Rodríguez SU, Leikin SL, Hiller MC. Neonatal thrombocytopenia associated with ante-partum administration of thiazide drugs. *N Engl J Med* 1964;270:881-4.
- Senior B, Slone D, Shapiro S, et al. Benzothiadiazides and neonatal hypoglycaemia. *Lancet* 1976;2:377.
- Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:831-5.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1130.

Fármaco	CLORTALIDONA					
Grupo farmacológico	Diurético tiazídico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tiazidas lo hacen y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No se informó que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 233 casos de exposición a tiazidas o a otros diuréticos relacionados durante el 1º trimestre de la gestación. Debido a que todas las madres tenían algún trastorno cardiovascular que ameritaba el consumo del fármaco, la interpretación de los datos se hace más difícil. Sin embargo, un aumento del riesgo de malformaciones fue hallado para la clortalidona (20 pacientes) y varios diuréticos tiazídicos. Cuando la exposición al fármaco se produjo en cualquier momento de la gestación, se reportaron 17.492 casos, y sólo para la politiazida mostraron un leve aumento del riesgo.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 48 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 2 (4,2%) nacieron con malformaciones congénitas de 2 esperados, incluidos 1 malformación cardiovascular de 0,5 esperadas. No reportaron malformaciones en otras 5 categorías asignadas como espina bífida, polidactilia, hipospadias o defectos de reducción de miembros. A pesar de que el número de exposiciones es pequeño, los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Se informó que la administración de tiazidas durante el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico, así como causar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

Recomendaciones

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

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

El uso de los diuréticos durante el embarazo es un tema controvertido. Se conoce que la preeclampsia se asocia con reducción del volumen plasmático y que el pronóstico es peor en la mujer con hipertensión crónica que no realiza una expansión adecuada del mismo; no se conoce si este hecho mantiene una relación causa-efecto. La mujer que sigue un tratamiento con diuréticos desde el comienzo del embarazo realiza un aumento del volumen de sangre menor de la que ocurre en el embarazo normal.

Esta observación teórica es contrapuesta por la experiencia de numerosos estudios clínicos controlados en que el uso profiláctico de diuréticos en la mujer normotensa durante el embarazo no se asocia con una mayor morbilidad o mortalidad perinatal. Un metaanálisis de nueve ensayos clínicos randomizados, incluyendo más de 7.000 pacientes, indicó una menor tendencia de estas mujeres al edema e hipertensión y confirmó la ausencia de efectos adversos sobre el feto.

A partir de estas observaciones teóricas no se recomienda la utilización de los diuréticos durante el embarazo, excepto en paciente con enfermedad cardíaca, ya que no previenen ni modifican el curso de la enfermedad hipertensiva inducida por la gestación.

Sin embargo, si están indicados, parecen ser fármacos seguros y eficaces, que pueden potenciar la respuesta de otros hipotensores y que no están contraindicados durante el embarazo, salvo cuando existe un descenso del flujo sanguíneo útero-placentario (preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino).

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;299. • 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. 1977:371-3. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;85.

Fármaco	COLESTIPOL, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico	Antilipémico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. Sin embargo, dado que no se absorbe a nivel intestinal no cabe esperar que exista paso placentario tras la administración del fármaco por vía oral a la madre.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no produce efectos teratogénicos.

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

Debido a las acciones similares a la colestiramina, se considera que luego de su administración por largo tiempo pueden producir alteraciones en la absorción intestinal de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, con la colestiramina sólo en casos excepcionales se informó de deficiencia vitamínica. Sin embargo, la deficiencia de vitamina K y la hipoprotrombinemia pueden ser evitadas o tratadas con la administración de fitomenadiona.

Se informó además que la administración durante períodos prolongados reduce los folatos séricos y eritrocitarios, por lo que se deben administrar suplementos de folatos.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;382-3. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;88. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1131-2. • Webster HD, Bollert JA. Toxicologic, reproductive and teratologic studies of colestipol hydrochloride: A new bile acid sequestrant. Toxicol Appl Pharmacol 1974;28:57-65.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo 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.

El fármaco sólo debe ser utilizado cuando sea necesario o los beneficios posibles superen a los riesgos potenciales (ver colestiramina).

Si es necesario utilizar un fármaco hipolipemiantes durante la gestación, los secuestrantes de los ácidos biliares como el hidrocloruro de colestipol, se pueden utilizar como tratamiento coadyuvante a la dieta. Como estos fármacos no se absorben a nivel intestinal, cabe esperar que cuando se utilizan a las dosis habituales no tengan efectos adversos sobre el feto, pero no existen estudios adecuados.

Sin embargo, es necesario considerar que pueden interferir con la absorción intestinal de las vitaminas liposolubles, incluso cuando se realiza una suplementación farmacológica.

Fármaco		COLESTIRAMINA			
Grupo farmacológico		Antilipémico			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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. Sin embargo, dado que no se absorbe a nivel intestinal no cabe esperar que exista paso placentario tras la administración del fármaco por vía oral a la madre.

La administración a ratas y conejos a dosis mayores de 2g/kg/día no tiene efectos teratógenos ni otros efectos fetales adversos.

Se publicó el uso del fármaco en 7 mujeres gestantes con enfermedad inflamatoria intestinal; 1 recién nacido pretérmino y 1 pequeño para la edad gestacional. Sin embargo en ambos casos los autores consideraron que la enfermedad materna pudo haber estado relacionada con el resultado perinatal.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 4 fueron expuestos durante el 1º trimestre y 33 en cualquier momento del embarazo; no se registraron malformaciones congénitas.

En pacientes que reciben dosis altas durante largo tiempo, se pueden producir alteraciones en la absorción intestinal de las vitaminas liposolubles A, D, E y K; pero sólo en casos excepcionales se informó de deficiencia vitamínica. Sin embargo, la deficiencia de vitamina K y la hipoprotrombinemia pueden ser evitadas o tratadas con la administración de fitomenadiona.

Se reportó el caso de una mujer tercigesta, de 31 años tratada con el fármaco a dosis de 8 gr/día desde la semana 19 de gestación por colestásis intrahepática del embarazo. A la semana 22 se duplica la dosis y 4 semanas más tarde evidencia ictericia clínica; en la semana 29 es internada por disminución de los movimientos fetales. Una semana más tarde la evaluación ecográfica reveló hematoma subdural bilateral

con hidrocefalia y hepatomegalia. La madre presentó niveles de protrombina elevados pero que respondieron a dos dosis intravenosas de vitamina K. A la semana 31 nace una niña de 1.660 gr que fallece a los 15 minutos de vida. Los autores consideran que tanto la exposición al fármaco como la enfermedad materna podrían haber estado involucradas en la deficiencia de vitamina K.

Se informó además que la administración durante periodos prolongados reduce los folatos séricos y eritrocitarios, por lo que se deben administrar suplementos de folatos.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo 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.

El fármaco sólo debe ser utilizado cuando sea necesario o los beneficios posibles superen a los riesgos potenciales.

Si es necesario utilizar un fármaco hipolipemiantes durante la gestación, los sequestrantes de los ácidos biliares como la colestiramina, se pueden utilizar como tratamiento coadyuvante a la dieta. Como estos fármacos no se absorben a nivel intestinal, cabe esperar que cuando se utilizan a las dosis habituales no tengan efectos adversos sobre el feto, pero no existen estudios adecuados.

Sin embargo, es necesario considerar que pueden interferir con la absorción intestinal de las vitaminas liposolubles, incluso cuando se realiza una suplementación farmacológica.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1997. Bethesda, MD: American Society of health System Pharmacists, 1997:1330-4.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:300-1.
- Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:43.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA. Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1989;160:998-1001.
- Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:89.
- Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:169-70.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1132-3.

Fármaco	DESLANÓSIDO					
Grupo farmacológico	Glucósido digitálico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI	

(*) 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 de los glucósidos digitálicos al animal de experimentación no tiene efectos adversos teratogénos y no teratogénos.

No se informó que la administración de este grupo de fármacos a la mujer embarazada tenga efectos teratogénos; no existen estudios adecuados.

Sin embargo, un gran número de mujeres embarazadas fueron tratadas con preparados digitálicos sin que

se observaran observar efectos adversos sobre le feto (ver digoxina).

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.

Si es necesario utilizar un glucósido digitálico durante el embarazo, se recomienda la digoxina.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;440. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1135.

Fármaco	DEXTROTIROXINA sódica					
Grupo farmacológico	Antilipémico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un dextroisómero de la levotiroxina y no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Cruza la placenta humana y sus niveles son menores (9%) en sangre fetal que en sangre materna.

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

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

Recomendaciones

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

Aunque no se ha demostrado que se asocie con riesgos fetales durante el embarazo, el fabricante indica que su uso está contraindicado durante la gestación.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;451-2. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kearns JE, Hutson W. Tagged isomers and analogues of thyroxine (their transmission across the human placenta and other studies. J Nucl Med 1963;4:453-61.

Fármaco		DIAZÓXIDO			
Grupo farmacológico		Antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco cruza con rapidez la placenta, alcanzando niveles en sangre fetal similares a los maternos. El paso transplacentario se consideró el responsable de bajas concentraciones inapropiadas de insulina en un niño cuya madre había recibido 150 mg/día del fármaco durante 47 días antes del parto.

La administración a ratas, conejos y perros a dosis diarias de 30, 21 y 10 mg/kg respectivamente, se asoció con reducción de la supervivencia de recién nacidos así como restricción del crecimiento fetal.

La administración en émbolo de 150 a 300 mg ó 5 mg/kg de peso durante 10-30 segundos a la mujer embarazada con crisis hipertensiva puede producir hipotensión materna. Un estudio informó que tras la administración se produjo un descenso de la tensión arterial materna hasta el extremo de causar un estado clínico de choque y poner en peligro la perfusión placentaria. Otros informes señalaron la aparición de bradicardia fetal transitoria después de un rápido e importante descenso de la tensión arterial materna. Incluso se informó un caso de hipotensión materna fatal.

Algunas respuestas hipotensoras graves están relacionadas con los efectos potenciadores de otros fármacos, como hidralazina, metildopa o reserpina, administrados antes o después del diazóxido.

La administración de dosis bajas, en forma de minibolo de 30 mg cada 1 a 2 minutos en mujeres embarazadas con hipertensión grave puede ser tan eficaz como la pauta habitual, pero se asocia con una menor incidencia de efectos adversos.

Por otra parte, inhibe las contracciones uterinas, cuya intensidad y duración depende de la dosis.

La retención de agua y sodio por un lado o hiperglucemia materna y neonatal sin cetoacidosis por el

otro, son efectos secundarios frecuentemente observados tras la administración por vía intravenosa a la madre; en general, los niveles de glucosa retornan a la normalidad en 24 horas, aunque se observó la aparición de hiperglucemia neonatal persistente.

La administración por vía oral a la mujer embarazada durante varias semanas, se puede asociar con alopecia en el recién nacido, hipertrichosis lanuginosa y retraso de la edad ósea. Se describió alopecia en 4 niños nacidos de madres que habían recibido tratamiento a largo plazo durante el embarazo; en la última exploración realizada a los 5 meses y al año de vida los mismos seguían en parte presentando alopecia. Sin embargo, otros informes no comunican tal hecho.

Recomendaciones

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

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

Como el diazóxido causa retención de agua y sodio, se aconseja su administración simultánea con furosemida; sin embargo la administración de diuréticos potentes en gestantes con preeclampsia e hipovolemia probablemente no es aconsejable.

Además, al inhibir las contracciones uterinas y la terminación del embarazo forma parte del tratamiento de la crisis hipertensiva grave, se debe administrar oxitocina para inducir el parto si se considera la vía vaginal y controlar la glucemia materna y neonatal, por el efecto hiperglucemiante del fármaco.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;459-60. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;33. • Dudley DK. Minibolus diazoxide in the management of severe hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1985;151:196-200. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Henrich WL, Cronin R, et al. Hypotensive sequelae of diazoxide and hydralazine therapy. JAMA 1977;237:264-5. • Landesman R, Adeodato de Souza FJ, Countinho EM, et al. The inhibitory effect of diazoxide in normal term labor. Am J Obstet Gynecol 1969;103:430-3. • Milner RD, Chouksey SK. Effects of fetal exposure to diazoxide in man. Arch Dis Child 1972;47:537-43. • Milsap RL, Auld PA. Neonatal hyperglycemia following maternal diazoxide administration. JAMA 1980;243:144-5. • Morris JA, Arce JJ, Hamilton CJ, et al. The management of severe preeclampsia and eclampsia with intravenous diazoxide. Obstet Gynecol 1977;49:675-80. • Neuman J, Weiss B, Rabelio Y, et al. Diazoxide for the acute control of severe hypertension complicating pregnancy: a pilot study. Obstet Gynecol 1979;53(Suppl):50S-5S. • Paulsian R. Diazoxide. Int Anesthesiol Clin 1978;16:201-36. • Pohl JEF, Thurston H, et al. Successful use of oral diazoxide in the treatment of severe toxemia of pregnancy. Br Med J 1972;2:568-70. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;97. • Smith MJ, Aynsley Green A, Redman CW. Neonatal hyperglycaemia alter prolonged maternal treatment with diazoxide. BMJ 1982;284:1234. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1135-6.

Fármaco	DIGITOXINA					
Grupo farmacológico	Glucósido digitálico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	B1	B1	B1	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Tras la administración a la madre por vía oral el comienzo de acción ocurre en 30-120 minutos y su acción máxima en 4-12 horas. Los efectos terapéuticos persisten de 2 a 3 semanas después de interrumpir la administración del fármaco en pacientes digitalizados. Existen grandes variaciones individuales entre los niveles plasmáticos de los glucósidos digitálicos con una dosis específica y en los niveles plasmáticos asociados con efectos terapéuticos o tóxicos. Una concentración específica puede ser terapéutica o tóxica en un paciente, en función de otros factores independientes de la dosis.

La farmacocinética de otros glucósidos digitálicos como la digoxina durante el embarazo se caracteriza por una mayor eliminación y una vida media más corta. Por esta razón, la dosis para conservar los niveles terapéuticos suele ser mayor durante el embarazo.

La digitoxina cruza la placenta humana.

Cuando la madre está siendo tratada el fármaco, la cantidad de digoxina que se puede recuperar del feto parece depender de la edad de la gestación; al final del 1º trimestre sólo se recupera el 0,05-0,10% de la dosis, mientras que a la semana 34 de gestación se recupera el 0,85%.

La administración de los glucósidos digitálicos al animal de experimentación no tiene efectos teratogénos, ni efectos adversos fetales no teratogénos.

No se informó que la administración a la mujer em-

barazada tenga efectos teratogénos; no existen estudios adecuados.

Un gran número de mujeres embarazadas han sido tratadas con preparados digitálicos sin observar efectos adversos sobre el feto (ver digoxina).

Se reportó el caso de una gestante del 8º mes con sobredosis, quien consumió aproximadamente 8,9 mg del fármaco en una sola toma y el nacimiento ocurrió 4 días después de la exposición. El recién nacido demostró efectos cardíacos debidos a los digitálicos y falleció a los 3 días de vida por anoxia intrauterina prolongada.

Recomendaciones

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

No se recomienda la utilización 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.

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

Si es necesario utilizar un glucósido digitálico durante el embarazo se recomienda la utilización de la digoxina.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;482. • Delaloye JF, Rouso 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. • Okita GT, Plotz EF, Davis ME. Placental transfer of radioactive digitoxin in pregnant women and its fetal distribution. *Cir Res* 1956;4:376-80. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;102. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:116-7. • Sherman JL jr, Locke RV. Transplacental neonatal digitalis intoxication. *Am J Cardiol* 1960;6:834-7. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1137.

Fármaco		DIGOXINA			
Grupo farmacológico		Glucósido digitalítico			
FDA		CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	A	A	A

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Tras la administración oral los niveles séricos más altos se alcanzan en 30-120 minutos y los efectos máximos aparecen en 6-8 horas. Después de su administración por vía intravenosa, el comienzo de acción ocurre a los 30 minutos y los efectos máximos en 4-6 horas. Los efectos farmacológicos pueden persistir 3-4 días después de interrumpir la administración en pacientes digitalizados.

La farmacocinética durante el embarazo se caracteriza por una mayor eliminación y una vida media más corta. Por esta razón, la dosis para conservar los niveles terapéuticos suele ser mayor durante el embarazo.

Se observó cómo con la misma dosis del fármaco, los niveles en suero son menores al término del embarazo, que semanas después del parto. Este hecho puede ser debido a la mayor eliminación renal del fármaco según progresa la gestación. Existen importantes variaciones individuales en la biodisponibilidad y sensibilidad, lo que obliga a calcular la dosis apropiada en función del peso corporal, función renal, enfermedades subyacentes o medicaciones asociadas.

Por otra parte, cruza la placenta humana por difusión simple. En fetos con anasarca la transferencia placentaria puede disminuir. Los niveles en sangre fetal varían desde menos de 40% hasta más de 90% de los niveles en sangre materna. La mayor concentración en la segunda mitad del embarazo se encuentra en el corazón.

La reactividad cruzada de sustancias endógenas similares a la digoxina (SESD) cuando se realiza su inmunocuantificación, dificulta la interpretación de los datos sobre los niveles séricos materno-fetales y el análisis de su transferencia placentaria. La presencia de SESD puede causar niveles altos de digoxina falsos en pacientes tratadas con el fármaco, así como concentraciones detectables en personas que no están siendo tratadas con glucósidos digitalíticos.

En un estudio, altas concentraciones de inmunoreactividad similar a la SESD en la sangre del cordón umbilical sugirieron que podrían ser sintetizadas durante el parto, en cuyo caso la transferencia placentaria de digoxina podría ser sobreestimada.

Otro autor midió los niveles del fármaco por radioinmunoensayo en sangre de la vena umbilical en 11 fetos sanos cuyas madres habían recibido el fármaco. Los hallazgos de una alta correlación entre las concentraciones materna y fetal, junto con la incapacidad para demostrar SESD en la mayoría de los fetos sanos, apoyan la premisa del paso transplacentario bajo estas circunstancias. También señaló la existencia de una alta unión placentaria al fármaco.

Por su parte, un informe describió la administración del fármaco marcada con tritio a 7 mujeres embarazadas antes de la interrupción voluntaria del embarazo; observaron su rápida transferencia placentaria y alta unión al tejido placentario, pero también una baja unión con el tejido miocárdico a esta edad de la gestación.

Se observó que en los fetos sanos los niveles de SESD son menores que en los fetos con anomalías cardíacas cuyas madres reciben el fármaco. Sin embargo, la concentración fetal de digoxina inmunorreactiva en los fetos con anomalías cardíacas son similares tanto cuando las madres reciben o no digoxina. Es posible que la digoxina medida en los fetos tratados pueda corresponder a SESD y que sólo una pequeña parte administrada a la madre llegue al feto enfermo.

La administración de los glucósidos digitalíticos al animal de experimentación a dosis terapéuticas no tiene efectos teratogénos ni fetotóxicos.

No se informó que la administración 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, 34 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 1 (2,9%) observaron anomalías congénitas mayores de 1 esperada. Aunque el número de exposiciones

es pequeño, los datos no sugieren asociación entre la exposición y las anomalías fetales.

Un gran número de mujeres embarazadas fueron tratadas con preparados digitálicos sin que se hayan observado efectos adversos sobre el feto.

Por otra parte, se sugirió que los glucósidos digitálicos pueden afectar el transporte placentario de aminoácidos a través de la placenta y provocar restricción del crecimiento intrauterino en los nacidos de madres tratadas con digitálicos. Sin embargo, la enfermedad materna subyacente que generó el uso de este tipo de fármacos podría también ser la causante de este efecto.

Alternativamente se observó que en mujeres bajo tratamiento de larga duración con digitálicos, el comienzo del parto es más precoz y su duración menor que en los controles, sugiriendo que el bajo peso al nacer es secundario a la premadurez relativa y no al retraso en el crecimiento; estos efectos se atribuyeron a una acción directa de los digitálicos sobre el miometrio.

Otros estudios observaron que la digoxina no modifica la duración de la gestación ni del parto.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de

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

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

Sin embargo, el fármaco ha sido utilizado en un gran número de mujeres durante el embarazo; a dosis terapéuticas no se informó de ningún efecto peligroso para el curso de la gestación, ni para la salud del feto y del neonato.

Por su eficacia y relativa ausencia de efectos adversos cuando se utilizan de forma adecuada, los glucósidos digitálicos son fármacos seguros durante el embarazo. Las indicaciones son las mismas que en ausencia de gestación.

Es necesario recordar que los cambios fisiológicos del embarazo pueden ser la causa de que sean necesarias dosis más altas para mantener los niveles terapéuticos.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;482.
- Chan V, Tse TF, Wong V. Transfer of digoxin across the placenta and into breast milk. Br J Obstet Gynecol 1978;85:605-9.
- 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.
- González AR, Phelps SJ, et al. Digoxin-like immunoreactive substance in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1987;157:660-4.
- Ho PC, Chen TY, Wong V. The effect of maternal cardiac disease and digoxin administration on labour, fetal weight and maturity at birth. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1980;20:24-7.
- Ito S, Magee L, Smallhorn J. Farmacoterapia de las arritmias fetales. Clin Perinatol 1994;3:549-77.
- Lupoglazoff JM, Jacqz Aigrain E, Guyot B, et al. Endogenous digoxin-like immunoreactivity during pregnancy and at birth. Br J Clin Pharmacol 1993;35:251-4.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;103.
- Rogers MC, Willerson JT, et al. Serum digoxin concentrations in the human fetus, neonate and infant. N Engl J Med 1972;287:1010-3.
- Saarikowski S. Placental transfer and fetal uptake of 3H digoxin in humans. Br J Obstet Gynaecol 1976;83:879-84.
- Sherman JL, Lock RU. Transplacental neonatal digitalis intoxication. Am J Cardiol 1960;6:834-7.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1137-42.
- Weaver JB, Pearson JF. Influence of digitalis on time of onset and duration of labour in women with cardiac disease. BMJ 1973;3:519-20.
- Weiner CP, Landas S, Persoon TJ. Digoxin-like immunoreactive substance in fetuses with and without cardiac pathology. Am J Obstet Gynecol 1987;157:368.
- Younis JS, Granat M. Insufficient digoxin transfer in severe hydrops fetalis. Am J Obstet Gynecol 1987;157:1268-9.

Fármaco		DILTIAZEM, hidrocloruro de			
Grupo farmacológico		Bloqueante de los canales del calcio (dihidropiridinas)			
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 farmacociné-

tica en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratones, ratas y conejos a 5-10

veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano causa aumento en la incidencia de anomalías esqueléticas fetales y tiene efectos embriocidas y fetocidas, produciendo aumento en la incidencia de muertes fetales. En el feto de oveja inhibe las contracciones vesicales aumentando el volumen de orina residual.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 27 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 4 (14,8%) observaron anomalías congénitas mayores de 1 esperada, 2 de ellas malformaciones cardiovasculares de 0,3 esperados. No se informó de otras malformaciones en 5 categorías como leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Aunque el número de exposiciones es pequeño, los datos sugieren una asociación entre la exposición y anomalías cardiovasculares, pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Se describió el caso de una mujer de 34 años con isquemia miocárdica que recibió 60 mg 4 veces por día del fármaco además de 20 mg 4 veces por día de dinitrato de isosorbide desde el primer mes de la gestación hasta la finalización a las 37 semanas. Nacieron gemelos

aparentemente sanos hasta los 6 meses de vida.

Otro estudio multicéntrico de cohortes analizó 78 mujeres, 81 seguimientos, 3 pares de gemelos, que recibieron durante el 1º trimestre bloqueantes de los canales de calcio, entre ellos el fármaco en el 13% de los casos. Al compararlos con los controles no se evidenció aumento del riesgo de malformaciones congénitas.

Con la excepción de estos datos, no se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o efectos adversos fetales no teratogénos.

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. El fármaco sólo se debe utilizar cuando los beneficios justifiquen los posibles riesgos fetales.

Si es necesario utilizar un fármaco de este grupo, es preferible seleccionar otra droga sobre la que se tenga mayor experiencia como el nifedipina.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;486-8.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;40.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Kogan BA, Iwamoto HS. Lower urinary tract function in the sheep fetus: studies of autonomic control and pharmacologic responses of the fetal bladder. J Urol 1989;141:1019-24.
- Lubbe WF. Used of diltiazem during pregnancy. N Z Med J 1987;100:121.
- Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. Am J Obstet Gynecol 1996;174:823-8.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;104.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1142-5.

Fármaco		DISOPIRAMIDA			
Grupo farmacológico		Antiarrítmico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana y se identifica en sangre fetal.

En una madre con episodios de taquicardia supraventricular paroxística tratada con 200 mg cada 8 horas, los niveles del fármaco en la sangre del cordón fueron 39% de los observados en sangre materna de 0,9 µg/ml. En otro estudio la relación feto/madre fue de 0,78, cuando los niveles plasmáticos maternos se encontra-

ban dentro del rango terapéutico de 2,0- 5,0 µg/ml.

La administración a ratas a 20 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano (DRH) observó efectos tóxicos maternos como disminución de la ganancia de peso por disminución de la ingesta de alimentos, efectos embriotóxicos como disminución de los sitios de implantación y efectos fetotóxicos como disminución del crecimiento y de la supervivencia de las crías.

Por su parte, la administración a conejos a 5 veces la

DRH produjo aumento de las reabsorciones.

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

Un estudio a doble ciego comparado con placebo que incluyó 20 mujeres hospitalizadas para la inducción del parto confirmó que el fármaco inducía contracciones uterinas. De las 10 gestantes en el grupo de casos que tomaban 150 mg del fármaco cada 6 horas durante 48 horas, iniciaron sus contracciones y el parto se produjo a las 8 horas.

Se comunicó un caso de aparición de contracciones uterinas durante el 3º trimestre de la gestación, en una mujer con prolapso de la válvula mitral que fue expuesta a 300 mg por vía oral, las que aparecieron una hora después sin sangrado vaginal ni modificaciones cervicales. Posteriormente la dosis de seguimiento fue de 100 o 150 mg cada 6 horas. Las contracciones persistieron hasta 24 horas después de interrumpir el tratamiento.

Por otro lado, se describió el caso de una gestante

que utilizó el fármaco a dosis de 200 mg dos veces por día durante las semanas 18 y 19, no se reportó asociación con contracciones uterinas ni otros efectos adversos tanto en la madre como en el feto.

Se desconoce el mecanismo de este aparente efecto estimulante sobre el miometrio, pero obligaría a un adecuado control materno-fetal si el fármaco se utiliza durante el embarazo.

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.

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

La experiencia durante el embarazo es muy escasa y limitada a casos aislados, además puede estimular la actividad contráctil uterina, razones por la que no se puede recomendar su uso como fármaco de primera elección.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;499-5001.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;29.
- Echizen H, Nakura M, Saotome T, et al. Plasma protein binding of disopyramide in pregnant and postpartum women, and in neonates and their mothers. Br J Clin Pharmacol 1990;29:423-30.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Leonard RF, Braun TE, Levy AM. Initiation of uterine contractions by disopyramide during pregnancy. N Engl J Med 1978;299:84-5.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;106.
- Shaxted EJ, Mitton PF. Disopyramide in pregnancy: A case report. Cur Med Res Opin 1979;6:70-2.
- Stokes IM, Evans J, Stone M. Myocardial infarction and cardiac arrest in the second trimester followed by assisted vaginal delivery under epidural analgesia at 38 weeks gestation. Case report. Br J Obstet Gynaecol 1984;91:197-8.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1147.
- Tadmor OP, Keren A, Rosenak D, et al. The effect of disopyramide on uterine contractions during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990;162:482-6.

Fármaco		DOBUTAMINA, hidrocloreuro de					
Grupo farmacológico		Simpaticomimético (adrenérgico)					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
B	B	B	BI	BI	BI		

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

Sólo se dispone de información sobre un caso de infarto agudo de miocardio en un gestación de 18

semanas en que el fármaco se utilizó durante un corto periodo de tiempo sin efectos adversos.

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 dobutamina durante el embarazo está indicada en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer, como el shock cardiogénico, traumático o hipovo-

lémico. En estas indicaciones parece tratarse de un fármaco seguro y eficaz, aunque la experiencia es muy limitada.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Dobutamine hydrochloride. Section 12:12. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:717-8. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;502-3. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;39. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Stokes IM, Evans J, Stone M. Myocardial infarction and cardiac arrest in the second trimester followed by assisted vaginal delivery under epidural analgesia at 38 weeks gestation. Case report. Br J Obstet Gynaecol 1984;91:197-8.

Fármaco		DOPAMINA, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Simpaticomimético (adrenérgico)			
FDA		CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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.

La administración de 2 µg/kg/min a ovejas gestantes cerca del término les causa aumento significativo del flujo sanguíneo uterino, mientras que a 8-16 µg/kg/min las respuestas son muy variables. En primates se asocia con el aumento de la resistencia vascular uterina y con el descenso de la perfusión útero-placentaria.

Como consecuencia de este hecho se recomendó que el fármaco no debe ser administrado a gestantes con preeclampsia grave o eclampsia, aunque su uso en estas situaciones clínicas no se asoció con efectos adversos sobre el feto.

La experiencia con el uso del fármaco durante el embarazo humano es muy escasa. Se utilizó para corregir la hipotensión post-espinal antes de la cesárea con eficacia similar a la efedrina y sin efectos adversos sobre la puntuación del test de Apgar o la gasometría neonatal.

Otros informes revelan que utilizaron en la preven-

ción de insuficiencia renal en 6 gestantes con preeclampsia, con efectos beneficiosos en un número limitado de casos y sin efectos adversos sobre el feto.

Por otro lado, el uso de bajas dosis, 1 µg/kg/min durante el parto mejora el flujo urinario en el post-parto de la mujer con preeclampsia con oliguria que no responde a la carga hídrica sin afectar negativamente a la tensión arterial o a la frecuencia del pulso.

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.

La dopamina durante el embarazo está indicada en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer, como el shock cardiogénico, traumático o hipovolémico. En estas indicaciones parece tratarse de un fármaco seguro y eficaz, aunque la experiencia es muy limitada.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;509-10. • Clark RB, Brunner JA. Dopamine for the treatment of spinal hypotension during cesarean section. Anesthesiology 1980;53:514-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;31. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fishburne JJ Jr, Dormer KJ, Payne GG, et al. Effects of amrinone and dopamine on uterine blood flow and vascular responses in the gravid baboon. Am J Obstet Gynecol 1988;158:829-37. • Gerstner G, Grunberger W. Dopamine treatment for prevention of renal failure in patients with severe eclampsia. Clin Exp Obstet Gynecol 1980;7:219-22. • Grunberger W, Szalay S. Uterine and systemic vascular responses to dopamine in pregnant ewes. Arch Gynecol 1983;233:259. • Mantel GD, Makin JD. Low dose dopamine in postpartum pre-eclamptic women with oliguria: a double-blind, placebo controlled, randomised trial. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:1180-3. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1150-1.

Fármaco		ENALAPRIL			
Grupo farmacológico		Antihipertensivo, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	D	D	B3	X	X

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Comienza la acción hipotensora a la hora de su administración, alcanzando su actividad máxima a las 4-6 horas y sus efectos persisten durante 24 horas. Tanto el comienzo como la duración de la acción son más lentos y más prolongados que los del captopril. Cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en el feto humano; sin embargo parece ser que los IECA alcanzan niveles en sangre fetal suficientes como para inhibir a la enzima convertidora de la angiotensina, ya que en neonatos de madres tratadas con estos fármacos, la actividad plasmática de esta enzima estaba completamente anulada al nacer, mientras que la actividad y la concentración de la renina en plasma estaban aumentadas.

La administración a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano observó osificación craneal incompleta, cuando se administró 1.200 mg/kg de peso ocurrió descenso del peso al nacer, hecho que no se observó si las ratas reciben un suplemento de cloruro sódico. En conejos tratados con 1 mg/kg/día produjo efectos fetotóxicos y toxicidad materna, que no se observó cuando recibieron de 3-10 mg/kg/día con un suplemento de cloruro sódico, pero que aparecen a dosis de 30 mg/kg/día incluso si son suplementados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 40 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 4 (10%) observaron anomalías congénitas mayores de 2 esperados, incluyendo (encontradas/esperadas) 2/0,4 malformaciones cardiovasculares y 1/0,1 poliacilia. No se observó anomalías en otras categorías como labio leporino, espina bífida, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

La exposición fetal a los IECA se asocia con aumento de la morbimortalidad fetal y neonatal. La información disponible indica que los efectos adversos no aparecen cuando la exposición intrauterina al fármaco está limitada al 1º trimestre del embarazo.

Estos datos fueron corroborados por dos estudios, uno de ellos reportó 19 gestaciones expuestas a IECA, 10 al enalapril. En 8 casos se interrumpió el consumo durante el 1º trimestre y en los dos restantes a la semana 15 y 16 respectivamente. No evidenciaron malformaciones congénitas ni alteraciones renales en los recién nacidos.

El otro estudio incluyó 21 gestaciones expuestas a IECA, recogidas del registro de nacimientos de Dinamarca entre los años 1991 a 1996. La exposición se produjo en promedio a las 8 semanas (rango de 5 a 15) sin que se evidencien complicaciones neonatales atribuibles al fármaco.

Por otra parte, los datos epidemiológicos indican que la tasa de morbilidad feto-neonatal asociada con la exposición a IECA durante el 2º y 3º trimestres de la gestación puede ser de un 10-20%. Además, los nacidos de madres tratadas con IECA durante dichos periodos pueden presentar hipotensión, insuficiencia renal aguda reversible o irreversible, anuria, hipoplasia de la calota craneal y/o muerte. La anuria fetal causa oligohidramnios, lo que puede llevar a contractura de las extremidades, deformidades craneofaciales e hipoplasia pulmonar; también se observó restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y prematuridad.

En relación con el fármaco, se informó entre otros el caso de una mujer con trasplante renal tratada con enalapril, azatioprina, atenolol y prednisolona durante todo el embarazo. En la semana 32 de gestación se constata por ecografía oligohidramnios con RCIU asimétrico. Nació por cesárea un recién nacido masculino (cariotipo 46,XY) de 1.280 gr, correspondía al percentil 10 y circunferencia cefálica de 25,7 cm, percentil 3. Como consecuencia del oligohidramnios el recién nacido presentó hipoplasia pulmonar, anomalías faciales y contractura de las extremidades con ausencia de osificación del occipital. Durante los tres primeros días de vida presentó anuria, hipotensión severa resistente al tratamiento. La ecografía neonatal reveló riñones normales. Se inició al 8º día diálisis peritoneal pero falleció al 2º día de tratamiento. Los autores atribuyeron la exposición al enalapril como causa de oligohidramnios e hipoplasia pulmonar.

Otros autores describieron los efectos de los IECA en el embarazo analizando 106.813 mujeres inclu-

idas en el "Tennessee Medicaid" program, 19 expuestas al captopril, enalapril o lisinopril durante el embarazo. Informaron de un recién nacido de 29 semanas con oligohidramnios severo, RCIU y enfermedad de membrana hialina expuesto al fármaco que se repuso lentamente de la falla renal mediante el tratamiento con diálisis.

Un informe relató el caso de una mujer de 24 años con hipertensión maligna y raquitismo familiar con hipofosfatemia que logró revertir el oligohidramnios al suspender el consumo del fármaco.

Otro caso reportó una gestante de 28 semanas con hipertensión arterial que inició el tratamiento con 20 mg/día del fármaco hasta el nacimiento de un niño 2.000 gr en la semana 36. Un poco antes de la finalización de la gestación se constató oligohidramnios severo y RCIU. El recién nacido presentó hipoplasia de los huesos de la calota craneal, anuria e hipotensión severa. Se realizó diálisis peritoneal desde el 3º día de vida evidenciando mejoría de la hipotensión pero persistiendo la insuficiencia renal. A los 8 meses de vida observaron mejoría de la hipoplasia craneal y cierre gradual de las fontanelas además de un desarrollo físico normal. Sin embargo, la falla renal empeoró y el mismo fue puesto en lista de espera para un trasplante renal.

Las complicaciones renales fetales y/o neonatales asociadas con los IECA son debido a un descenso de la presión de perfusión renal y son similares a otras condiciones relacionadas con una disminución del flujo sanguíneo renal. Tanto la perfusión renal como el flujo plasmático glomerular fetal son bajos y la existencia de altos niveles de angiotensina II pueden ser necesarios para mantener la filtración glomerular a una presión de perfusión baja. Por otra parte, como los IECA evitan la conversión de la angiotensina I a angiotensina II, pueden causar la insuficiencia renal fetal.

La hipoplasia de la calota craneal asociada con la exposición a los IECA durante el 2º y 3º trimestres de la gestación puede ser debido a la presión directa de la pared muscular uterina sobre el cráneo fetal por el oligohidramnios, y/o a la hipoperfusión del cráneo secundaria a una hipotensión fetal grave, que impide su osificación adecuada.

En resumen, el enalapril y otros IECA parecen tener efectos adversos sobre el feto cuando se utilizan durante el 2º y 3º trimestres de la gestación, produciendo anomalías de la función renal e hipoplasia de la bóveda craneal. La causa de éstos y otros problemas asociados con los IECA está muy probablemente relacionada con la hipotensión y el descenso del flujo sanguíneo renal.

Bibliografía

- Barr MJ Jr, Cohen MM Jr. ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. *Teratology* 1991;44:485-95.
- Briggs GG, Freeman

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida cuando se utiliza en el 1º trimestre de la gestación. Los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos por lo que sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto. Pero las mujeres tratadas con IECA durante sólo éste período del embarazo, deben ser informadas de que la exposición fetal no parece estar asociada con un riesgo significativo.

Se sospecha que puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato, cuando se utiliza durante el 2º o 3º trimestres del embarazo. La exposición fetal en estas etapas de la gestación se asocia con complicaciones fetales y/o neonatales, incluyendo la muerte.

Todas las mujeres en edad reproductiva que están siendo tratadas con IECA deben ser informadas de acudir a su médico tan pronto como conozcan que están embarazadas.

Si una mujer comienza una gestación mientras está siendo tratada con IECA, debe interrumpir la administración tan pronto como sea posible, sea cual sea el período del embarazo en que se encuentre. La mayoría de las mujeres pueden realizar un tratamiento hipotensor alternativo eficaz con fármacos más seguros durante el resto de la gestación.

En muy raras ocasiones, posiblemente en menos de 1 caso por 1.000 pacientes, no se puede realizar un tratamiento alternativo eficaz. En estos casos la mujer debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

Se deben realizar exploraciones ecográficas frecuentes para identificar un posible oligohidramnios y si se diagnostica, interrumpir la administración del fármaco, salvo que sea imprescindible para mantener la vida de la mujer.

Ella debe conocer que el oligohidramnios puede no ser aparente hasta que ya haya ocurrido una lesión fetal irreversible.

Los recién nacidos expuestos intraútero a IECA deben ser controlados durante el período neonatal para diagnosticar precozmente la aparición de hipotensión, oliguria e hipopotasemia. Si ocurre oliguria, utilizar medidas para mantener la tensión arterial y la perfusión renal como administración de líquidos y sustancias presoras.

RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;549-56. • Broughton-Pipkin F, Baker PN, Symonds EM. ACE inhibitors in pregnancy. Lancet 1989;2:96-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;41. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hanssens M, Keirse MJNC, et al. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. Obstet Gynecol 1991;78:128-35. • Lavoratti G, Seracini D, Fiorini P, et al. Neonatal anuria by ACE inhibitors during pregnancy. Nephron 1997;76:235-6. • Lip GY, Churchill D, Beevers M, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in early pregnancy. Lancet 1997;350:1446-7. • Mehta N, Modi N. ACE inhibitors in pregnancy. Lancet 1989;2:96. • Piper JM, Ray WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors. Obstet Gynecol 1992;80:429-32. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;115. • Steffensen FH, Nielsen GL, Sorensen HT, et al. pregnancy outcome with ACE-inhibitor use in early pregnancy. Lancet 1998;351:596. • Schubiger G, Flury G, Nussberger J. Enalapril for pregnancy-induced hypertension: Acute renal failure in a neonate. Brief report. Ann Intern Med 1988;108:215-6. • Valdés G, Marinovic D, Falcón C, et al. Placental alterations, intrauterine growth retardation and teratogenicity associated with enalapril use in pregnant rats. Biol Neonate 1992;61:124-30.

Fármaco		ENCAINIDA, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Antiarrítmico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	B1	B1	B1

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. El fármaco y sus metabolitos, o-demetilencainida y 3-metoxi-o-demetilencainida cruzan la placenta humana. Sus niveles en sangre fetal oscilan entre 30-300% de los observados en sangre materna, en tanto que en el líquido amniótico son de 2-3 veces más altos que los existentes en sangre del feto.

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

se encontró relación entre la encainida y las malformaciones fetales en los estudios en animales.

No se informó de efectos teratogénos ni otros efectos adversos sobre el feto 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 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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;556. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		ESMOLOL, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Simpaticolítico			
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

El fármaco es un bloqueante de los receptores adrenérgicos β -1 selectivo (cardioselectivo) y no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco o sus metabo-

litos cruzan la placenta humana; sin embargo otros bloqueantes β -adrenérgicos sí lo hacen alcanzando niveles equivalentes en sangre materna y fetal.

Los estudios en el animal de experimentación demostraron que cruza la placenta y en ellos, la concentración en sangre de la arteria femoral fetal es de

alrededor del 10% de la existente en sangre materna. En la oveja gestante el cociente entre los niveles en sangre feto/materna es de 0,08; el fármaco no se detecta en el feto 10 minutos después de interrumpir la administración intravenosa a la madre.

La administración a ratas y conejos a 1-3 mg/kg/min durante 30 minutos al día, o sea 10 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano, no se asoció con efectos teratogénos, embriotoxicidad o toxicidad materna. Sin embargo, dosis de 10 mg/kg/min produjeron toxicidad materna y muerte en ratas, y dosis 2,5 mg/kg/min toxicidad materna mínima y aumento de las reabsorciones fetales en conejos.

Los efectos hemodinámicos en el feto de oveja, en relación con el descenso de la tensión arterial media y de la frecuencia cardíaca, son similares a los que ocurren en la madre.

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

La experiencia clínica durante la gestación es muy limitada; se informó de casos clínicos en que utilizaron el fármaco en la mujer embarazada.

Una gestante de 31 años, de 22 semanas con hemorragia subaracnoidea, fue tratada con esmolol antes de la inducción anestésica. Se administró un bolo de 2 mg/kg seguido de una perfusión continua de 200 µg/kg/min durante toda la intervención. Se produjo un pequeño descenso de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) sin cambios en la variabilidad. A la semana 37 de gestación nació un varón sano de 2.880 gr de peso, que se encontraba en buen estado a los nueve meses de vida.

En otra gestante de 38 semanas con taquicardia supraventricular por tirotoxicosis con FCF de 150-160 lat/min, se trató con un bolo de 0,5 mg/kg seguido de perfusión continua de 50 µg/kg/min. Unos 20 minutos después de iniciado el tratamiento la FCF aumentó a 170-175 lat/min y disminuyó 4 minutos más tarde a 70-80 lat/min. La bradicardia fetal persistió a pesar de interrumpir la administración del fármaco. Se extrajo un feto de 2.660 gr mediante cesárea (pH en vena umbilical 7,09). La frecuencia cardíaca del nacido fue de 60 lat/min, aumentando a 140 lat/min en respuesta a la administración de oxígeno. La arritmia materna posteriormente fue tratada con éxito con verapamilo. Tanto la madre como el feto se recuperaron satisfactoriamente. Los autores sugirieron que la causa de la bradicardia fetal

fue un descenso del flujo sanguíneo útero-placentario inducido por el fármaco.

Por otra parte, una gestante de 39 semanas con taquiarritmia recurrente de 225-235 lat/min que presentó hipotensión sintomática y bradicardia fetal fue tratada con un bolo del fármaco por vía intravenosa y luego perfusión continua, recibiendo finalmente 1.060 mg, dio a luz a una niña de 3.390 gr, Apgar de 7 y 9 al minuto y a los 5 minutos de vida respectivamente. La recién nacida presentó hipotonía, llanto fácil y apnea en el momento de la alimentación. Al examen físico se constató sólo una moderada ictericia y los exámenes complementarios fueron todos normales. La dificultad en la alimentación fue superada a las 48 horas y los demás signos desaparecieron a las 60 horas de vida.

Además, la utilización de los bloqueantes β-adrenérgicos durante el embarazo se asocia con parto pretérmino, crecimiento intrauterino retardado, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia. Como el fármaco puede causar hipotensión en alrededor del 50% de los pacientes, existe el riesgo potencial de reducción del flujo sanguíneo útero-placentario y de hipoxia fetal asociada.

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. Los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, utilizar la dosis mínima eficaz, cuando sea posible interrumpir el tratamiento 2-3 días antes del parto, con el objeto de limitar los efectos de los β-bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β-adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación, se debe vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo β-adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

Utilizar los fármacos bloqueadores β-1-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción α-bloqueante, ya que es menos probable que interfieren con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores β-2.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;592.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Ducey JP, Knappe KG. Maternal esmolol administration resulting in fetal distress and cesarean section in a term pregnancy. *Anesthesiology* 1992;77:829-32.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-

adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988;115:147-52. • Gilson CJ, Knieriem KJ, Smith JF, et al. Short-acting beta-adrenergic blockade and the fetus. A case report. *J Reprod Med* 1992;37:277-9. • Losasso TJ, Muzzi DA, Cucchiara RF. Response of fetal heart rate to maternal administration of esmolol. *Anesthesiology* 1991;74:782-4. • Ostman PL, Chestnut DH, Robillard JE, et al. Transplacental passage and hemodynamic effects of esmolol in the gravid ewe. *Anesthesiology* 1988;69:738-41.

Fármaco	ESPIRONOLACTONA					
Grupo farmacológico	Diurético, ahorrador de potasio					
FDA			CERP (*)			
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim	
C	C	C	D	D	D	
En la hipertensión arterial del embarazo: D						

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; tanto el fármaco como sus metabolitos pueden cruzar la placenta humana.

La administración a ratas se asocia con alteraciones endocrinas que persisten en la etapa adulta. En el feto de sexo masculino puede causar feminización, produce además hiperprolactinemia y disminución del tamaño de los órganos sexuales accesorios, así como posiblemente modificaciones funcionales en los receptores androgénicos. En los fetos de sexo femenino existe un aumento en la secreción de LH, del peso de los ovarios y del útero, y un descenso en los receptores estrogénicos.

No se informó que la administración a la mujer embarazada se asocie con defectos congénitos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 31 fueron expuestos durante el 1° trimestre; en 2 (6,5%) recién nacidos observaron malformaciones congénitas mayores de lo esperado; incluyendo 1 labio leporino de ninguno esperado. No se observaron otras malformaciones en 5 grupos clasificados como malformaciones cardiovasculares, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos son insuficientes para demostrar cualquier asociación entre la exposición al fármaco y las anomalías congénitas.

Se describió su uso precoz durante el embarazo en una mujer de 35 años con hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, epilepsia y

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

Se informó de una mujer con síndrome de Batter que requirió tratamiento a lo largo de 3 gestaciones con espironolactona; finalizaron con el nacimiento de dos fetos de sexo masculino y uno de sexo femenino, todos normales.

Sin embargo, las dosis altas del fármaco se asocian con importante efecto natriurético que puede conducir a disminuir el volumen plasmático y predisponer a la restricción del crecimiento intrauterino.

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 se demostró que la administración durante la gestación sea segura. La mayoría de las recomendaciones sobre su utilización aconsejan el consumo de anticonceptivos simultáneamente.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1480-1.
- Crosignani PG, Rubin B. Strategies for the treatment of hirsutism. *Hum Reprod* 1989;4:651-2.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;36.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Groves TD, Corenblum B. Spironolactone therapy during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1655-6.
- Hecker A, Hasan SH, Neumann F. Disturbances in sexual differentiation of rat foetuses following spironolactone treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980;95:540-5.
- Jaussan V, Lemarchand-Beraud T, Gomez F. Modifications of the gonadal function in the adult rat after fetal

exposure to spironolactone. Biol Reprod 1985;32:1051-61. • Messina M, Biffignandi P, Ghiga E, et al. Possible contraindication of spironolactone during pregnancy. J Endocrinol Invest 1979;2:222. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;119. • Rigó J, Gláz E, Papp Z. Low or high doses of spironolactone for treatment of maternal Bartter's syndrome. Am J Obstet Gynecol 1996;174:297. • Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, et al. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. Reprod Toxicol 2004;18:619-21.

ácido					
Diurético de ASA					
1º trim			1º trim		
2º trim			2º trim		
3º trim			3º trim		
En la hipertensión arterial del embarazo:					

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si cruza la placenta humana. La administración a ratas y ratones a 50 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos, pero en las primeras disminuye el peso fetal sin observarse anomalías morfológicas o funcionales, aumento de la mortalidad o alteraciones en el desarrollo post-natal. El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

La experiencia con el uso en el curso de la gestación en el ser humano, especialmente durante el 1º trimestre, es muy limitada, aunque no se informó de efectos teratógenos, se propuso evitarlo durante la gestación.

La administración prolongada a la madre (5 mg dos veces al día por vía oral) se asoció con polihidramnios (sugiriendo un aumento de la diuresis fetal), aumento de la diuresis neonatal y nefrolitiasis.

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 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 limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;598-9. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fischer AF, Parker BR, Stevenson DK. Nephrolithiasis following in utero diuretic exposure: an unusual case. Pediatrics 1988;81:712-4. • Wilson AL, Matzke GR. The treatment of hypertension in pregnancy. Drug Intell Clin Pharm 1981;15:21-6.

Fármaco	ETILEFRINA, hidrocloreuro de				
Sinónimos	Etilfenilefrina, etilnorfenilefrina				
Grupo farmacológico	Simpaticomimético, vasoconstrictor				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración al cobayo a dosis de 0,14 mg/kg cada 8 horas y de amezinium a razón de 0,14 mg/kg desde el día 30 al 60 de la concepción, se comparó con otros que recibieron cloruro de sodio 0,9%; determinando que el flujo sanguíneo uterino disminuyó con aumento de la resistencia vascular uterina; además el peso fetal disminuyó ligeramente. Los autores concluyeron que la exposición prolongada al fármaco durante la gestación podría ser peligrosa para la perfusión sanguínea y el crecimiento fetal.

No se localizaron estudios que demuestren si hay evidencia que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratogénicos.

Por otra parte, se reportó que el uso del fármaco durante la anestesia espinal para la operación cesárea no causó cambios hemodinámicos tanto maternos como fetales sobre la función del miocardio fetal.

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 en especial por períodos prolongados, 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

- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;31:1168.
- Hohmann M, Kunzel W. Etilfrine and amezinium reduce uterine blood flow of pregnant guinea pigs. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1989;30:173-81.
- Rasanen J, Alahuhta S, Kangas-Saarela T, et al. The effects of ephedrine and etilefrine on uterine and fetal blood flow and on fetal myocardial function during spinal anaesthesia for caesarean section. Int J Obstet Anesth 1991;1:3-8.

Fármaco	EZETIMIBA				
Grupo farmacológico	Hipolipemiante				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco o sus metabolitos cruzan la placenta humana.

La administración a ratas a 10 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano (DRH) no demostró efectos embrionofetales. Cuando se administró a dosis aún superiores aumentó la incidencia de

malformaciones esqueléticas con falta de osificación central de las vertebrales cervicales, aumento del par de costillas y acortamiento de las costillas.

La administración a conejos a 150 veces superiores a las DRH no causó alteraciones embrionofetales pero sí aumento en la incidencia de costillas extra-torácicas.

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

genos sobre el feto o bien otros efectos adversos
fetales no teratógenos.

No se reportaron estudios que hayan expuesto el
fármaco a la mujer embarazada.

Recomendaciones

Los estudios en animales revelaron efectos teratógenos sobre el feto y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente

necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;624-5. • Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;43. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		FELODIPINA					
Grupo farmacológico		Bloqueante de los canales del calcio					
		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.

La administración a conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, tiene efectos teratógenos produciendo anomalías digitales como reducción del tamaño y del grado de osificación de las falanges terminales fetales. La frecuencia y gravedad de estos cambios está relacionada con la dosis en rango de 0,4 a 4 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal (DMRHSC), pero aparecen incluso a dosis bajas. Estos hechos no fueron observados en la rata o en monos.

Estas anomalías pueden ocurrir con otros bloqueadores de los canales del calcio del grupo de las dihidropiridinas y posiblemente se deben a una reducción del flujo sanguíneo uterino.

La administración en ratas a 4 veces la DMRHSC produjo prolongación de la duración del parto y aumento del número de muertes fetales y neonatales. En tanto que en el conejo se observó aumento del tamaño de las glándulas mamarias, que regresa durante la lactancia; pero estos cambios mamarios no se observaron en ratas o monos.

Por otra parte, 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.

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

Un estudio multicéntrico de cohortes analizó 78 mujeres, 81 seguimientos, 3 pares de gemelos, que recibieron durante el 1º trimestre bloqueantes de los canales de calcio, entre ellos el fármaco en el 1% de los casos. Al compararlos con los controles no se evidenció aumento del riesgo de malformaciones congénitas.

Otro reporte incluyó 3 gestaciones con diagnóstico de hipertensión arterial crónica tratadas con el fármaco antes o durante el 1º trimestre. Todos presentaron restricción del crecimiento intrauterino evidenciando al nacer su peso debajo del percentil 15, 10 y 5 respectivamente. En ésta última también fue asociado el atenolol pero a pesar de conocer los efectos del mismo en el crecimiento fetal, no se puede dejar de considerar el efecto del fármaco en el bajo peso por un lado, sin descuidar que también podría ser producto de la patología materna, por el otro.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en animales han revelado efectos adversos 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 supe-

riorios a los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar un fármaco de este grupo, es preferible seleccionar otra droga sobre la que se tenga mayor experiencia como la nifedipina.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;629-30. • Casele HL, Windley KC, Prieto JA, et al. Felodipine use in pregnancy. Report of three cases. J Reprod Med 1997;42:378-81. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;39. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. Am J Obstet Gynecol 1996;174:823-8.

Fármaco		FENOFRIBRATO			
Grupo farmacológico		Antilipémico			
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 o su metabolito el ácido fenofíbrico, cruzan la placenta humana. El clofibrato, otro antilipémico del grupo del ácido clofíbrico, lo hace en el animal de experimentación.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en el feto humano, se metaboliza por glucoconjugación hepática. Este sistema enzimático necesario para su excreción es inmaduro al nacer, por lo que potencialmente si el fármaco cruza la placenta humana, puede producir acumulación neonatal del fármaco. En el animal de experimentación se demostró que el clofibrato, se acumula en la sangre fetal.

La administración a ratas a 7-10 veces superiores la dosis máxima recomendada en el humano, basado en la superficie corporal (DMRHSC), tiene efectos embriocidas y teratogénicos. En tanto que la administración a conejos a 9-18 veces la DMRHSC produce efectos embriocidas.

La administración prolongada de clofibrato a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano a la rata macho, se asocia con un aumento en la incidencia de nódulos hepáticos benignos, carcinomas hepáticos y tumores benignos de las células de Leydig.

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

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

No existen informes clínicos sobre la utilización del fenofibrato durante el embarazo. En general se recomienda que los antilipémicos del grupo del ácido clofíbrico no deben utilizarse durante la gestación. También se recomienda que las mujeres tratadas con estos fármacos deben utilizar un procedimiento contraceptivo eficaz. Si planifican un embarazo, interrumpir el tratamiento con el fármaco antes de la concepción.

Como existe la posibilidad de que a pesar de la utilización de los métodos contraceptivos, la mujer inicie un embarazo cuando está recibiendo el fármaco, los posibles beneficios del fármaco para la mujer deben ser valorados frente a los potenciales riesgos para el feto (ver colestiramina).

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;632-3. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;43. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	FENOXIBENZAMINA, <i>hidrocloruro de</i>				
Grupo farmacológico	Antihipertensivo, bloqueante α -adrenérgico				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) 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.

Se informó de una gestante tratada en que la concentración del fármaco en sangre del cordón fue de 103,3 ng/ml, en plasma materno de 66 ng/ml y en líquido amniótico de 79,3 ng/ml. A las 32 horas de vida los niveles en sangre del recién nacido fueron de 22,3 ng/ml. La relación feto/materna de 1,6 indicó que el tratamiento materno se asocia con acumulación del fármaco en sangre fetal.

No se dispone de información si la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos teratogénos o de otro tipo; no existen estudios adecuados.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos adversos fetales teratogénos o no teratogénos; la experiencia clínica es muy limitada y no existen estudios adecuados.

Los efectos fetales a largo plazo de la exposición son desconocidos, ya que sólo se informó de algunos pocos casos en que se realizó el control del recién nacido hasta los 2-8 años de edad, aunque sin haber observado efectos adversos.

Los efectos adversos maternos que aparecen con más frecuencia son los causados por el bloqueo de los receptores α , principalmente hipotensión ortostática; por lo que las pacientes con hipovolemia pueden presentar hipotensión brusca tras la administración del fármaco.

Ante la transferencia placentaria del fármaco, puede ocurrir depresión neonatal e hipotensión transitoria en el recién nacido; por esta razón los neonatos deben ser controlados durante los primeros días de vida por el riesgo de depresión respiratoria e hipotensión.

El fármaco durante el embarazo está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial secundaria al feocromocitoma, especialmente después de la semana 24 de gestación cuando la intervención quirúrgica se asocia con altas tasas de mortalidad materna y fetal. Es el fármaco de elección en el tra-

tamiento oral de mantenimiento, mientras que en el tratamiento de la crisis hipertensiva aguda debida al tumor, es preferible la utilización de la fentolamina intravenosa.

El feocromocitoma durante el embarazo es una situación grave, potencialmente mortal para la madre y el feto. Si no es tratado se asocia con tasas altas de mortalidad materna y fetal, la mayor parte en relación con complicaciones cardiovasculares.

Una revisión de 89 casos de feocromocitoma no diagnosticado durante el embarazo, publicada en 1971, informó de una tasa de mortalidad materna del 48% y de mortalidad fetal del 54%.

Otra revisión más reciente, informó que los casos no tratados con bloqueo α , la mortalidad materna fue del 9% y la fetal del 50%, mientras que cuando se consideran los casos tratados con bloqueo α (fenoxibenzamina, fentolamina o ambos) durante el embarazo, la mortalidad materna fue del 3% (1/29) y la mortalidad fetal del 19% (5/27).

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica del tumor, incluso en pacientes con lesiones grandes o metastásicas la cirugía es beneficiosa. Cuando la cirugía no es posible se puede utilizar el tratamiento con agentes bloqueantes α y β -adrenérgicos. Antes de la cirugía el pretratamiento con agentes α -bloqueantes, como la fenoxibenzamina, durante 7 a 10 días disminuye el riesgo de complicaciones como crisis hipertensivas y arritmias cardíacas. La administración perioperatoria de propranolol también disminuye el riesgo de taquicardia y arritmia.

Algunos autores han sugerido el bloqueo α durante el embarazo, seguido de la realización de una cesárea junto con la extirpación del tumor.

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.

El fármaco sólo se debe utilizar cuando sea claramente necesario.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1286-9. • Burgess E III. Alpha blockade and surgical intervention of pheochromocytoma in pregnancy. Obstet Gynecol 1979;53:266. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fox LP, Grandi J, Johnson AH, et al. Pheochromocytoma associated with pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1969;104:288. • Leak D, Carroll JJ, et al. Management of pheochromocytoma during pregnancy. Can Med Assoc J 1977;116:371-75. • Santeiro ML, Stromquist C, Wyble L. Phenoxybenzamine placental transfer during the third trimester. Ann Pharmacother 1996;30:1249-51. • Schenker JG, Chowder I. Pheochromocytoma and pregnancy. Review of 89 cases. Obstet Gynecol Surv 1971;26:739-47. • Stenstrom G, Swolin K. Pheochromocytoma in pregnancy. Experience of treatment with phenoxybenzamine in three patients. Acta Obstet Gynecol Scand 1985;64:357-61.

Fármaco	FENTOLAMINA, mesilato de					
Grupo farmacológico	Antihipertensivo, bloqueante α -adrenérgico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B1	2º trim B1	3º trim B1	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

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

La administración al animal de experimentación, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénos, ni embriotóxicos.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratogénos; no existen estudios adecuados y no se dispone de información sobre su uso durante el 1º trimestre de la gestación.

Durante el embarazo se utilizó en el tratamiento de la crisis hipertensiva aguda en pacientes con feocromocitoma y en el control tanto pre como intraoperatorio en gestantes con esta enfermedad sometidas a cesárea o a la extirpación del tumor. No se reportaron efectos adversos en el feto o en el recién nacido atribuibles al fármaco; sin embargo, como el fármaco causa un descenso importante de la tensión arterial, se debe considerar el riesgo de la disminución del flujo sanguíneo útero-placentario.

Para el tratamiento a largo plazo es preferible la fe-

noxibenzamina.

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.

No se recomienda en el diagnóstico del feocromocitoma durante el embarazo, aunque se ha utilizado con este fin, ya que un descenso brusco de la tensión arterial puede disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario y causar la disminución del aporte de oxígeno al feto.

En la actualidad el diagnóstico de feocromocitoma se realiza midiendo las catecolaminas y sus metabolitos en sangre y orina.

Bibliografía

• Brenner WE, Yen SS, et al. Pheochromocytoma: serial studies during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1972;113:779-88. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1291-2. • Burgess GE III. Alpha-blockade and surgical intervention of pheochromocytoma in pregnancy. Obstet Gynecol 1979;53:266-70. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Simanis J, Amerson JR, et al. Unresectable pheochromocytoma in pregnancy. Pharmacology and biochemistry. Am J Med 1972;53:381-5.

Fármaco		FLECAINIDA, acetato de			
Grupo farmacológico		Antiarrítmico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 la relación de los niveles plasmáticos feto/maternos oscila entre 0,5 y 0,8.

La administración a conejos a 4 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano tiene efectos teratogénos, causando anomalías de las extremidades, esternales, vertebrales y cardíacas así como efectos embriotóxicos y fetotóxicos en ratas y ratones con retraso en la osificación vertebral y esternal. El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No hay datos disponibles de efectos teratogénos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

La información sobre el uso en el tratamiento de las arritmias maternas se limita a casos aislados, sin que se hayan observado efectos adversos sobre el feto.

Una gestante de 30 semanas con taquicardia fetal supraventricular (TSV) resistente a la digoxina, empleó el fármaco por vía intravenosa con éxito para revertir el ritmo cardíaco. Posteriormente la madre continuó por vía oral a dosis de 300 mg/día distribuidas en 3 tomas hasta la semana 38 en que se produce el nacimiento de una niña de 3.450 gr, sin alteraciones cardíacas durante los primeros 120 días de vida.

Una revisión describió 22 casos de arritmias fetales tratadas, 5 de flutter auricular (FA) y 17 de TSV; en 15 casos (2 FA y 13 TSV) la flecainida fue el único fármaco, mientras que 7 utilizaron combinada con digoxina (3 FA y 4 TSV), después de haber fracasado el tratamiento inicial con digoxina sola, o con digoxina más verapamilo. Las tasas de conversión global

a ritmo sinusal fue del 87% (13/15) para la flecainida como fármaco único (1/2 FA y 12/13 TSV), y del 100% (7/7) para la combinación de digoxina y flecainida (3/3 FA y 4/4 TSV). De los 13 casos de anasarca fetal tratados inicialmente como fármaco único, en 12 se produjo mejoría al cambiar al ritmo sinusal. El intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento por vía oral y la conversión al ritmo sinusal fue de 2 a 7 días, lo que está de acuerdo con el hecho de que para alcanzar el 90% de la concentración terapéutica de equilibrio se necesitan 2 días.

En otra serie de 14 casos con promedio de edad gestacional de 31 semanas (23 a 36) tratados con 300-400 mg/día por vía oral del fármaco para el tratamiento de hidrops fetal asociado a TSV o FA. En uno de ellos se produjo muerte intrauterina al cabo de 24 horas de la cordocentesis, después de lograr la conversión de la TSV a ritmo sinusal. Los autores desconocen si la causa pudo haber sido la exposición al fármaco o bien la técnica invasiva utilizada.

Se presentó el caso de una mujer gestante de 28 semanas tratada por TSV luego de fallar el uso de digoxina y adenosina. La terapéutica utilizada dio resultado favorable revirtiendo la frecuencia cardíaca fetal a las 24 horas. A la semana 36 nació un niño de 2.843 gr; luego de unos días presentó hiperbilirrubinemia neonatal.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos 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 y los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- Allan LD, Chita SK, Sharland GK, et al. Flecainide in the treatment of fetal tachycardias. Br Heart J 1991;65:46-8.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;644-7.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;30.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Ito S, Magee L, Smallhorn J. Farmacoterapia de las arritmias fetales. Clin Perinatol (ed esp) 1994;3:549-77.
- Kofinas AD, Simon NV, Sagel H, et al. Treatment of fetal supraventricular tachycardia with flecainide acetate after digoxin failure. Am J Obstet Gynecol 1991;165:630-1.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;130.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1173.
- Vanderhal AL, Cocjin J, Santulli TV Jr, et al. Conjugated hyperbilirubinemia in a newborn

infant after maternal (transplacental) treatment with flecainide acetate for fetal tachycardia and fetal hydrops. J Pediatr 1995;126:988-90. • Wagner X, Jouglaard J, Moulin M, et al. Coadministration of flecainide acetate and sotalol during pregnancy: lack of teratogenic effects, passage across the placenta, and excretion in human breast milk. Am Heart J 1990;119:700-2. • Wren C, Hunter S. Maternal administration of flecainide to terminate and suppress fetal tachycardia. BMJ 1988;296:249.

Fármaco		FOSINOPRIL sódico			
Grupo farmacológico		Antihipertensivo, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim D	3º trim D	1º trim B3	2º trim X	3º trim X

(*) 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. Otros IECA alcanzan niveles en sangre fetal suficientes como para inhibir a la enzima convertidora de la angiotensina, ya que en neonatos de madres tratadas con estos fármacos, la actividad plasmática de esta enzima estaba completamente anulada al nacer, mientras que la actividad y la concentración de la renina en plasma estaban aumentadas.

La administración a ratas a 80 - 250 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano basada en la superficie corporal, causó anomalías orofaciales y en un caso "situs inversus". Por otra parte es embriocida a dosis de 10 - 40 mg/kg/día, además de causar una pequeña reducción en el peso de la placenta, retraso en la osificación esquelética y disminución del peso corporal en los fetos a dosis de 24 - 400 mg/kg/día. No se observaron efectos teratogénos en el conejo.

El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios 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 teratogénos; no existen estudios adecuados.

La exposición fetal a los IECA se asocia con aumento de la morbilidad fetal y neonatal. La información disponible indica que los efectos adversos no aparecen cuando la exposición intrauterina al fármaco está limitada al 1º trimestre del embarazo.

Los datos epidemiológicos indican que la tasa de morbilidad feto-neonatal asociada con la exposición a los IECA durante el 2º y 3º trimestres de la gestación puede ser de un 10-20%. Además, los nacidos de madres tratadas con IECA durante este periodo pueden presentar hipotensión, insuficiencia renal aguda reversible o irreversible, anuria, hipoplasia de la calota craneal y/o muerte. La anuria fetal causa

oligohidramnios, que puede causar contractura de las extremidades, deformidades craneofaciales o hipoplasia pulmonar; también se observó restricción del crecimiento intrauterino y prematuridad (ver enalapril).

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida cuando se utiliza en el 1º trimestre de la gestación. Los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos por lo que sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos para el feto. Pero las mujeres tratadas con IECA sólo durante este periodo del embarazo deben ser informadas de que la exposición fetal no parece estar asociada con un riesgo significativo.

Se sospecha que puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato, cuando se utiliza durante el 2º o 3º trimestres del embarazo. La exposición fetal en estas etapas de la gestación se asocia con complicaciones fetales y/o neonatales, incluyendo la muerte.

Todas las mujeres en edad reproductiva que están siendo tratadas con IECA deben ser informadas de acudir a su médico tan pronto como conozcan que están embarazadas.

Si una mujer comienza una gestación mientras está siendo tratada con IECA, debe interrumpir su administración tan pronto como sea posible, sea cual sea el periodo del embarazo en que se encuentre. La mayoría de las mujeres pueden realizar un tratamiento hipotensor alternativo eficaz con fármacos más seguros durante el resto de la gestación.

En muy raras ocasiones, posiblemente en menos de 1 caso por 1.000 pacientes, no se puede realizar un tratamiento alternativo eficaz. En estos casos la mujer debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto. Se deben realizar exploraciones

ecográficas frecuentes para identificar un posible oligohidramnios y si se diagnostica, interrumpir la administración del fármaco, salvo que sea imprescindible para mantener la vida de la mujer. Ella debe conocer que el oligohidramnios puede no ser aparente hasta que ya haya ocurrido una lesión fetal irreversible.

Los nacidos expuestos intraútero a IECA deben ser

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;702-3. • 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.

Fármaco	FUROSEMIDA					
Grupo farmacológico	Diurético, de ASA					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C	
En la hipertensión arterial del embarazo: D						

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco cruza la placenta humana, detectándose en sangre fetal y líquido amniótico. La relación entre el nivel en sangre fetal y sangre materna aumenta con el tiempo, alcanzado valores próximos a la unidad a las 8-10 horas de su administración a la madre. La vida media parece ser mayor en las mujeres gestantes que en aquellas no embarazadas.

La administración a ratones, ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, causa abortos inexplicables, así como muertes fetales y maternas; además, aumento en la incidencia de hidronefrosis en los fetos de los animales tratados con este fármaco.

La administración de 60 mg del fármaco durante la segunda mitad de la gestación causó aumento de la tasa de producción de orina fetal estimada por ultrasonidos, tanto en el feto sano (85-150%) como en aquel con crecimiento intrauterino retardado (95-131%). Este cambio no parece tener efecto sobre el volumen circulatorio fetal, ya que no se producen cambios en la frecuencia cardíaca fetal (FCF).

La administración en perfusión intravenosa continua directamente al feto de oveja durante 4 horas, causó aumento de la tensión arterial fetal, de la FCF, del flujo urinario, de la osmolaridad y concentraciones de sodio y cloro en la orina. Simultáneamente descendió el volumen de sangre feto-placentaria, la presión

controlados durante el periodo neonatal para diagnosticar precozmente la aparición de hipotensión, oliguria e hipopotasemia. Si ocurre oliguria, utilizar medidas para mantener la tensión arterial y la perfusión renal como administración de líquidos y sustancias presoras.

venosa central fetal y los niveles de cloro en plasma. Los cambios en el flujo de orina fetal y en la tensión arterial tienen una correlación positiva. Además se observó, durante el periodo de administración del fármaco aumento en el volumen del líquido amniótico. En consecuencia aumenta la diuresis fetal, al menos parcialmente por el aumento de la presión vascular. Aunque el volumen del líquido amniótico aumenta y el volumen de sangre fetal disminuye, la reducción del volumen de sangre es pequeño en comparación con la cantidad de orina excretada.

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

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 350 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 18 (5,2%) nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 15 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 2/4 malformaciones cardiovasculares, 1/1 labio leporino, 0/0 espina bífida, 1/1 polidactilia, 1/1 defectos de reducción de miembros y 3/1 hipospadias. Sólo para éste último podría asociarse la exposición al fármaco pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

La furosemida, junto con la digoxina administrada a la madre se utilizó en el tratamiento de dos casos

de hydrops fetalis por bloqueo aurículo-ventricular completo, con resolución rápida del líquido acumulado intratorácico, hecho que puede prevenir el riesgo de hipoplasia pulmonar y mejorar el rendimiento cardíaco. A partir de esta observación se sugirió que antes del nacimiento podría ser útil un tratamiento trasplacentario anticongestivo durante un corto plazo de tiempo.

Recomendaciones

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

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

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

Numerosos investigadores consideran a los diuréticos como contraindicados durante la gestación, excepto en pacientes con enfermedades cardíacas o hipertensión crónica, ya que no previene ni altera el curso de la enfermedad además de disminuir la perfusión placentaria.

Bibliografía

- Beermann B, Groschinsky-Grind M, et al. Placental transfer of furosemide. Clin Pharmacol Ther 1978;24:560-2.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;705-6.
- Christianson R, Page EW. Diuretic drugs and pregnancy. Obstet Gynecol 1976;48:647-52.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;36.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Harris JP, Alexson CG, et al. Medical therapy for the hydropic fetus with congenital complete atrioventricular block. Am J Perinatol 1993;10:217-9.
- Kelly TF, Moore TR, Brace RA. Hemodynamic and fluid responses to furosemide infusion in the ovine fetus. Am J Obstet Gynecol 1993;168:260-8.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;138.
- Wladimiroff JW. Effect of frusemide on fetal urine production. Br J Obstet Gynaecol 1975;82:221-4.

Fármaco		GEMFIBROZIL			
Grupo farmacológico		Antilipémico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 en el ser humano, aunque lo hace en el mono.

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano (DRH) causa una reducción del tamaño de la camada. La administración prolongada a 1-10 veces las DRH a la rata macho se asoció con aumento en la incidencia de nódulos hepáticos benignos, carcinomas hepáticos y tumores benignos de las células de Leydig. El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

Los estudios en el animal de experimentación no demostraron efectos teratógenos, pero se observó que se acumula en la sangre fetal en conejos, alcanzado concentraciones más altas que en sangre materna, posiblemente por la inmadurez del sistema enzimático de la glucoconjugación hepática fetal, necesario para la excreción del fármaco.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 8 fueron expuestos durante el 1º trimestre y 7 en

los demás trimestres. El estudio observó 1 niño con alteraciones estructurales de la masa encefálica (expuesto en el 1º trimestre).

Se reportó el caso de una mujer de 33 años tratada con el fármaco a la semana 20 de gestación con nódulos en la piel, recibió 2.400 mg distribuidas en 4 tomas diarias durante los 2 siguientes meses de la gestación logrando reducir los niveles de triglicéridos de 7.530 a 4.575 mg/dl, el colesterol total de 1.515 a 1.325 mg/dl; sin embargo los nódulos persistieron todo el embarazo. Nació un niño sano de término.

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. Los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

No existen informes clínicos sobre la utilización durante el embarazo. Aunque no se ha demostrado que el uso del fármaco se asocie con riesgos fetales,

el fabricante indica que su administración está contraindicada durante la gestación.

Se recomienda a las mujeres tratadas con el fármaco, utilizar un procedimiento contraceptivo eficaz. Si planifican un embarazo interrumpir el tratamiento con el fármaco antes de la concepción.

Como existe la posibilidad de que a pesar de la utilización de los métodos contraceptivos, la mujer inicie un embarazo cuando está recibiendo el fármaco, los posibles beneficios del fármaco para la mujer deben ser valorados frente a los potenciales riesgos para el feto (ver clofibrato).

Bibliografía

• Blane GF. Comparative toxicity and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. Am J Med 1987;83:26-36. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;7189. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Jaber PW, Wilson BB, Johns DW, et al. Eruptive xanthomas during pregnancy. J Am Acad Dermatol 1992;27:300-2.

Fármaco		GUANABENZ, acetato de			
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un agonista de los receptores α_2 adrenérgicos; no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos durante el periodo de organogénesis no se asoció con aumento de malformaciones congénitas en la descendencia, aunque cuando la dosis induce somnolencia materna demostró aumento de la mortalidad perinatal. En ratones a 3 - 6 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano, se asoció con un posible aumento de anomalías esqueléticas fundamentalmente costillas y vertebrales.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada se asocia con malformaciones congénitas o efectos adversos sobre el feto.

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 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.

En caso de ser necesario utilizar un fármaco de este grupo durante la gestación es preferible la alfametildopa.

Bibliografía

• Akatsuka K, Hashimoto T, Takeuchi K, et al. Reproduction studies of guanabenz in the rat and rabbit. J Toxicol Sci 1982;11:93-151. • American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Guanabenz acetate. Section 24:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1051. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;746. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		GUANADREL, sulfato de			
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B1	2º trim B1	3º trim 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 a ratas y conejos a dosis de 30 y 100 mg/kg/día respectivamente no demostró efectos en la descendencia, sin embargo a altas dosis se produjo un ligero aumento, aparentemente no significativo, de malformaciones que involucraron vísceras, partes blandas y esqueletos.

La administración a 12 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano en otras especies de animales, no altera la fertilidad ni tiene riesgos para el feto.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Guanadrel sulphate. Section 24:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1055. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:746-7. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Palmer JD, Nugent CA. Guanadrel sulfate: a postganglionic sympathetic inhibitor for the treatment of mild to moderate hypertension. Pharmacotherapy 1983;3:220-9.

No se dispone de información sobre el uso del fármaco en la mujer 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 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.

En caso de ser necesario utilizar un fármaco de este grupo durante la gestación es preferible la alfametildopa.

Fármaco	GUANETIDINA, monosulfato de					
Grupo farmacológico	Simpaticolítico, antihipertensivo					
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, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas a 10 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano no produce efectos teratogénicos ni otros efectos adversos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 13 casos de exposición a un grupo de antihipertensivos durante el 1º trimestre, 2 al fármaco; reportaron 1 malformación de las 13 expuestas.

Se publicaron algunos informes relacionados a la exposición al fármaco durante el embarazo para el tra-

tamiento de la preeclampsia y no informaron efectos fetales adversos atribuibles al fármaco, ya que la enfermedad materna o el uso de otros fármacos podrían estar involucrados.

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. La experiencia con este fármaco en el curso de la gestación es muy limitada. En caso de ser necesario utilizar un fármaco de este grupo durante la gestación es preferible la alfametildopa.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Guanethidine monosulfate. Section 24:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1057. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:747-9. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977:372-3.

Fármaco		HIDRALAZINA, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Antihipertensivo			
FDA		CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La principal vía de biotransformación del fármaco es la acetilación hepática y la tasa de acetilación depende de la actividad de la N-acetil-transferasa, determinada genéticamente; por ello, cuando se trata con la misma dosis a acetiladores-lentos, estos presentan niveles plasmáticos superiores a los de los acetiladores-rápidos; los acetiladores-lentos parecen tener una mayor tendencia a desarrollar un síndrome lúptico por hidralazina.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana y tras su administración a la madre a las dosis habituales los niveles del fármaco en sangre del feto son iguales o superiores a los observados en sangre materna.

La administración a ratones tiene efectos teratogénos como paladar hendido y anomalías óseas craneales y faciales; este hecho posiblemente también ocurre en conejos, pero no en ratas.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

De las 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 8 existió exposición durante el 1º trimestre de la gestación, no se observaron malformaciones fetales.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 40 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 1 (2,5%) observaron anomalías congénitas mayores

de 2 esperados, 1 caso de hipospadias de ninguno esperado. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Se informó que la administración a la madre durante el 3º trimestre de la gestación se puede asociar con trombocitopenia neonatal (aunque la relación causa-efecto es difícil de establecer), contracciones auriculares prematuras fetales, además un síndrome relacionado con el lupus eritematoso en la madre y en el feto, cuando se utiliza durante períodos prolongados de tiempo y a dosis superiores a 200 mg/día en pacientes con baja actividad hepática de la N-acetiltransferasa.

Cuando se administra por vía intravenosa en el tratamiento de la crisis hipertensiva durante la gestación puede aparecer un episodio hipotensor; la reducción excesiva de la tensión arterial materna puede disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario y causar desaceleraciones, bradicardia fetal y en ocasiones la muerte fetal.

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Hydralazine hydrochloride. Section 24:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1059.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;773-5.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;372.
- Liedholm H, Wahlén-Boll E, et al. Transplacental passage and breast milk concentrations of hydralazine. Eur J Clin Pharmacol 1982;21:417-9.
- Lodeiro JG, Feinstein SJ, Lodeiro SB. Fetal premature atrial contractions associated with hydralazine. Am J Obstet Gynecol 1989;160:105-7.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;146.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1187-8.
- Widerlov E, Karlman I, Storsäter J. Hydralazine-induced neonatal thrombocytopenia. N Engl J Med 1980;303:1235.
- Yemini M, Shoham (Schwartz) Z, Dgani R, et al. Lupus-like syndrome in a mother and newborn following administration of hydralazine: a case report. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1989;30:193-7.

Fármaco	HIDROCLOROTIAZIDA					
Grupo farmacológico	Diurético, tiazídico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	C	C	C	
En la hipertensión arterial del embarazo: D						

(*) 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. En general las tiazidas lo hacen y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No se informó que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

De las 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 8 existió exposición a una tiazida o a otros diuréticos relacionados durante el 1º trimestre de la gestación; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a la clorotiazida, aunque se observó un aumento en el riesgo de malformaciones para la clortalidona, sin que se observasen malformaciones fetales.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos; 567 fueron expuestos durante el 1º trimestre, 24 (4,2%) nacieron con malformaciones congénitas de 22 esperados, incluyendo 7 malformaciones cardiovasculares de 7 esperados y 1 polidactilia de 2 esperados. No se reportaron malformaciones en otras 4 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, hipospadias o defectos de reducción de miembros. Estos datos no apoyan la asociación entre la exposición al fármaco y las malformaciones fetales.

Se describió su uso precoz durante el embarazo en una mujer de 35 años con hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, epilepsia y

obesidad mórbida. Fue tratada con hidroclorotiazida, atorvastatina, rosiglitazona, glicazida, acarbose, espironolactona, carbamazepina, amitriptilina, clordiazepóxido, entre otras hasta la semana 8 de gestación que se confirmó el embarazo, luego del cual se suspendieron todos estos fármacos y fueron reemplazados por alfametildopa e insulina durante el tiempo restante. A la semana 36 se realiza cesárea, nace una niña de 3.500 gr, Apgar 7-8 al minuto y a los 5 minutos de vida respectivamente, aparentemente sana hasta los 4 meses de vida.

Se informó que la administración de tiazidas durante el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico así como causar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;775.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;35.
- 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;371-3.
- Miller ME, Cohn RD, Burghart PH. Hydrochlorothiazide disposition in a mother and her breast-fed infant. J Pediatr 1982;101:789-91.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;147.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1190.
- Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, et al. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. Reprod Toxicol 2004;18:619-21.

Fármaco	HIDROFLUMETIAZIDA					
Grupo farmacológico	Diurético tiazídico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	C	C	C	
En la hipertensión arterial del embarazo: D						

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tiazidas lo hacen y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No se informó que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

Sin embargo, se reportó que la administración de tiazidas durante el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico o bien causar la aparición de trom-

bocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;785. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	INDAPAMIDA					
Grupo farmacológico	Diurético sulfonamida					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	B2	B2	B2	
En la hipertensión arterial del embarazo: D						

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas, ratones y conejos a 6,25 veces la dosis terapéutica en el ser humano, no tiene efectos teratógenos, aunque se observó que causa retraso del crecimiento fetal en ratas a dosis de 1.000 mg/kg/día.

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

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 46 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 3 (6,5%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 2 esperados; no observaron malformaciones en diversas categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos son insuficientes como para poder afirmar o descartar la existencia de una relación entre el fármaco y las malformaciones fetales.

La administración a la mujer embarazada se puede

asociar con ictericia, trombocitopenia neonatal y posiblemente con otros efectos asociados con el uso de este fármaco en el adulto. 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 es-

tablecer 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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;817-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;35. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;151. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989;347.

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas a dosis iguales o superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) se asoció a aumento en la incidencia de dilatación de la pelvis renal, hidrouréter y/o ausencia de papilas renales; en tanto que en conejos a 1,5 veces la DMRHSC produjo aumento de la mortalidad materna y abortos.

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

Sin embargo, como el fármaco es un agonista de los receptores de la angiotensina II, este grupo de antihipertensivos administrados durante el 2º o 3º trimestre de la gestación podrían causar toxicidad fetal y

neonatal, como anuria, oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino o prematuridad.

Recomendaciones

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

No se recomienda la utilización durante el embarazo 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.

No debe utilizarse en la mujer embarazada durante el 2º o 3º trimestre, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro. Si el fármaco se utiliza durante este periodo de tiempo, la gestante 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;848-9. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;42.

Fármaco	ISOSORBIDA, dinitrato de					
Grupo farmacológico	Vasodilatador					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a conejos a 35 y 150 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano, tiene efectos embriotóxicos. Sin embargo, las observaciones en el animal de experimentación no siempre reproducen los acontecimientos que ocurren en el ser humano.

Varios estudios analizaron el uso del fármaco durante el embarazo concluyendo que el mismo es beneficioso, logrando la reversibilidad de los efectos de la disfunción endotelial inducida por la vasoconstricción y aumento de la resistencia vascular en el flujo sanguíneo uteroplacentario como ocurre en la preeclampsia. Sin embargo, todas las gestaciones finalizaron con interrupción voluntaria al poco tiempo

del uso del fármaco, por lo que no se puede evaluar otros efectos sobre el feto.

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.

La experiencia con la utilización de los nitritos y nitratos orgánicos durante el embarazo es muy pequeña, ya que la enfermedad en que están indicados (como angina de pecho), es poco frecuente en las mujeres en edad reproductiva (ver nitroglicerina).

Bibliografía

• Amit A, Thaler I, et al. The effect of a nitric oxide donor on Doppler flow velocity waveforms in the uterine artery during the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:94-8. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;860-1. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;31. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Thaler I, Amit A, et al. The effect of isosorbide dinitrate on uterine artery and umbilical artery flow velocity waveforms at mid-pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;88:838-43.

Fármaco	ISOSORBIDA, mononitrato de					
Grupo farmacológico	Vasodilatador					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas y conejos a dosis mayores de 250 mg/kg/día no demostró efectos fetales ad-

versos, sin embargo, a dosis de 500 mg/kg/día en las primeras causó aumento significativo en la prolongación de la gestación como del parto, de mortinatos y de la mortalidad neonatal.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o bien otros efectos adversos sobre el feto humano; 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 se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los bene-

ficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

La experiencia con la utilización de los nitritos y nitratos orgánicos durante el embarazo es muy pequeña, ya que la enfermedad en que están indicados (como angina de pecho), es poco frecuente en las mujeres en edad reproductiva (ver nitroglicerina).

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;861. • Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;31.

Fármaco	ISRADIPINO					
Grupo farmacológico	Bloqueante de los canales del calcio					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 al término de la gestación.

La administración a ratas y conejos a 150 y 25 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratógenos, aunque disminuye la ganancia materna de peso, aumenta el número de reabsorciones fetales y desciende el peso al nacer y la supervivencia neonatal. No existen pruebas de efectos adversos a dosis que no causan toxicidad materna.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios 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 teratógenos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

Se reportó la exposición al fármaco a fin de evaluar los efectos hemodinámicos maternos y fetales. Incluyeron 27 mujeres con diagnóstico de hipertensión arterial inducida por el embarazo en el 3º trimestre que recibieron 2,5 mg del fármaco 2 veces por día durante 4 días y luego 5 mg 2 veces por día. Se tomaron mediciones hemodinámicas antes y du-

rante 1 semana del inicio de la terapia; hallaron reducción significativa de la presión arterial media sin cambios significativos tanto en los flujos uteroplacentarios como fetales, lo que determinaría que la vasodilatación que produjo el fármaco llevaría a una disminución de la resistencia vascular. No reportaron efectos adversos fetales.

Otros estudios describieron el uso del fármaco en el embarazo, sin informar efectos adversos fetales atribuidos a la exposición.

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.

El fármaco sólo se debe utilizar cuando los beneficios justifiquen los posibles riesgos fetales.

No se han localizado informes sobre el uso durante el embarazo en el tratamiento de la hipertensión arterial durante el embarazo o de la amenaza de parto pretérmino. Si es necesario utilizar un fármaco de este grupo, es preferible seleccionar otra droga sobre la que se tenga mayor experiencia como el nifedipine.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;868. • Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;39. • Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Lunell NO, Bondesson U, Grunewald C, et al.

Transplacental passage of isradipine in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6:1105-1115. • Lunell NO, Garoff L, Grunewald C, et al. Isradipine, a new calcium antagonist: effects on maternal and fetal hemodynamics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18(Suppl 3):S37-40. • Resch B, Mache CJ, Windhager T, et al. FK 506 and successful pregnancy in a patient after renal transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:163-4. • Wide-Svensson DH, Ingemarsson I, Lunell NO, et al. Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:872-8.

Fármaco		LABETALOL, hidrocloreuro de			
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo			
FDA		CERP (*)			
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim
C	C	C	C	C	C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco, un bloqueante β -adrenérgico no selectivo (β -1 y β -2), cruza la placenta humana alcanzando niveles en sangre del cordón umbilical del 40-80% del pico de los niveles maternos. El cociente de la concentración en sangre feto/materna es de 0,5 a 1,0.

Por otra parte, alcanza niveles equivalentes en sangre materna y líquido amniótico, tanto cuando se administra por vía intravenosa (IV) como oral (VO). Sin embargo, otro estudio halló concentraciones más altas en el plasma del cordón umbilical en niños nacidos entre 12 y 24 horas después de la última dosis materna que en el plasma materno en el momento del parto.

En un recién nacido de 37 semanas de gestación, cuya madre había recibido 600 mg/día del fármaco a lo largo de 11 semanas antes del parto, informaron una semivida de eliminación de 24 h.

La administración de labetalol marcado radiativamente al animal de experimentación demostró acumulación en el tracto uveal fetal; se unió reversiblemente a la melanina pero no es oculotóxico.

La administración a ratas y conejos a dosis 4-6 veces superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos pero sí efectos embriotóxicos y/o fetotóxicos. Por VO a dosis aproximadamente equivalentes a la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH), se asoció a aumento de reabsorciones fetales. No existe evidencia de efectos fetotóxicos en conejos que recibieron el fármaco por vía IV a 1,7 veces la DMRH. En tanto que en ratas cerca del término del embarazo, la administración por VO a 2-4 veces la DMRH se asoció con disminución de la supervivencia neonatal.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó de efectos teratógenos asociados

con la utilización en la mujer embarazada, aunque la experiencia con el uso del fármaco durante el 1° trimestre es muy limitada. No existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 10 fueron expuestos durante el 1° trimestre; en 4 (13,8%) recién nacidos ocurrieron malformaciones congénitas de 1 esperado. No se informaron malformaciones en diversas categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Aunque el número de exposiciones es pequeño, la incidencia de malformaciones sugiere una asociación, pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Se informó que la utilización de los bloqueantes β -adrenérgicos durante el embarazo se asocian con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia. La mayoría de los estudios clínicos no encontraron que la exposición al labetalol se asocie con efectos adversos significativos sobre el feto.

Un estudio no randomizado comparó labetalol (n=28) con atenolol (n=28) en el tratamiento de la hipertensión crónica en el embarazo (n= 6) o hipertensión gestacional (n=50), con dosis promedios diarias 614 mg y 144,6 mg respectivamente; encontraron una diferencia importante en el peso al nacer entre los grupos, 3.280 gr vs. 2.750 gr, $p < 0.001$. Un recién nacido fue prematuro en el primer grupo comparado con 2 del segundo. Además dos madres tratadas con atenolol tuvieron una muerte intrauterina a las 29 y 38 semanas respectivamente.

Otro estudio randomizado comparó la hospitalización sola con hospitalización más labetalol en el tra-

tamiento de la preeclampsia moderada (semanas 26 a 35 de gestación), el tratamiento con el fármaco no mejoró el resultado perinatal y la incidencia de RCIU fue significativamente más alta 19% (18 de 94) vs 9% (9 de 97), aunque el peso medio al nacer y la edad de gestación al nacimiento fueron similares en ambos.

Pero en contraposición otro estudio en 85 mujeres con hipertensión arterial grave complicando el embarazo, fueron tratadas exclusivamente con el fármaco por VO. Se logró el control de la tensión arterial en todos los casos, pero 6 requirieron 1.200 mg/día. La mortalidad perinatal fue del 4,4% y no se observaron malformaciones congénitas.

Aparentemente no producen cambios en la frecuencia cardíaca de los fetos expuestos intraútero. Sin embargo, se informó en dos estudios, 5 neonatos con bradicardia, uno de ellos persistente pero en todos los casos sobrevivieron.

Numerosas investigaciones demostraron que el fármaco no tiene efectos sobre la actividad uterina. Sólo un estudio encontró una mayor incidencia de parto pretérmino espontáneo en las gestantes tratadas con labetalol (6 de 10) que en aquellas en similares condiciones que recibieron alfametildopa (2 de 9).

Por otra parte, el fármaco no modifica el flujo sanguíneo útero-placentario, a pesar de disminuir la tensión arterial, como se documentó mediante estudios con técnicas de aclaramiento con indio radiactivo, posiblemente al disminuir la resistencia vascular periférica.

El fármaco inhibe directamente la agregación plaquetaria "in vitro", a través de una estimulación de la prostaciclina, reduce el consumo de plaquetas y mejora la función renal.

En un estudio que analizó los efectos de la exposición en la gestación a término, se observó que la tensión sistólica media a las dos horas de vida fue menor en los nacidos expuestos (58,8 mmHg) que en los no expuestos (63,3 mmHg). La frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, glucemia y respuesta metabólica y vasomotora al frío fueron simi-

lares en ambos grupos. Los investigadores concluyeron afirmando que el labetalol no causa un bloqueo β -adrenérgico significativo en los nacidos a término.

Aparentemente el fármaco reduce la incidencia de la enfermedad de membranas hialinas en los nacidos pretérmino al aumentar la producción de la sustancia tensioactiva, posiblemente por la actividad agonista β -2 adrenoceptora que posee el fármaco.

Un estudio de seguimiento hasta los seis meses de edad realizado sobre 10 niños expuestos intraútero demostró un crecimiento y desarrollo normal; además no encontró signos de lesión ocular, a pesar de la afinidad del labetalol por la melanina.

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 a la alta frecuencia de uso o en las características farmacológicas del producto, puede suponerse razonablemente que el fármaco no es teratogénico. Los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo, se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los β -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β -adrenérgico neonatal.

Si se utiliza cerca del término de la gestación, se recomienda vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida o bien utilizar los fármacos bloqueadores β -I selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción α -bloqueante, ya que es menos probable que interfieran con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores β -2.

Bibliografía

- AHFS Drug Information 93. American Society of Hospital Pharmacists. Bethesda. 1993;1063.
- Boulton DW, Dakers JM, et al. Transplacental distribution of labetalol stereoisomers at delivery. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:573-4.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;887-8.
- Davey DA, Dommissie J, Garden A. Intravenous labetalol and intravenous dihydralazine in severe hypertension in pregnancy. En Riley A, Symonds EM, eds. *The Investigation of Labetalol in the Management of Hypertension in Pregnancy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982:52-61.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988;115:147-52.
- Haraldsson A, Geven W. Half-life of maternal labetalol in a premature infant. *Pharm Weekbl Sci* 1989;11:229-31.
- Jouppila P, Kirkinen P, et al. Labetalol does not alter the placental and fetal blood flow or maternal prostanooids in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:543-7.
- Lamming GD, Symonds EM. Use of labetalol and methyl dopa in pregnancy-induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8(Suppl 2):217S-22S.
- Lardoux H, Gerard J, Blazquez G, et al. Hypertension in pregnancy: evaluation of two beta blockers atenolol and labetalol. *Eur Heart J* 1983;4(Suppl G):35-40.
- Lunell NO, Hjelmah P, Fredholm BB, et al. Acute effects of labetalol on maternal metabolism and uteroplacental circulation in hypertension of pregnancy. En Riley A, Symonds EM, eds. *The Investigation of Labetalol in the Management of Hypertension in Pregnancy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982:34-

45. • Lunell NO, Kulas J, Rane A. Transfer of labetalol into amniotic fluid and breast milk in lactating women. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28:597-9. • Michael CA. Use of labetalol in the treatment of severe hypertension during pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8(Suppl 2):211S-5S. • Michael CA, Potter JM. A comparison of labetalol with other antihypertensive drugs in the treatment of hypertensive disease of pregnancy. In Riley A, Symonds EM, eds. *The Investigation of Labetalol in the Management of Hypertension in Pregnancy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982:111-22. • Nylund L, Lunnell NO, Lewander R, et al. Labetalol for the treatment of hypertension in pregnancy: Pharmacokinetics and effects on the uteroplacental blood flow. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;(Suppl)118:71-3. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;163. • Redman CWG. A controlled trial of the treatment of hypertension in pregnancy: Labetalol compared with methyldopa. In Riley A, Symonds EM, eds. *The Investigation of Labetalol in the Management of Hypertension in Pregnancy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982:101-10. • Riley AJ. Clinical pharmacology of labetalol in pregnancy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981;3(Suppl 1):S53-S59. • Sibai BM, Gonzalez AR, et al. A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1987;70:323-7. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1206. • Symonds EM, Lammings GD, et al. Clinical and biochemical aspects of the use of labetalol in the treatment of hypertension in pregnancy: comparison with methyldopa. In Riley A, Symonds EM, eds. *The Investigation of Labetalol in the Management of Hypertension in Pregnancy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982:62-76. • Thulesius O, Lunell NO, Ibrahim M, et al. The effect of labetalol on contractility of human myometrial preparations. *Acta Obstet Gynecol* 1987;66:237-40. • Walker JJ, Bonduell M, Calder AA. The effect of maternal labetalol on the neonate. *Clin Exp Hypertens* 1984;B3:150. • Walker JJ, Crooks A, Erwin L, et al. Labetalol in pregnancy-induced hypertension: Fetal and maternal effects. In: *The Investigation of Labetalol in the Management of Hypertension in Pregnancy*. Riley A, Symonds EM (eds). Princeton, Excerpta Medica International Congress Series, 1982:591. • Walker JJ, Erwin L, Lang E, et al. Labetalol and platelet function in preeclampsia. *Lancet* 1982;2:279. • Walker JJ, Greer I, Calder AA. Treatment of acute pregnancy-related hypertension: labetalol and hydralazine compared. *Postgrad Med J* 1983;59 (suppl 3):168-70.

Fármaco	LISINOPRIL					
Grupo farmacológico	Antihipertensivo, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim D	3º trim D	1º trim B3	2º trim X	3º trim X	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Comienza su acción hipotensora a la hora de su administración por vía oral, alcanzando su actividad máxima a las 6 horas y sus efectos persisten durante 24 horas.

Cruza la placenta humana pero no se dispone de información sobre la farmacocinética en el feto humano. Otros IECA alcanzan niveles en sangre fetal suficientes como para inhibir a la enzima convertidora de la angiotensina, ya que en neonatos de madres tratadas con estos fármacos, la actividad plasmática de esta enzima estaba completamente anulada al nacer, mientras que la actividad y la concentración de la renina en plasma están aumentadas.

La administración a ratas a 55 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal (DMRHSC), a ratones a 33 veces la DMRHSC y a conejos a 0,15 veces la DMRHSC no tiene efectos teratógenos pero aumenta la incidencia de reabsorciones embrionarias en el ratón (100 mg/kg), y muertes embrionarias y disminución del peso al nacer en la rata.

El significado de estos hechos no están claros, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

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

15 fueron expuestos durante el 1º trimestre. En 2 (13,3%) se observaron anomalías congénitas mayores de 0,6 esperadas, una de los cuales fue polidactilia de ninguna esperada. No documentaron otras malformaciones divididas en 5 categorías más como defectos cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

La exposición fetal a los IECA se asocia con aumento de la morbilidad fetal y neonatal. La información disponible indica que los efectos adversos no aparecen cuando la exposición intrauterina al fármaco está limitada al 1º trimestre del embarazo.

Estos datos fueron corroborados por dos estudios, uno de ellos reportó 19 gestaciones expuestas a IECA, 6 al fármaco. En 4 casos se interrumpió el consumo durante el 1º trimestre y en los 2 restantes a la semana 20 y 25 respectivamente. No se evidenciaron malformaciones congénitas ni alteraciones renales en los recién nacidos.

El otro estudio incluyó 21 gestaciones expuestas a IECA, recogidas del registro de nacimientos de Dinamarca entre los años 1991 a 1996. La exposición se produjo en promedio a las 8 semanas (rango de 5 a 15) sin que se evidencien complicaciones neonatales atribuibles al fármaco.

Sin embargo, como los IECA evitan la conversión de la angiotensina I a angiotensina II, pueden causar la

insuficiencia renal fetal.

Los datos epidemiológicos indican que la tasa de morbilidad feto-neonatal asociada con la exposición a IECA durante el 2º y 3º trimestres de la gestación pueden ser de un 10-20%. Además, los recién nacidos de madres tratadas con IECA durante dichos periodos pueden presentar hipotensión, insuficiencia renal aguda reversible o irreversible, anuria, hipoplasia de la calota craneal y/o muerte. La anuria fetal causa un oligohidramnios, que puede llevar a contractura de las extremidades, deformidades craneofaciales e hipoplasia pulmonar; también se observó restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y prematuridad.

Otros autores describieron los efectos de los IECA en el embarazo analizando 106.813 mujeres incluidas en el "Tennessee Medicaid Program", 19 expuestas al captopril, enalapril o lisinopril durante el embarazo. Informaron de un recién nacido de 29 semanas con oligohidramnios severo, RCIU y enfermedad de membrana hialina expuesto al fármaco que se repuso lentamente de la falla renal mediante el tratamiento con diálisis.

Las complicaciones renales fetales y/o neonatales asociadas con los IECA son debido a un descenso de la presión de perfusión renal y son similares a otras condiciones relacionadas con una disminución del flujo sanguíneo renal. Tanto la perfusión renal como el flujo plasmático glomerular fetal son bajos y la existencia de altos niveles de angiotensina II pueden ser necesarios para mantener la filtración glomerular a una presión de perfusión baja. Por otra parte, como los IECA evitan la conversión de la angiotensina I a angiotensina II, pueden causar la insuficiencia renal fetal.

La hipoplasia de la calota craneal asociada con la exposición a los IECA durante el 2º y 3º trimestres de la gestación puede ser debido a la presión directa de la pared muscular uterina sobre el cráneo fetal por el oligohidramnios, y/o a la hipoperfusión del cráneo secundaria a una hipotensión fetal grave, que impide su osificación adecuada.

En resumen, el lisinopril y otros IECA parecen tener efectos adversos sobre el feto cuando se utilizan durante el 2º y 3º trimestres de la gestación, produciendo anomalías de la función renal e hipoplasia de la bóveda craneal. La causa de estos y otros problemas asociados con los IECA está muy probablemente relacionada con la hipotensión y el descenso del

flujo sanguíneo renal.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida. Cuando se utiliza en el 1º trimestre de la gestación. Los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos por lo que sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto. Pero las mujeres tratadas con IECA sólo durante este periodo del embarazo deben ser informadas de que la exposición fetal no parece estar asociada con un riesgo significativo.

Se sospecha que puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato cuando se utiliza durante el 2º o 3º trimestre del embarazo. La exposición fetal en estas etapas de la gestación se asocia con complicaciones fetales y/o neonatales, incluyendo la muerte.

Todas las mujeres en edad reproductiva que están siendo tratadas con IECA deben ser informadas para acudir a su médico tan pronto como conozcan que están embarazadas.

Si una mujer comienza una gestación mientras está siendo tratada con IECA, debe interrumpir su administración tan pronto como sea posible, sea cual sea el periodo del embarazo en que se encuentre. La mayoría de las mujeres puede realizar un tratamiento hipotensor alternativo eficaz con fármacos más seguros durante el resto de la gestación.

En muy raras ocasiones, posiblemente en menos de 1 caso por 1.000 pacientes, no se puede realizar un tratamiento alternativo eficaz. En estos casos la mujer debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto. Se deben realizar exploraciones ecográficas frecuentes para identificar un posible oligohidramnios y, si se diagnostica, interrumpir la administración del fármaco, salvo que sea imprescindible para mantener la vida de la mujer. Ella debe conocer que el oligohidramnios puede no ser aparente hasta que ya haya ocurrido una lesión fetal irreversible.

Los recién nacidos expuestos intraútero a IECA deben ser controlados durante el periodo neonatal para diagnosticar precozmente la aparición de hipotensión, oliguria e hipopotasemia. Si ocurre oliguria, utilizar medidas para mantener la tensión arterial y la perfusión renal como administración de líquidos y sustancias presoras.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;926-9.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;41.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Lip GY, Churchill D, Beevers M, et al.. Angiotensin-converting enzyme inhibitor in early pregnancy. Lancet 1997;350:1446-7.
- Piper JM, Ray WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to

angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol* 1992;80:429-32. • Pryde PG, Nugent CE, Sedman AB, Barr M Jr. ACE inhibitor fetopathy (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:348. • Rosa F, Bosco L. Infant renal failure with maternal ACE inhibition (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:273.

Fármaco		LOVASTATINA			
Grupo farmacológico		Hipolipemiente			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
X	X	X	D	D	D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratones y ratas a dosis 40 y 80 veces superiores a las recomendadas en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC), tiene efectos teratógenos causando anomalías esqueléticas y efectos no teratogénicos como disminución del peso del neonato. Los efectos teratógenos disminuyen o desaparecen si simultáneamente se administra ácido mevalónico, cuya síntesis es inhibida por el fármaco, pero no con la administración de colesterol. Sin embargo, efectos teratógenos no se observaron en conejos a 3 veces superiores la DMRHSC. El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

Los informes sobre los riesgos asociados con la administración a la madre durante la gestación son muy escasos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 3 fueron expuestos durante el 1º trimestre, 1 (33,3%) con malformación congénita mayor que correspondió a una cardiopatía congénita; el número limitado de casos impide cualquier inferencia.

Se informó de un caso de exposición fetal desde la semana 6 a la 11 de gestación, al ser tratada la madre por una hipercolesterolemia; simultáneamente recibió con dextroanfetamina. El nacido presentó la asociación VATER (anomalías vertebrales, atresia anal, fistula traqueoesofágica con atresia esofágica, displasia renal y radial), junto con otras anomalías múltiples; el estudio cromosómico fue normal. Aunque la

causa de las anomalías no pudo ser determinada, no se puede excluir el efecto teratógeno del fármaco, ya que la exposición ocurrió durante el periodo de organogénesis y al efecto teratógeno observado en la rata. Además si bien las anfetaminas son teratógenas en el animal de experimentación, causan principalmente anomalías cardíacas y del sistema nervioso central.

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.

El colesterol y otros productos de la vía de síntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal, incluyendo la síntesis de esteroides y la formación de las membranas celulares. Ante la capacidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, como es la lovastatina, de reducir la síntesis de colesterol, el fármaco puede ser peligroso para el feto. Por esta razón está contraindicada en la mujer embarazada.

La mujer en edad reproductiva que está siendo tratada con el fármaco debe utilizar un método contraceptivo eficaz. Si planifica un embarazo debe interrumpir el tratamiento con el fármaco antes de la concepción.

Si se utiliza inadvertidamente durante el embarazo o la paciente inicia la gestación cuando está siendo tratada con el fármaco, se debe interrumpir su administración y recibir información de los riesgos potenciales para el feto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;946-8. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Ghidini A, Sicherer S, Willner J. Congenital abnormalities (VATER) in baby born to mother using lovastatin. *Lancet* 1992;339:1416-7. • Rabassedá i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;171.

Fármaco	MANITOL					
Grupo farmacológico	Diurético osmótico					
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 informó sobre si la administración del fármaco al animal de experimentación o a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos ni otros efectos fetales adversos.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el em-

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;962. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

barazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponible 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.

Fármaco	MEFENTERMINA, sulfato de					
Grupo farmacológico	Simpaticomimético (adrenérgico)					
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 experiencia con el uso durante el embarazo es muy limitada debido a la naturaleza de sus indicaciones, como la emergencia por hipotensión. No hay evidencias sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos sobre el feto humano; no existen estudios adecuados.

Puede incrementar las contracciones uterinas, especialmente durante el 3º trimestre de la gestación.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1001. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Smith NT, Corbascio AN. The use and misuse of pressor agents. Anesthesiology 1970;33:58-101.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles 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.

Fármaco	MEPINDOLOL, sulfato de					
Grupo farmacológico	Simpaticolítico, antihipertensivo					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim D	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni sobre si el fármaco cruza la placenta humana; sin embargo, otros bloqueantes β -adrenérgicos la cruzan alcanzando niveles equivalentes en sangre materna y fetal.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o no teratogénicos.

No se informó de efectos teratogénos o efectos fatales adversos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

La utilización de los bloqueantes β -adrenérgicos durante el embarazo se asoció con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia (ver propranolol).

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de

alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación, sobre el feto o sobre el neonato. Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los β -bloqueantes sobre la contractilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

Por otra parte, utilizar los fármacos bloqueadores β -I-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción α -bloqueante, ya que es menos probable que interfieren con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores β -2.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1003. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52.

Fármaco	METARAMINOL, tartrato de					
Grupo farmacológico	Simpaticomimético (adrenérgico)					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim D	2º trim D	3º trim D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

No se conoce si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o bien otros

efectos adversos sobre el feto (ver metoxamina). No hay datos disponibles sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos. La experiencia con el uso durante el embarazo es muy limitada.

La utilización de estimulantes predominantemente

α -adrenérgicos como el fármaco, durante el embarazo puede causar la vasoconstricción, reducir el flujo sanguíneo útero-placentario y causar hipoxia fetal, además de estimular la contracción uterina.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos so-

bre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

Sólo se debe utilizar en situaciones que amenazan la vida de la madre, cuando los beneficios esperados son superiores a los riesgos potenciales para el feto.

En cualquier caso si se utiliza se recomienda controlar la actividad uterina y la frecuencia cardíaca fetal.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1016. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Smith NT, Corbascio AN. The use and misuse of pressor agents. Anesthesiology 1970;33:58-101.

Fármaco		METICLOTIAZIDA		
Grupo farmacológico		Diurético tiazídico		
FDA			CERP (*)	
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim C	2º trim C
En la hipertensión arterial del embarazo: D			3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tiazidas la cruzan y se identifican en sangre del cordón umbilical.

La administración a ratas y conejos a 20 veces superiores la dosis máxima recomendada en el ser humano aproximadamente, no demostró efectos teratogénicos o efectos fetales no teratogénicos.

No se informó que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

La administración a este grupo de fármacos durante

el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico o bien causar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

Recomendaciones

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

La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos (ver clorotiazida).

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1048. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	METILDOPA				
Sinónimos	Alfametildopa				
Grupo farmacológico	Antihipertensivo				
FDA			CERP (*)		
1° trim B	2° trim B	3° trim B	1° trim A	2° trim A	3° trim A

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Cuando se administra por vía oral a la dosis habitual de 250-500 mg cada 6-8 horas, la acción hipotensora aparece a las 2-4 horas de la administración y es máxima a las 4-6 horas, con duración de 24 horas. Se requieren de 2 a 3 días de tratamiento antes de alcanzar el efecto completo del fármaco. Cuando se interrumpe la administración, se produce el retorno a los niveles tensionales previos en el plazo de 24-48 horas.

Cruza la placenta humana alcanzando concentraciones similares a las maternas.

La administración a ratones, ratas y conejos a 1,4; 0,2 y 1,1 veces respectivamente, la dosis máxima recomendada basados en la superficie corporal, no demostró efectos teratogénicos.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos teratogénicos sobre el feto humano; la experiencia es amplia, pero no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 242 fueron expuestos durante el 1° trimestre; en 11 (4,5%) se observaron anomalías congénitas mayores de 10 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 1/2 malformaciones cardiovasculares, 1/0 labio leporino, 0/0 espina bífida, 1/1 polidactilia, 0/0 defectos de reducción de miembros y 0/1 hipospadias. Estos datos no sugieren asociación entre la exposición durante el 1° trimestre de la gestación y las anomalías fetales.

Luego de la administración a la mujer con hipertensión esencial reduce el número de pérdidas gestacionales durante el 2° trimestre del embarazo, sin afectar al crecimiento fetal y la supervivencia neonatal.

Una revisión de 1.157 embarazadas con hipertensión arterial tratadas con el fármaco no demostró la existencia de efectos adversos sobre el feto.

Otro estudio sobre 24 recién nacidos a término de madres expuestas, comparados con 50 recién nacidos controles, agrupados según el peso al nacer y la edad de la gestación, informó una disminución de

4,5 mmHg en la tensión sistólica media en el primer día y de 4,3 mmHg en el segundo día; no se detectó bradicardia en los nacidos de las madres tratadas con el fármaco. La moderada reducción de la tensión arterial observada no se puede considerar significativa.

Un estudio sobre 200 recién nacidos de madres expuestas informó reducción del perímetro craneal neonatal en comparación con los controles.

Sin embargo, este hecho se limitó a los recién nacidos de madres tratadas inicialmente entre las semanas 16 y 20 de gestación. La evaluación de los niños a la edad de 4 años, no demostró diferencias significativas en la altura, peso, estado de salud o frecuencia de problemas visuales y auditivos entre los dos grupos, aunque los recién nacidos de sexo masculino de las mujeres tratadas tuvieron un menor perímetro craneal, no asociado con retraso en el desarrollo mental.

El estudio de seguimiento de los recién nacidos de madres tratadas durante el embarazo demostró que el desarrollo físico y mental hasta alrededor de los 7-8 años de edad son normales.

Como el fármaco puede causar prueba de Coombs positiva, asociada en ocasiones a una anemia hemolítica; aparece en alrededor del 10-20% de los pacientes tratados durante más de 6 meses, siendo muy rara antes de ese plazo. Pero se desconoce si puede dar origen a una prueba de Coombs positiva en los nacidos de las madres tratadas con este fármaco durante la gestación; esta complicación parece poco probable, ante la duración del tratamiento requerida antes de su aparición en el adulto.

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 aumen-

to del riesgo de anomalías o de otros efectos adver-

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1048-50. • Cummings AJ, Whitelaw AG. A study of conjugation and drug elimination in the human neonate. Br J Clin Pharmacol 1981;12:511-5. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;33. • Dünsted M, Moar VA, Redman CWG. Infant growth and development following treatment of maternal hypertension. Lancet 1980;1:705. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Jones HM, Cummings AJ. A study of the transfer of alpha-methyl dopa to the human foetus and newborn infant. Br J Clin Pharmacol 1978;6:432-4. • Jones HM, Cummings AJ, et al. A study of the disposition of alpha-methyl dopa in newborn infants following its administration to the mother for the treatment of hypertension during pregnancy. Br J Clin Pharmacol 1979;8:433-40. • Moar VA, Jefferies MA, Mutch LM, et al. Neonatal head circumference and the treatment of maternal hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1978;85:933-7. • Ounsted M, Cockburn J, et al. Maternal hypertension with superimposed pre-eclampsia: effects of child development at 7½ years. Br J Obstet Gynaecol. 1983;90:644-9. • Redman CW, Beilin LJ, et al. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. Lancet 1976;2:753-6. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1216. • Whitelaw A. Maternal methyl dopa treatment and neonatal blood pressure. Br Med J 1981;283:471.

Fármaco		METOPROLOL			
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La vida media durante el 3º trimestre del embarazo es similar a la observada después del parto, de 1,3 vs 1,7 horas, aunque los niveles plasmáticos más altos durante el embarazo son sólo un 20-40% de los observados fuera de la gestación. Por otra parte, en 5 mujeres gestantes se observó que el aclaramiento se cuadruplicó durante el último trimestre en comparación con el de algunos meses después del parto; esto se debería probablemente al aumento del mayor metabolismo hepático por la vía de la monooxigenasa.

El fármaco cruza la placenta humana y los niveles en sangre fetal son bajos, pero similares a los maternos; el cociente de la concentración en sangre feto/materna es próximo a la unidad.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénicos pero sí efectos embriotóxicos y/o fetotóxicos. Administrado a ratas a dosis de 50-500 mg/kg/día, que representa 55 veces superiores la dosis máxima recomendada en el ser humano, causó aumento de las pérdidas embrionarias post-implantación y disminución de la supervivencia neonatal.

Los estudios en ratones confirman los efectos embriotóxicos cuando se administró metoprolol al animal gestante.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

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

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 52 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 3 (5,8%) se observaron malformaciones congénitas de 2 esperadas. No informaron malformaciones en 6 categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

No se dispone de información sobre si tiene efectos adversos no teratogénicos sobre el feto humano. Sin embargo, la utilización de los bloqueantes β-adrenérgicos durante el embarazo (ver propranolol) se puede asociar con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), cambios en la frecuencia cardíaca fetal, parto pretérmino, depresión neonatal y síntomas y signos de bloqueo β-adrenérgico en el neonato como bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

En tanto que su efecto sobre el flujo sanguíneo útero-placentario es impredecible. En 9 mujeres con hipertensión inducida por el embarazo se midió el flujo de sangre por el espacio interveloso en la etapa final del embarazo, antes y después del tratamiento con 100 mg por vía oral. Se observó un descenso en la frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y diastólica y gasto cardíaco materno. En 4 de los 9 casos se produjo un descenso del flujo de sangre por el espacio interveloso, mientras que en otras 4 aumentó.

Un estudio comparó el resultado del embarazo en 87 mujeres con diagnóstico de hipertensión tratadas con hidralazina y un diurético tiazídico, con el observado en 101 que comenzaron recibiendo metoprolol y un diurético; a 44 de éstas se añadió

más adelante hidralazina. Se incluyeron hipertensiones agudas y crónicas; el tratamiento se inició a partir de las semanas 12-14 y no observaron efectos adversos del fármaco. En las madres tratadas con metoprolol la mortalidad perinatal fue inferior, al igual que la incidencia de RCIU; no hubo diferencias entre los grupos con respecto a la edad gestacional al parto, el peso medio al nacer y la frecuencia de depresión neonatal.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación, sobre el feto o sobre el neonato. Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto (ver propranolol).

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embara-

zo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los β -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

Por otra parte, se recomienda utilizar los fármacos bloqueadores β -1-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción α -bloqueante, ya que es menos probable que interfieren con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores β -2.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1062-5. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52. • Hogstedt S, Lindbergh B, Rane A. Increase oral clearance of metoprolol in pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 1983;24:217-20. • Hogstedt S, Lindbergh B, Peng DR, et al. Pregnancy-induced increase in metoprolol metabolism. Clin Pharmacol Ther 1985;37:688-92. • Lindberg BS, Sandström B, Lunborg P, et al. Disposition of the adrenergic blocker metoprolol in the late-pregnant woman, the amniotic fluid, the cord blood and the neonate. Acta Obstet Gynecol Scand 1984;118(suppl):61-4. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;186. • Sandström B. Antihypertensive treatment with the adrenergic beta-receptor blocker metoprolol during pregnancy. Gynecol Invest 1978;9:195. • Suonio S, Saarikoski S, Tahvanainen K, et al. Acute effects of dihydralazine mesylate, furosemide, and metoprolol on maternal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1985;155:122-5. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1219. • Venuto R, Burstein P, Schneider R. Pheochromocytoma: antepartum diagnosis and management with tumor resection in the puerperium. Am J Obstet Gynecol 1984;150:431-2.

Fármaco		METOXAMINA, hidrocloreuro de			
Grupo farmacológico		Simpaticomimético (adrenérgico)			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

No hay datos disponibles sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos pero se demostró en ovejas y monos, a dosis comparables a las utilizadas en el ser humano, que el fármaco reduce el flujo sanguíneo uterino (lo que posiblemente puede causar asfixia fetal), hipertonía uterina, bradicardia fetal y tener efectos adversos sobre el equilibrio ácido-base del feto.

No hay evidencias sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos.

La utilización de estimulantes predominantemente α -adrenérgicos, como es la metoxamina, durante el embarazo puede causar la vasoconstricción, reducir el flujo sanguíneo útero-placentario y causar hipoxia fetal.

En tal sentido se informó que la administración de una dosis de 3 mg por vía intravenosa en el 3º trimestre del embarazo se asoció con anoxia fetal y bradicardia por aumento de la contractilidad uterina y descenso del flujo sanguíneo útero-placentario.

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 bene-

ficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

En cualquier caso si se utiliza se recomienda controlar la actividad uterina y la frecuencia cardíaca fetal.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Methoxamine hydrochloride. Section 12:12. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:743-5. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1045. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Smith NT, Corbascio AN. The use and misuse of pressor agents. Anesthesiology 1970;33:58-101.

Fármaco		MEXILETINA, hidrocloreuro de			
Grupo farmacológico		Antiarrítmico, anestésico local			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana y los niveles en sangre del cordón umbilical son similares a los observados en sangre materna.

La administración a ratones, ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénos, aunque se asoció con aumento de las reabsorciones embrionarias. El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó de efectos teratogénos ni otros efectos adversos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

La experiencia clínica es muy pequeña, existiendo sólo informes de 3 casos aislados que no comunicaron efectos adversos sobre el feto y/o neonato.

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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1074-6. • Delaloye JF, Rouso 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. • Lewis AM, Patel L, Jonhston A, et al. Mexiletine in human blood and breast milk. Postgrad Med J 1981;57:546-7. • Lownes HE, Ives TJ. Mexiletine use in pregnancy and lactation. Am J Obstet Gynecol 1987;157:446-7. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;191. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1220. • Timmis AD, Jackson G, Holt DW. Mexiletine for control of ventricular dysrhythmias in pregnancy. Lancet 1980;2:647-8.

Fármaco		MILRINONA			
Grupo farmacológico		Agente cardíaco inotrópico positivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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, lo hace en primates con una relación materno fetal de 4 a 1.

La administración a ratas a dosis superiores a 40 mg/kg/día y conejos a dosis superiores a 12 mg/kg/día, no tiene efectos teratogénos, aunque causó aumento del número de reabsorciones embrionarias.

Por otra parte, la administración a la oveja gestante no se asoció con efectos adversos sobre el flujo sanguíneo uterino y el bienestar fetal (equilibrio ácido-base).

El significado de este hecho no está claro, ya que los

estudios 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 teratogénos ni 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 han demostrado riesgos reproductivos; como no existen estudios disponibles 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

• Atkinson BD, Fishburne JJ Jr, Hales KA, Levy GH, Rayburn WF. Placental transfer of milrinone in the nonhuman primate (baboon). *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:895-6. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1086. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Santos AC, Baumann AL, Wlody D, Pedersen H, Morishima HO, Finster M. The maternal and fetal effects of milrinone and dopamine in normotensive pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166:257-62.

Fármaco	MINOXIDIL					
Grupo farmacológico	Antihipertensivo					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas y conejos a 5 veces superiores a las dosis administradas en el ser humano no demostró efectos teratogénos; en tanto que en éstos últimos se asoció con aumento de las reabsorciones embrionarias.

Se informó de casos aislados de exposición fetal al fármaco, algunos en aplicación tópica, con nacimientos de fetos normales y otros con malformaciones.

Uno de ellos, en una mujer de 22 años con hipertensión renal grave, tratada a lo largo de la gestación con minoxidil, metildopa, hidralazina, furosemida y fenobarbital; el recién nacido de 32 semanas y 1.770 gr, murió al día siguiente del nacimiento por una cardiopatía congénita, transposición de los grandes vasos y estenosis de la válvula bicuspídea pulmonar; no existió hipertriosis.

En otro, la madre con hipertensión secundaria a una

nefritis crónica, fue tratada con minoxidil, metoprolol y prazosin; existió hipertriosis evidente en la madre y en el recién nacido, aunque no presentó anomalías congénitas; el crecimiento excesivo del vello desapareció a los 2 meses de edad y a los 2 años el desarrollo fue normal.

Sin embargo, no se conoce si estos efectos son debidos a la exposición del fármaco, la administración simultánea de otros fármacos, la enfermedad materna que requiere el tratamiento o algún otro factor. No existen estudios adecuados.

El efecto del minoxidil sobre el trabajo de parto es desconocido.

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.

La experiencia con la utilización durante el embara-

zo humano es muy pequeña por lo que el fármaco sólo debe ser utilizado durante la gestación cuando

sea claramente necesario o no exista otra alternativa eficaz.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Minoxidil. Section 24:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1075 • Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1087-90. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;34. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kaler SG, Patrinos ME, Lambert GH, Myers TF, Kariman R, Anderson CL. Hypertrichosis and congenital anomalies associated with maternal use of minoxidil. Pediatrics 1987;79:434-6. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;195. • Rojansky N, Fasouliotis SJ, et al. Extreme caudal agenesis. Possible drug-related etiology? J Reprod Med 2002;47:241-5. • Rosa FW, Idanpaan-Heikkila J, Asanti R. Fetal minoxidil exposure. Pediatrics 1987;80:120. • Smorlesi C, Caldarella A, Caramelli L, et al. Topically applied minoxidil may cause fetal malformation: a case report. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003;67:997-1001. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1222. • Valdivieso A, Valdes G, Spiro TE, Westerman RL. Minoxidil in breast milk. Ann Intern Med 1985;102:135.

Fármaco		MORICIZINA			
Grupo farmacológico		Antiarrítmico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	B1	B1	B1

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas y conejos a dosis 6,7 y 4,7 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratogénos, ni fetotóxicos.

No se informó del uso en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

• Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1104-5. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		NADOLOL			
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	D	D	C	C	C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un bloqueante β -adrenérgico no selectivo, no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si cruza la placenta humana, sin embargo lo hace en la placenta de

algunos animales. Otros bloqueantes β -adrenérgicos cruzan la placenta humana.

No se dispone de información sobre el cociente de la concentración en sangre feto/materna; otros bloqueantes β -adrenérgicos alcanzan niveles equiva-

lentes.

La administración a ratas, conejos y al hámster a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénos, embriotóxicos o fetotóxicos. No se encontró relación entre nadolol y malformaciones fetales en los estudios en animales. El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios 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 de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 71 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 1 (1,4%) se observaron malformaciones congénitas de 3 esperadas, que correspondió a malformación cardiovascular de 1 esperada. Estos datos no sugieren una asociación entre el fármaco y malformaciones.

La experiencia clínica con la utilización en la mujer embarazada es muy escasa. Sólo se localizó un informe de un caso clínico en una madre con nefropatía e hipertensión tratada con 20 mg/día de nadolol junto con triamtereno y clorotiazida, a lo largo de la gestación. La misma finalizó a la semana 35 mediante cesárea de urgencia; se obtuvo recién nacido con restricción del crecimiento intrauterino, taquipnea e hipoglucemia. Alrededor de las 4 horas de vida el neonato presentó depresión respiratoria, bradicardia e hipotermia; la depresión cardio-respiratoria persistió durante 72 horas. El cuadro pudo estar relacionado con un bloqueo β -adrenérgico neonatal causado por el nadolol, aunque no se puede

descartar la acción de la enfermedad materna, ni de los otros fármacos utilizados.

Por otra parte, se informó que la utilización de los bloqueantes β -adrenérgicos durante el embarazo se asoció con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, crecimiento intrauterino retardado, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia (ver propranolol).

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación, sobre el feto o sobre el neonato. Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto (ver propranolol).

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitarlo el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto, con el objeto de limitar los efectos de los β -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación vigilar la aparición de síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida en el recién nacido.

Por otra parte, se recomienda utilizar los fármacos bloqueadores β -1-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción α -bloqueante, ya que es menos probable la interferencia con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores β -2.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1111-3. • Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fox RE, Marx C, Stark AR. Neonatal effects of maternal nadolol therapy. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:1045-6. • Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;200.

Fármaco	NICARDIPINA, <i>hidrocloruro de</i>				
Grupo farmacológico	Bloqueador de los canales del calcio (dihidropiridinas)				
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 en el feto hu-

mano. Sin embargo en primates, a los 15 minutos de la administración de 500 μ g por vía intravenosa (IV), el fármaco se detecta en la sangre fetal y los niveles en el feto evolucionan de forma paralela a

los maternos, sin superar el 6% de los existentes simultáneamente en la madre. No se detecta en el líquido amniótico.

La administración a ratas a dosis 2,5 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano (DMRH) y a conejos a 0,5 veces la DMRH, no tiene efectos teratogénos. Pero cuando a las primeras se administran 50 veces la DMRH produjo efectos embriotóxicos con distosias, bajo peso al nacer, reducción de la supervivencia neonatal y reducción de la ganancia de peso neonatal.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

Luego de la administración de 20 $\mu\text{g/kg/minuto}$ por infusión durante 2 minutos a 15 ovejas gestantes con hipertensión inducida con 5 $\mu\text{g/minuto}$ de angiotensina II, se produjo bradicardia fetal transitoria y disminución del pH fetal. Además revirtió la hipertensión arterial sistémica, así como la vasoconstricción renal y endometrial materna, aumentó la resistencia vascular y disminuyó el flujo de sangre placentario. En 5 fetos produjo la muerte fetal a los 65 minutos de su exposición.

Otros estudios demostraron también que la administración por vía IV a la oveja disminuyó el flujo sanguíneo útero-placentario y en los primates redujo el pH y la PO_2 arterial fetal.

Por otro lado, en el feto de oveja con oxigenación normal, la administración por vía IV directa de 50 y 100 μg no modificó la frecuencia cardíaca fetal, ni indujo hipoxemia o acidemia fetal.

La acidosis fetal asociada con la administración por vía IV a la madre, puede ser debido a un descenso en el flujo sanguíneo uterino materno más que a un efecto directo del fármaco sobre el feto. Este descenso se considera que es debido a la vasodilatación periférica, que causa hipotensión materna y descenso en la presión de perfusión. Como los antagonistas del calcio cruzan la placenta y son vasodilatadores, el feto con una asfixia crónica puede ser afectado de forma adversa por estos agentes. La redistribución del flujo sanguíneo a órganos vitales como corazón, cerebro y adrenales junto con una vasoconstricción periférica selectiva, puede ser anulada por los vasodilatadores y empeorar la asfixia fetal. No se demostró cambios significativos en la resistencia periférica fetal después de la administración en el feto normoxémico; el efecto de éste o bien otros agentes similares sobre el feto con asfixia compensada no es conocido.

Se observó también que inhibe las contracciones uterinas espontáneas o inducidas en el conejo. Este efecto se asoció con taquicardia materna, aumento

del gasto cardíaco, disminución de la tensión arterial sistólica, diastólica y media, así como descenso del flujo sanguíneo útero-placentario.

Sin embargo, las condiciones experimentales de los estudios en animales en los que se realizaron estas observaciones son muy diferentes a los protocolos terapéuticos aplicados al ser humano.

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

La información sobre el uso durante el embarazo humano es escasa, ya que en el animal de experimentación puede causar acidosis fetal y muerte. Sin embargo este fármaco es un potente hipotensor y tiene ciertas ventajas sobre la nifedipina, ya que actúa más selectivamente sobre los vasos que sobre el miometrio, su efecto inotrópico negativo es menor e inducen una taquicardia refleja menor.

En un estudio randomizado, realizado para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco, 100 mujeres con hipertensión durante el embarazo, fueron asignadas al azar a recibir 20 mg cada 8 horas por vía oral (VO) del fármaco o 200 mg por VO una vez al día del preparado de liberación prolongada de metoprolol. Los hallazgos más significativos fueron que el fármaco disminuyó la tensión arterial sistólica y diastólica más que el metoprolol; la resistencia de la arteria umbilical fue menor en las pacientes tratadas con el fármaco; los niveles maternos de creatinina y ácido úrico aumentaron menos en las pacientes tratadas con nicardipina; la incidencia de cesárea y sufrimiento fetal fue menor en el grupo tratado con el fármaco aunque existe una tendencia a un mayor peso neonatal en el grupo tratado con nicardipina; no se observaron diferencias en el resultado neonatal.

Uno de los riesgos del tratamiento hipotensor es una reducción del flujo de sangre umbilical secundario al descenso de la tensión arterial materna. El índice D/S de onda de flujometría Doppler es inversamente proporcional a la resistencia vascular periférica, y el índice D/S umbilical aumenta a lo largo de la gestación normal. En el estudio citado, en las mujeres tratadas con el fármaco, el índice D/S aumentó normalmente. Esta observación coincide con otro estudio que no encontró cambios significativos en la onda Doppler útero-placentaria o umbilical a los 60 minutos de la administración por VO, aunque se observó aumento transitorio de la resistencia útero-placentaria a los 30 minutos.

La experiencia por vía IV es aún menor, pero el fármaco controla de forma eficaz la tensión arterial causando su descenso progresivo, lo que parece in-

interesante, ya que evita los riesgos para el feto de un descenso excesivamente rápido.

En contraposición a los datos del animal de experimentación, las observaciones disponibles no sugieren que el uso durante el embarazo humano sea peligroso para el feto. La onda de flujometría Doppler umbilical permanece estable cuando se administra por VO o IV, y la onda cerebral con el tratamiento oral.

En tiras de miometrio aisladas, procedentes del útero de mujeres gestantes al término y no gestante, demuestra una actividad tocolítica más potente que la nifedipina, pero su comienzo de acción es más lento.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1141-4. • Carbonne B, Jannet D, Touboul C, et al. Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:908-14. • Csapo AI, Puri CP, et al. Deactivation of the uterus during normal and premature labor by the calcium antagonist nicardipine. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:483-91. • Ducsay CA, Thompson JS, et al. Effects of calcium entry blocker (nicardipine) tocolysis in rhesus macaques: fetal plasma concentrations and cardiorespiratory changes. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1482-6. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Holbrook RH, Lirette M, Katz M. Cardiovascular and tocolytic effects of nicardipine HCl in the pregnant rabbit: comparison with ritodrine HCl. *Obstet Gynecol* 1987;69:83-7. • Holbrook RH, Voss EM, Gibson RN. Ovine fetal cardiorespiratory response to nicardipine. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:718-21. • Jannet D, Carbonne B, et al. Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy: a randomized comparative trial. *Obstet Gynecol* 1994;84:354-9. • Lirette M, Holbrook RH, Katz M. Cardiovascular and uterine blood flow changes during nicardipine HCl tocolysis in the rabbit. *Obstet Gynecol* 1987;69:79-82. • Maigaard S, Forman A, et al. Comparison of the effects of nicardipine and nifedipine on isolated human myometrium. *Gynecol Obstet Invest* 1983;16:354-66. • Parisi VM, Salinas J, Stockmar EJ. Fetal vascular responses to maternal nicardipine administration in the hypertensive ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1035-9. • Parisi VM, Salinas J, Stockmar EJ. Placental vascular responses to nicardipine in the hypertensive ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1039-43. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;207. • Walker JJ, Mathers A, Bjornsson S, et al. The effect of acute and chronic antihypertensive therapy on maternal and fetoplacental Doppler velocimetry. *Eur J Obstet Gynaecol* 1992;43:193-9.

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 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.

Fármaco	NIFEDIPINA					
Grupo farmacológico	Bloqueador de los canales del calcio (dihidropiridinas)					
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

Luego de la administración por vía oral (VO) se absorbe casi por completo (90%) y la absorción gastrointestinal es rápida, alcanzando las concentraciones máximas de 15 a 90 minutos después, con una vida media de 2-3 horas. El comienzo de la acción luego de la dosis por VO es en 20 minutos. El 30-40% de la dosis se elimina en el primer paso hepático, donde se metaboliza a sustancias inactivas que se eliminan por vía renal.

La absorción por vía sublingual es muy rápida, encontrándose el fármaco en el plasma a los 3-5 minutos y el comienzo de la acción es de 3-5 minutos.

En la mujer no embarazada, la semivida de elimina-

ción es de 2-3 horas y la duración de acción de una dosis llega a 6 horas. Aunque los cambios fisiológicos del embarazo pueden afectar a la absorción, distribución, metabolismo y excreción, los parámetros farmacocinéticos observados en la gestante son similares a los encontrados en la mujer no embarazada. La semivida después de la administración sublingual es de 81 minutos, y los niveles mínimos sanguíneos se observan a las 6 horas.

El fármaco cruza la placenta humana; cuando el intervalo de tiempo entre la última dosis y el nacimiento es igual o superior a 5 horas, los niveles del fármaco en sangre del cordón umbilical son muy bajos, iguales o inferiores a 6 ng/ml. Como cabe esperar, cuando el intervalo es menor las concentraciones

son más altas.

Por otra parte, en ovejas la perfusión a un ritmo de 5 y 10 $\mu\text{g/kg/min}$ se asoció con un cociente feto/materno de 0,3 y 0,4 respectivamente.

La administración a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, tiene efectos teratogénos y embriotóxicos. En primates se asoció con placentas pequeñas con ausencia de desarrollo de las vellosidades coriales; por su parte, en ratas prolongó la gestación y retrasó la expulsión espontánea del segundo producto de la gestación, siendo más eficaz que el ritodrine, los antiinflamatorios no esteroideos y el etanol.

En las ovejas es un tocolítico eficaz, capaz de inhibir por completo el parto en fase activa y avanzada en dosis que producen efectos hemodinámicos maternos iguales o menores que el ritodrine.

Los estudios en el animal de experimentación sobre los efectos en el flujo sanguíneo útero-placentario proporcionaron resultados controvertidos. Así, la administración de 10 $\mu\text{g/kg}$ de peso/min por vía intravenosa (IV) a la oveja causó leve aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la tensión arterial media, aumento del gasto cardíaco y descenso de la resistencia periférica; redujo un 20% el flujo sanguíneo umbilical y causó descenso notable del pH y de la saturación de oxígeno fetal; estos hechos no se observaron cuando se utilizaron dosis de 5 $\mu\text{g/kg/min}$.

En otro estudio, la administración por vía IV con el mismo animal de experimentación, causó descenso del flujo de sangre uterino y del contenido en oxígeno de la sangre arterial fetal, mientras que el flujo de sangre cerebral aumentó. La tensión arterial materna descendió, la frecuencia cardíaca aumentó y no se produjeron cambios en el equilibrio ácido-base materno.

Sin embargo otro estudio indicó que la administración a cabras a dosis desde 2,5 hasta 45 $\mu\text{g/kg/min}$ no modificó el flujo placentario.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó que la administración 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, 37 fueron expuestos durante el 1º trimestre; se observaron 2 (5,4%) recién nacidos con malformaciones congénitas mayores de 2 esperadas, uno de ellos con malformación cardiovascular de 0,5 esperadas. No se observaron anomalías en otras 5 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o

hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio multicéntrico de cohortes analizó 78 mujeres (3 gemelos), que recibieron durante el 1º trimestre bloqueantes de los canales de calcio, entre ellos el fármaco en 44% de los casos; al compararlos con los controles no se evidenció mento del riesgo de malformaciones congénitas.

Se utilizó como antihipertensivo de segunda elección en el tratamiento de la preeclampsia grave sin observar cambios en la frecuencia cardíaca fetal cuando lograron la reducción de la presión arterial; tampoco informaron de otros efectos adversos en el feto o el neonato.

El primer estudio amplio prospectivo y randomizado fue realizado sobre 200 pacientes con preeclampsia entre las semanas 26 y 36 de gestación, se asignaron a seguir tratamiento sólo con reposo o reposo junto al fármaco. Las pacientes que recibieron el fármaco tuvieron una tensión arterial sistólica y diastólica menor. La existencia de hipertensión grave como indicación para finalizar el embarazo fue más frecuente en el grupo tratado sólo con reposo; no existieron diferencias en relación con el peso al nacer, nacimiento pretérmino, crecimiento intrauterino retardado y equilibrio ácido-base en sangre del cordón umbilical. El tratamiento farmacológico no tuvo efectos beneficiosos sobre la función renal, ni sobre el recuento plaquetario; además, tampoco disminuyó la incidencia de amenaza de parto pretérmino, que fue similar en ambos grupos.

En un estudio aleatorizado se comparó la administración de 10 a 30 mg del fármaco por vía sublingual seguidos por 10 mg en cápsulas por VO cada 6 horas, incrementados a 20 mg cada 4 horas si era necesario; con 12,5 mg de hidralazina por vía IV seguidos por 20 a 30 mg por VO cada 6 horas, añadiendo alfametildopa si era necesario. Ambos grupos recibieron también sulfato de magnesio por vía IV. Se logró un control eficaz de la presión arterial en 23 de 24 gestantes del primer grupo en comparación, a 17 de 25 del segundo grupo. Por otra parte, 9 de las asignadas al grupo del fármaco consiguieron partos a término en comparación a sólo 2 del otro grupo.

En estudios "in vitro" sobre tiras de miometrio procedentes de mujeres gestantes, inhibió la contractilidad espontánea y las contracciones inducidas por oxitocina y prostaglandinas. Los estudios clínicos confirmaron las observaciones experimentales, ya que inhibieron las contracciones uterinas inducidas por la PGF_{2 α} intraamniótica y PGE₂ extraamniótica utilizadas para finalizar la gestación durante el 2º trimestre del embarazo.

Por otra parte, la administración por VO disminuyó o anuló las contracciones espontáneas y las produci-

das por la oxitocina, PGF₂ α y metilergometrina en el útero postparto.

Los estudios clínicos realizados sugieren que tiene al menos la misma eficacia como tocolítico que el ritodrine, la terbutalina o el sulfato de magnesio.

En un estudio con asignación aleatoria, 20 mujeres con amenaza de parto pretérmino (APP) recibieron una dosis inicial de 30 mg del fármaco por VO seguidos de 20 mg cada 8 horas, otras 20 mujeres recibieron ritodrine por vía IV y después por VO (en ambos grupos la tocólisis se mantuvo durante 3 días), y otro grupo de 20 mujeres (no aleatorizado) no recibió tratamiento alguno. Se estableció que la tocólisis fue satisfactoria cuando se logró la detención del trabajo de parto sin reaparición de contracciones uterinas en el plazo de 48 horas tras haber interrumpido el tratamiento. Se obtuvieron buenos resultados en el 75% de las pacientes tratadas con el fármaco, en 45% del grupo que recibió ritodrine y el 29% del grupo control. No se observaron efectos adversos significativos, excepto un pequeño descenso de la tensión arterial e hiperemia facial.

Otro estudio con asignación aleatoria de 58 mujeres con (APP) a recibir nifedipina por VO o ritodrine por vía IV seguida de terbutalina por VO; logró tocólisis satisfactoria o sea retraso del nacimiento en al menos 48 horas, en el 56% de las mujeres que recibieron nifedipina y en el 42% de las tratadas con ritodrine. Los efectos adversos del ritodrine obligaron a interrumpir el tratamiento en el 16% de las pacientes, mientras que sólo en un caso fue necesario cesar la administración del fármaco por la aparición de una sensación de "falta de aire" y sudoración profusa.

En un estudio con asignación aleatoria, 33 gestantes con APP entre las semanas 20 y 36 de gestación recibieron 10 mg del fármaco por vía sublingual cada 20 minutos hasta un máximo de 4 dosis, seguido de 20 mg por VO cada 4-6 horas, y otras 33 pacientes recibieron ritodrine IV seguida de su administración VO. En el grupo tratado con nifedipina, en el 84% de las pacientes el parto se retrasó 48 horas, en el 70% una semana y en el 41% la gestación alcanzó la semana 36, en comparación con el 72%, 63% y 52% respectivamente del grupo tratado con ritodrine. Los efectos adversos fueron menos frecuentes y menos intensos en las mujeres tratadas con nifedipina (hiperemia facial y cefalea) que en las que recibieron ritodrine (dolor u opresión retroesternal y náuseas y vómitos).

En otro estudio con asignación al azar, 19 mujeres con APP, edad de gestación media de 32 semanas, recibieron ritodrine y otras 23 fueron tratadas con el fármaco, edad de gestación media de 33 semanas. Se logró tocólisis satisfactoria en el 68% de las primeras y en el 70% de las otras y con menores

efectos adversos.

En otro estudio, 36 mujeres con APP fueron tratadas con nifedipina, 30 mg por VO seguida de otra dosis de 20 mg a los 90 minutos si persistían las contracciones y una dosis de 20 mg cada 8 horas como dosis de mantenimiento y 35 con ritodrine, edad de gestación media de 30 semanas. En el grupo tratado con el fármaco, 83% de las pacientes el parto se retrasó 48 horas, 67% una semana y 50% la gestación alcanzó la semana 36, en comparación con el 77%, 63% y 43% respectivamente del grupo tratado con ritodrine. Los efectos adversos fueron menos frecuentes en el grupo que recibió nifedipina (27%) en comparación con el tratado con ritodrine (77%).

Todos estos estudios permiten afirmar que la nifedipina tiene una eficacia similar a la ritodrine, pero con una incidencia de efectos adversos muy inferior. Observaciones similares se realizaron comparándola con la terbutalina y sulfato de magnesio.

Además en una revisión de 350 mujeres tratadas con el fármaco por una APP no se describió efectos adversos fetales atribuibles al fármaco.

Se señaló también que la tocólisis se acompaña de hemodilución que podía aumentar el riesgo de edema pulmonar no cardiogénico.

Cuando se administra para el tratamiento de APP se observó descenso de la tensión arterial diastólica, descenso de la tensión arterial media, aumento de la frecuencia cardíaca, descenso del hematocrito, del nitrógeno ureico y del calcio, ausencia de cambios en el potasio y otros electrolitos séricos, y aumento de la glucemia, aunque sin alcanzar los niveles de hiperglucemia. Desde el punto de vista clínico, los efectos secundarios más frecuentes fueron hipere-mia facial, cefalea, náuseas, mareos y palpitaciones.

Por otra parte, el uso de bloqueadores de los canales del calcio en el modelo animal se asoció con reducción del flujo sanguíneo placentario y el desarrollo de hipoxemia y acidosis fetal. Sin embargo en mujeres con preeclampsia moderada la administración disminuyó la tensión arterial sin afectar al índice de resistencia en los fetales y útero-placentarios, como lo demostraron diversos autores.

En un estudio luego de la administración de 20 mg a 10 mujeres sanas con gestación a término antes de una cesárea electiva, se identificó un descenso significativo en la proporción sistólica/diastólica en las ondas de velocidad de flujo de la arteria uterina, no se detectaron cambios en la arteria arcuata, arteria umbilical ni en la aorta fetal y los gases en sangre del cordón umbilical no indicaron hipoxia ni acidosis.

En pacientes tratadas con una dosis inicial de 30 mg por VO, seguidos de 20 mg cada 4 horas, por APP a las 5 horas de iniciado el tratamiento no observaron cambios en las ondas de velocidad de flujo de las

arterias cerebral media y renal, conducto arterioso, arteria umbilical y arterias uterinas de la gestante.

En otro estudio, tras administrar 10 mg por vía sublingual a 30 mujeres sanas al inicio del 3º trimestre de la gestación, se observó cómo a los 15 minutos existía disminución transitoria en la resistencia de la arteria umbilical, que retornó a los valores previos a los 90 minutos.

La administración de una dosis sublingual no modificó el flujo sanguíneo útero-placentario, medido con métodos isotópicos, a pesar de causar un descenso significativo de la tensión arterial.

Además en 9 pacientes con hipertensión proteinúrica, a las 8 horas después de administrar una dosis de 20 mg, no se observaron cambios en la onda de flujo.

En 15 mujeres con preeclampsia tratadas por VO, dosis media de 45 mg/día, se observó cómo la administración del fármaco disminuyó de forma notable la tensión arterial materna, sin advertirse cambios, antes y después del tratamiento, en las ondas de flujo de las arterias umbilical, útero-placentaria, aorta y carótida interna fetal.

No se observaron diferencias en los nacidos pretérmino que estuvieron expuestos al menos 24 horas al fármaco en comparación con los expuestos a otros tocolíticos o no expuestos a fármaco alguno, en relación con la puntuación de Apgar o el equilibrio ácido-base en sangre del cordón umbilical.

Desde el punto de vista materno, el principal efecto "in vivo" es una reducción significativa de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, lo que conduce a un descenso del 20% en la tensión arterial diastólica y media, y al consiguiente aumento del gasto cardíaco.

Otras acciones son la relajación de la musculatura lisa tanto uterina como vesical e intestinal. Los efectos secundarios sobre las madres más frecuentes

son el enrojecimiento facial (5-100%) y cefalea (5-40%), que suelen aparecer a los 15-30 minutos de la ingesta del fármaco y son transitorios. Con menos frecuencia aparecen taquicardia, hipotensión, palpitaciones, fatiga, disnea, temblores, diarrea o estreñimiento, nerviosismo, dolor precordial, congestión nasal y hepatotoxicidad.

Se informó un caso de hepatotoxicidad, con elevación asintomática de las enzimas hepáticas, que retornaron a la normalidad tras cesar la administración, así como bloqueo neuromuscular en 2 gestantes tratadas simultáneamente con sulfato de magnesio y el fármaco. Los síntomas de debilidad muscular desaparecieron al cabo de 15-30 minutos de la administración de gluconato de calcio y/o al interrumpir la administración del sulfato de magnesio.

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.

Aunque este fármaco ha sido utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la APP en la mujer embarazada, se observaron efectos adversos importantes cuando el fármaco se combina con sulfato de magnesio intravenoso. En los primates, la nifedipina intravenosa se asoció con hipoxemia fetal y acidosis, pero este hecho no se confirmó en la mujer embarazada. Algunos autores recomiendan que, hasta que ensayos clínicos controlados no estudien los efectos adversos potenciales hemodinámicos del fármaco sobre el feto, debe ser reservado para tratar a las mujeres con hipertensión grave que no responden a los fármacos de primera elección.

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

- Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:262-3.
- Bird LM, Anderson NC, et al. The effects of aminophylline and nifedipine on contractility of isolated pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:171-7.
- Bracero LA, Leikin E, et al. Comparison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labor. *Am J Perinatol* 1991;8:365-9.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1145-8.
- Childress CH, Katz VL. Nifedipine and its indications in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol* 1994;83: 616-24.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;39.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fenakel K, Fenakel G, Appelman Z, et al. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991;77:331-7.
- Ferguson JE, Dyson DC, et al. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:105-11.
- Ferguson JE, Schutz T, Pershe R, et al. Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1485-90.
- Forman A, Andersson KE, Ulmsten U. Inhibition of myometrial activity by calcium antagonist. *Semin Perinatol* 1981;5:288-94.
- Forman A. Calcium entry blockade as a therapeutic principle in the female urogenital tract. *Acta Obstet Gynecol* 1984;121:5-26.
- Glock JL, Morales WJ. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:960-4.
- Golichowski AM, Hathaway DR, et al. Tocolytic and hemodynamic effects of nifedipine in the ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1134-40.
- Hahn W, McGuire JL, Vanderhoof M, et al. Evaluation of drugs for arrest of premature labor in a new animal model. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:775-8.
- Hanretty KP, Whittle JM, et al. Effect of nifedipine on doppler flow velocity waveforms in severe preeclampsia. *Br Med J* 1989;299:1206-6.
- Harake B, Gilbert RD, et al. Nifedipine: effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1003-8.
- Kupfermanc M, Lessing JB, et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:1090-4.
- Lindow SW, Davies N, et al. The effect of sublingual nifedipine on uteroplacental flow in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:1276-81.
- Magee LA,

Schick B, Donnenfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:823-8. • Mari G, Kirshon B, Moise KJ, et al. Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1414-8. • Meyer WR, Randall HW, Graves WL. Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. *J Reprod Med* 1990;35:649-53. • Moretti M, Fairlie FM, Akl S, et al. The effect of nifedipine therapy on fetal and placental Doppler waveforms in preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1844. • Pirhonen JP, Erkkola RU, et al. Single dose of nifedipine in normotensive pregnancy: nifedipine concentrations, hemodynamic responses, and uterine and fetal flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol* 1990;76:807-11. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;210. • Ray D, Dyson D. Bloqueadores de vías de calcio. *Clin Obstet Ginecol* (ed esp) 1995;4:685-92. • Ray D, Dyson D, Crites Y. Nifedipine tocolysis and neonatal acid-base status at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:387. • Read MD, Willby DE. The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:933-7. • Rizzo G, Arduini D, et al. Effects of nifedipine on umbilical artery velocity waveforms in healthy human fetuses. *Gynecol Obstet Invest* 1987;24:151-4. • Saawaya GF, Robertson PA. Hepatotoxicity with the administration of nifedipine for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:512-3. • Sibai BM, Barton JR, Akl S, et al. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:879-84. • Snyder SW, Cardwell MS. Neuromuscular blockade with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:35-6. • Smith CS, Woodland MB. Clinical comparison of oral nifedipine and subcutaneous terbutaline for initial tocolysis. *Am J Perinatol* 1993;10:280-4. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1233. • Veille JC, Bisonnette JM, Hohimer AR. The effects of a calcium channel blocker (nifedipine) on uterine blood flow in the pregnant goat. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1160-3. • Walters BNJ, Redman CWG. Treatment of severe pregnancy-associated hypertension with the calcium antagonist nifedipine. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:330-6.

Fármaco	NITRITO DE AMILO					
Sinónimos	Azotito de amilo					
Grupo farmacológico	Vasodilatador					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

No hay datos disponibles sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o bien otros efectos fetales adversos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 7 casos de exposición al fármaco más 8 casos de exposición a otros vasodilatadores durante el 1º trimestre. En 4 de los 15 nacidos existieron malformaciones, aunque no es posible saber si las madres de los fetos malformados tomaron tanto el fármaco nitrito de amilo como otros vasodilatadores.

No se dispone de información sobre si la administra-

ción a la mujer embarazada tiene efectos adversos fetales no teratogénos.

Sin embargo, como el fármaco causa una marcada reducción de la presión arterial sistémica y del flujo de sangre útero-placentario, cabría esperar que su administración a la madre sea potencialmente peligrosa para el feto.

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.

Sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican 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;87. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977:371-3.

Fármaco		NITROGLICERINA			
Grupo farmacológico		Vasodilatador coronario			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas y conejos no demostró efectos teratogénicos ni otros efectos adversos fetales. Sin embargo la administración intravenosa a perros con hipertensión disminuyó la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, con aumento del flujo de sangre hacia el cerebro a pesar de la reducción de la tensión arterial media.

Un aumento de la tensión arterial media, como ocurre durante la intubación endotraqueal, puede aumentar significativamente la presión intracraneal. Puesto que la hemodinámica intracraneal se encuentra alterada en las mujeres con hipertensión inducida por el embarazo (HIE) grave, un aumento repentino de la tensión arterial media podría tener graves consecuencias si se estuviese utilizando el fármaco.

La administración a la madre puede causar descenso brusco de la tensión arterial con repercusión sobre el flujo sanguíneo útero-placentario y la oxigenación fetal. En un estudio en que la nitroglicerina intravenosa se utilizó en el tratamiento de la hipertensión inducida por el embarazo; la administración del fármaco se asoció en algún caso con una reducción importante de la tensión arterial materna, junto con cambios en la frecuencia cardíaca fetal (FCF) como bradicardia y desaceleraciones, que desaparecieron al cesar la administración o disminuir la dosis.

Sin embargo cuando se utilizó en el tratamiento de la HIE complicada con edema agudo de pulmón hidrostático, fue eficaz y corrigió con rapidez las alteraciones hemodinámicas.

La eficacia para disminuir la tensión arterial en las mujeres con HIE, depende de la repleción vascular. Cuando se combinó la expansión de volumen con el tratamiento con nitroglicerina, se observó una marcada resistencia al efecto hipotensor del fármaco.

La vía sublingual se utilizó en el tratamiento de la angina de pecho durante el embarazo, sin que se hayan informado efectos adversos fetales.

Por otra parte, la vía intravenosa se utilizó para disminuir la tensión arterial materna y la respuesta hemodinámica a la intubación endotraqueal durante la cesárea en pacientes con preeclampsia grave. Mientras que en un estudio realizado en 6 pacientes indicó que el fármaco fue eficaz, proporcionando un control rápido de la hipertensión y amortiguando la respuesta a la intubación, sin observar reacciones adversas en el recién nacido.

Otro estudio indicó que la administración del fármaco se asocia con una disminución de la variabilidad de la FCF y que sólo se logró evitar un aumento del 20% de la tensión arterial media en 2 de las 6 pacientes estudiadas, apareciendo en todos los casos náuseas y vómitos.

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

La experiencia con la utilización de los nitritos y nitratos orgánicos durante el embarazo es muy pequeña, ya que la enfermedad en que están indicados (angina de pecho) es poco frecuente en las mujeres en edad reproductiva.

Además, los efectos del fármaco sobre la hemodinámica intracraneal en el animal de experimentación, aconseja realizar investigaciones adicionales antes de recomendar su uso en las mujeres con hipertensión arterial inducida por el embarazo.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1155-9.
- Cotton DB, Jones MM, Longmire S, et al. Role of intravenous nitroglycerin in the treatment of severe pregnancy-induced hypertension complicated by pulmonary edema. Am J Obstet Gynecol 1986;154:91-3.
- Cotton DB, Longmire S, Jones MM, et al. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: effects of intravenous nitroglycerin coupled with blood volume expansion. Am J Obstet Gynecol 1986;154:1053-9.
- Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;31.
- Diro M, Beydown SN, Jaramillo B,

et al. Successful pregnancy in a woman with a left ventricular cardiac aneurysm: a case report. *J Reprod Med* 1983;28:559-63. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Longmire S, Leduc L, Jones MM, et al. The hemodynamic effects of intubation during nitroglycerin infusion in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:551-6. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;214. • Snyder SW, Wheeler AS, James FM. The use of nitroglycerin to control severe hypertension of pregnancy during cesarean section. *Anesthesiology* 1979;51:563-4. • Writer WDR, et al. Intracranial effects of nitroglycerin - an obstetrical hazard? *Anesthesiology* 1980;53:S309.

Fármaco		NITROPRUSIATO <i>sódico</i>			
Grupo farmacológico		Antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 ya que sus características físicas y químicas favorecen el rápido paso.

En el animal de experimentación, la administración produce niveles de cianuro en la sangre fetal más altos que en la madre.

Por otra parte, en el modelo experimental la administración a la madre se asoció con envenenamiento fetal por cianuro y muerte fetal. Así, en las ovejas gestantes no causó cambios en el flujo sanguíneo umbilical o uterino; sin embargo, la administración de dosis crecientes del fármaco para mantener una reducción del 20% de la tensión arterial media se asoció con una acentuada acumulación de cianuro en el feto.

Estos efectos no fueron informados en el ser humano y un estudio determinó que a las dosis habitualmente utilizadas parece ser que no se asocian con acumulación excesiva de cianuro en el hígado fetal.

No se informó que la administración a la mujer em-

barazada tenga efecto teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

Un informe describió la utilización en 8 gestantes con crisis hipertensiva asociadas a insuficiencia cardíaca y edema pulmonar; con dosis de 5-10 $\mu\text{g/kg/min}$ se observaron efectos hipotensores, mientras que los niveles de cianuro y tiocinato maternos y fetales seguían siendo insignificantes.

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 la gestación se debe evitar la administración durante periodo prolongados de tiempo y controlar el pH en sangre, los niveles de metahemoglobina, cianuro en sangre y en hematíes.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1160. • Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;34. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Lewis PE, Cefalo RC, et al. Placental transfer and fetal toxicity of sodium nitroprusside. *Gynecol Invest* 1977;8:46. • Naulty J, Cefalo RC, Lewis PE. Fetal toxicity of nitroprusside in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynaecol* 1981;139:708-11. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;215.

Fármaco	NORADRENALINA				
Sinónimos	Norepinefrina				
Grupo farmacológico	Simpaticomimético (adrenérgico)				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; por su bajo peso molecular cruza la placenta humana.

La administración a ratas produjo "situs inversus" y cataratas así como en el hámster alteraciones hepáticas microscópicas y retraso en la osificación.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos ya que la experiencia con el uso durante el embarazo es muy limitada.

La utilización de estimulantes predominantemente α -adrenérgicos como el metaraminol, durante el embarazo puede causar la vasoconstricción, reducir el flujo sanguíneo útero-placentario y causar hipoxia fetal, además de estimular la contracción uterina.

Por otra parte, la noradrenalina puede interactuar

con los oxitócicos y derivados ergotínicos produciendo hipertensión materna grave y persistente; así como es posible la rotura de los vasos cerebrales.

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.

En cualquier caso si se utiliza se recomienda controlar la actividad uterina y la frecuencia cardíaca fetal.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Norepinephrine bitartrate. Section 12:12. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:745-8.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1178-9.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Morgan CD, Sandler M, Panigel M. Placental transfer of catecholamines "in vitro" and in vivo. Am J Obstet Gynecol 1972;112:1068-75.
- Smith NT, Corbascio AN. The use and misuse of pressor agents. Anesthesiology 1970;33:58-101.

Fármaco	OXPRENOLOL, hidrocloreuro de				
Grupo farmacológico	Sinipaticolítico, antihipertensivo				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim D	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un bloqueante β -adrenérgico no selectivo y no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana y los niveles en sangre fetal oscilan entre el 25% y el 37% de los observados en sangre materna.

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

No se informó de efectos teratógenos o efectos adversos no teratógenos sobre el feto humano; no existen estudios adecuados.

Un estudio randomizado comparó el oxprenolol con la metildopa en 100 embarazadas con tensión arterial diastólica superior a 95 mm Hg. El resultado perinatal fue similar en ambos grupos, incluyendo el peso fetal, peso placentario, circunferencia cefálica y puntuación de Apgar, pero el grupo tratado con oxprenolol requirió un mayor aumento de la dosis que el tratado con metildopa.

En un estudio prospectivo y randomizado, 183 pacientes con hipertensión arterial fueron tratadas con oxprenolol o metildopa; en los dos grupos se alcanzó un control similar de la tensión arterial, en tanto que el aumento del volumen plasmático, el crecimiento del feto (peso al nacer 3.05 l gr vs 2.654 gr) y el peso de la placenta fueron mayores en el grupo tratado con oxprenolol.

Recomendaciones

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

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

propranolol).

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los β -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación, vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

No se recomienda su utilización a largo plazo y sólo se ha propuesto para tratamientos de corta duración, ya que la actividad simpaticomimética intrínseca ocasiona vasodilatación periférica y puede mejorar el flujo útero-placentario.

Por otra parte, se recomienda utilizar los fármacos bloqueadores β -1-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción α -bloqueante, ya que es menos probable que interfieran con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores β -2.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1223-4.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Doany W, Brikman CR. Antihipertensores y embarazo. Clin Perinatol (ed esp) 1987;4:817.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fidler J, Smith J, Fayers P, DeSwiet M. Randomized controlled comparative study of methyl dopa and oxprenolol in treatment of hypertension in pregnancy. Br Med J 1983;286:1927-30.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52.
- Gallery EDM. Hypertension in pregnant women. Med J Aust 1985;143:23-7.
- Gallery EDM, Ross MR, Gyory AZ. Antihypertensive treatment in pregnancy: Analysis of different responses to oxprenolol and methyl dopa. Br Med J 1985;291:563.
- Lubbe WF, Hodge JV. Combined α - and β -adrenoceptor antagonism with prazosin and oxprenolol in control of severe hypertension in pregnancy. NZ Med J 1981;94:169-72.

Fármaco		PENBUTOLOL					
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo					
FDA		CERP (*)					
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
D	D	D	C	C	C		

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un bloqueante β -adrenérgico no selectivo; no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, sin embargo otros bloqueantes β -adrenérgicos lo hacen.

La administración a ratas, ratones y conejos a dosis 250 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano (DMRSH) no tiene efectos teratoge-

nos. Por otra parte, la administración a conejos a 156 veces la DMRSH se asoció con aumento en el número de muertes fetales y descenso en la supervivencia en las 24 horas tras el nacimiento pero no cuando se administró a 0,25 - 6 veces la DMRSH.

En otro estudio en ratas se observó reducción en el peso corporal y en la supervivencia cuando se utilizaron a 200 veces la DMRSH.

El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no

siempre predicen la respuesta en el ser humano.

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

La utilización de los bloqueantes β -adrenérgicos durante el embarazo (ver propranolol) se puede asociar con restricción del crecimiento intrauterino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, parto prematuro, depresión neonatal y síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico en el neonato como bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

Recomendaciones

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

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto (ver propranolol).

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1253. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52. • Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;223.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo, se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto, con el objeto de limitar los efectos de los β -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación, vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

No se recomienda su utilización a largo plazo y sólo se ha propuesto para tratamientos de corta duración, ya que la actividad simpaticomimética intrínseca ocasiona vasodilatación periférica y puede mejorar el flujo útero-placentario.

Por otra parte, se recomienda utilizar los fármacos bloqueadores β -1-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción α -bloqueante, ya que es menos probable que interfieran con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores β -2.

Fármaco	PENTOXIFILINA					
Sinónimos	Oxpentifilina					
Grupo farmacológico	Vasodilatador periférico y cerebral					
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 durante el embarazo ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis 4,2 y 3,5 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal respectivamente, no se asoció con efectos teratógenos aunque en ratas se observó aumento de las reabsorciones embrionarias.

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

estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 10 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 5 (14,7%) presentaron malformaciones congénitas mayores de 1 esperada incluyendo (encontradas/esperadas) 2/0 malformaciones cardiovasculares y 1/0 espina bífida. No se observaron anomalías en otras 4 categorías asignadas como labio leporino, polidactilia, hipospadias o defectos de reducción de miembros. Aunque el número de observaciones es pequeño, los datos sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas, aunque otros factores como la enfermedad materna, la exposición a otros fárma-

cos o el azar pudieron intervenir en este hecho.

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 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

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1265-6.
- 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, 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989;491.

Fármaco	PINDOLOL					
Grupo farmacológico	Simpaticolítico, antihipertensivo					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
D	D	D	C	C	C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un bloqueante β -adrenérgico no selectivo; no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cuza la placenta humana y los niveles en sangre fetal son menores que en sangre materna. El cociente de la concentración en sangre feto/materna a las 2 horas de la última dosis es 0,37 y a las 6 horas 0,67.

La administración a ratas y conejos a dosis 100 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano no tiene efectos teratogénos, embriotóxicos y/o fetotóxicos. El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios 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.

No se dispone de información sobre si tiene efectos adversos no teratogénos sobre el feto humano (ver propranolol).

La utilización de los bloqueantes β -adrenérgicos durante el embarazo (ver propranolol) se puede asociar con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), cambios en la frecuencia cardíaca fetal, parto pretérmino, depresión neonatal y síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico en el neonato como bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

La experiencia con la utilización durante el embarazo es muy limitada. Un estudio comparó el uso del fármaco con la alfametildopa en el tratamiento de la hipertensión arterial inducida por el embarazo. La incidencia de RCIU, depresión neonatal y morbilidad fetal fueron similares en ambos grupos. En el grupo tratado con pindolol se produjo un descenso estadísticamente significativo de la tensión arterial sistólica y diastólica a niveles menores que los observados con la metildopa. Además, se observó un descenso en la creatinina sérica y un aumento en el aclaramiento de creatinina, sugiriendo un efecto beneficioso sobre la función renal con el uso del fármaco.

Otros compararon al pindolol con el atenolol y labetalol durante el embarazo, indicando que todos los fármacos controlaron la tensión arterial, pero que el peso al nacer fue significativamente mayor en los grupos que recibieron pindolol y labetalol, lo que se relacionó, según los autores, con aumento del flujo sanguíneo útero-placentario.

Otro informe indicó que la exposición a recién nacidos cuyas madres fueron tratadas por hipertensión arterial durante el embarazo, el peso medio de éstos fue superior en los que utilizaron el fármaco cuando lo compararon con el acebutolol o el atenolol (3.375 gr vs 3.160 gr vs 2.745 gr). Sin embargo, es difícil afirmar si este hecho es debido a la acción del fármaco o a diferencias en la gravedad de la patología materna entre los grupos.

Un estudio prospectivo randomizado comparó 27

mujeres tratadas con el fármaco con 24 tratadas con atenolol a partir de la semana 33, no se observó ninguna diferencia en la duración de la gestación, peso al nacer, puntuación de Apgar, tasa de cesárea y glucemia en sangre del cordón umbilical. Solo objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el peso de la placenta, 533 gr vs 440 gr, $p < 0,02$.

Recomendaciones

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

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifique los posibles riesgos para el feto (ver propranolol).

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gesta-

ción, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto, con el objeto de limitar los efectos de los β -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación, vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

No se recomienda su utilización a largo plazo y sólo se ha propuesto para tratamientos de corta duración, ya que la actividad simpaticomimética intrínseca ocasiona vasodilatación periférica y puede mejorar el flujo útero-placentario.

Por otra parte, se recomienda utilizar los fármacos bloqueadores β -1-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción α -bloqueante, ya que es menos probable que interfieran con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores β -2.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1313-5.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Dubois D, Petitcolas J, Temperville B, et al. Treatment with atenolol of hypertension in pregnancy. *Drugs* 1983;25(Suppl 2):215-8.
- Dubois D, Petitcolas J, Temperville B, et al. Treatment of hypertension in pregnancy with B-adrenoceptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13(Suppl):375S-8S.
- Ellenbogen A, Jaschevatzky O, Davidson A, et al. Management of pregnancy-induced hypertension with pindolol-comparative study with methyldopa. *Int J Gynaecol Obstet* 1986;24:3.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988;115:147-52.
- Grunstein S, Ellenbogen A, Anderman S, et al. Transfer of pindolol across the placenta in hypertensive pregnant women. *Curr Ther Res* 1985;37:587-91.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;227.
- Tuimala R, Hartikainen-Sorri A-L. Randomized comparison of atenolol and pindolol for treatment of hypertension in pregnancy. *Curr Ther Res* 1988;44:579-84.

Fármaco	POLITIACIDA					
Grupo farmacológico	Diurético tiazídico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	C	C	C	
En la hipertensión gestacional: D						

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tiazidas lo hacen y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No se informó que la administración a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

Por otra parte se reportó que la administración de tiazidas durante el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas; aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico; causar la aparición de trombocitope-

nia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1324. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		PRAVASTATINA SÓDICA			
Grupo farmacológico		Hipolipemiente			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
X	X	X	D	D	D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas y conejos a dosis 240 veces y 20 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal respectivamente, no demostró efectos teratogénicos.

Se reportó el caso de una mujer de 39 años expuesta al fármaco a dosis de 80 mg/día más metformina a 2 g/día y nateglinida 360 mg/día hasta la semana 24 de gestación, luego de la cual toda la medicación fue reemplazada por insulina. Nació un niño sano de 2.400 gr, puntuación de Apgar de 8 y 9 al minuto y a los 5 minutos de vida respectivamente. A los 6 meses se encontraba con buen crecimiento y desarrollo.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre

el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

El colesterol y otros productos de la vía de síntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal, incluyendo la síntesis de esteroides y la formación de las membranas celulares. Ante la capacidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, como es la pravastatina, de reducir la síntesis de colesterol, el fármaco puede ser peligroso para el feto. Por esta razón está contraindicada en la mujer embarazada.

La mujer en edad reproductiva que está siendo tratada con el fármaco debe utilizar un método contraceptivo eficaz. Si planifica un embarazo, interrumpir el tratamiento con el fármaco antes de la concepción.

Si se utiliza inadvertidamente durante el embarazo, o la paciente inicia la gestación cuando está siendo tratada con el fármaco, se debe evitar la administración además de informar a la mujer de los riesgos potenciales para el feto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1331-2. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;43. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Teelucksingh S, El-Youssef J, et al. Prolonged inadvertent pravastatin use in pregnancy. Reprod Toxicol 2004;18:299-300.

Fármaco		PRAZOSINA, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Simpaticolítico, antihipertensivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	B1	B1	B1

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Durante el embarazo la absorción del fármaco es más lenta y su vida media más larga que en el estado no gestante. Por su bajo peso molecular, cruza la placenta humana, como lo demostraron en 3 gestantes en que luego de 8 a 15 horas del la última dosis, hallaron niveles de 9 a 23% en sangre del cordón umbilical.

La administración a ratas y conejos a dosis 225 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano (DMRH), así como a monos a 12 veces la DMRH, no se relacionó con malformaciones congénitas. Sin embargo, en ratas a la dosis máxima se asoció con reducción en el tamaño de la camada.

La experiencia con la utilización en el embarazo humano es muy limitada; en los casos informados no se comunicó aumento de malformaciones o de otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

Un estudio que documentó la combinación del fármaco con oxprenolol, eficaz para controlar la hipertensión arterial crónica, pero no frente a la hipertensión arterial inducida por el embarazo.

En otro, una madre con hipertensión secundaria a una nefritis crónica, fue tratada con minoxidil, metoprolol

y prazosina; existió una hipertriosis evidente en la madre y en el recién nacido (efecto atribuido al primero), aunque no presentó anomalías congénitas; el crecimiento excesivo del vello desapareció a los 2 meses. A los 2 años de edad el desarrollo fue normal.

Un informe comunicó su uso en 8 mujeres con hipertensión arterial que no respondían a bloqueantes β -adrenérgicos durante el 3º trimestre de la gestación; en 6 casos el fármaco descendió la tensión arterial y el resultado neonatal fue bueno en todos ellos.

Además se utilizó en el tratamiento de una gestante con feocromocitoma durante el 3º trimestre del embarazo; la tensión arterial fue bien controlada, pero la taquicardia materna requirió la asociación de un β -bloqueante.

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

- Bourget P, Fernández H, Edouard D, Lesne-Hulin A, et al. Disposition of a new rate-controlled formulation of prazosin in the treatment of hypertension during pregnancy: transplacental passage of prazosin. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1995;20:233-41.
- Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1334-5.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;33.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Lubbe WF. More on beta-blockers in pregnancy. N Engl J Med 1982;307:753.
- Lubbe WF, Hodge JV. Combined alfa- and beta-adrenoceptor antagonism with prazosin and oxprenolol in control of severe hypertension in pregnancy. NZ Med J 1981;94:169-72.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;233.
- Rosa FW, Idanpaan-Heikkilä J, Asanti R. Fetal minoxidil exposure. Pediatrics 1987;80:120.
- Rutsen PC. Clinical pharmacological studies with prazosin during pregnancy complicated by hypertension. Br J Clin Pharmacol 1983;16:543.
- Venuto R, Burstein P, Schneider R. Pheochromocytoma: antepartum diagnosis and management with tumor resection in the puerperium. Am J Obstet Gynecol 1984;150:431-2.

Fármaco		PROBUCOL					
Grupo farmacológico		Hipolipemiante					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
B	B	B	B1	B1	B1		

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco, soluble en los lípidos se acumula lentamente en el tejido adiposo persistiendo en la grasa y en la sangre hasta 6 meses después de la última dosis.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada o en el feto humano. No hay datos disponibles, sobre si cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis 50 veces superiores a la recomendada en el ser humano, no tiene efectos teratógenos ni efectos fetales adversos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 11 fueron expuestos durante el 1º trimestre y 2 en los trimestres posteriores. No se observaron malformaciones congénitas en ambos grupos.

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

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo 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.

El fármaco sólo debe ser utilizado cuando sea necesario o los beneficios posibles superen a los riesgos potenciales.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;13143. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;237.

Fármaco		PROCAINAMIDA			
Grupo farmacológico		Antiarrítmico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La procainamida se metaboliza a N-acetilprocainamida (NAPA), metabolito con actividad antiarrítmica y toxicidad similar a la quinidina. En promedio, alrededor del 50% de los individuos de raza blanca y el 90% de los orientales son acetiladores rápidos y excretan más del 40% del fármaco en forma de NAPA.

Cruza la placenta humana y la relación de los niveles plasmáticos feto/madre varía desde 0,3 a 1,3 y la de N-acetilprocainamida de 0,9 a 1,2.

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

No se informó de efectos teratogénos o de otros efectos fetales adversos, asociados con la exposición en el embarazo humano; no existen estudios adecuados.

Una publicación identificó 8 casos de taquiarritmia fetal tratados con el fármaco, tras fracasar la terapia con digoxina. En 3 se logró transformar la taquicardia en ritmo sinusal. En 1, aunque se logró disminuir la frecuencia ventricular fetal, los cambios ECG en la gestante (prolongación del QRS y QT) obligaron a interrumpir la administración del fármaco. En otro, la combinación de digoxina más procainamida fue

inicialmente eficaz, aunque posteriormente fue necesaria la administración directa de digital al feto. Finalmente en los 3 casos restantes, esta combinación no fue eficaz.

Se publicaron otros casos de uso del fármaco en las arritmias tanto maternas como fetales con resultados dispares.

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.

El tratamiento prolongado estimula los anticuerpos antinucleares en un 50-70% de los pacientes, y se desarrolla el síndrome eritematoso lúpico en un 20-30% de éstos. En la mayoría de los casos, la remisión completa sigue a la suspensión del tratamiento, aunque algunas pacientes permanecen sintomáticas y requieren tratamientos.

Aunque no se han documentado efectos en el ser humano, se recomienda reservar este fármaco para las pacientes refractarias a la quinidina, considerando su tendencia a aumentar los anticuerpos antinucleares y su asociación con el síndrome lúpico.

Bibliografía

• Allen NM, Page RL. Procainamide administration during pregnancy. Clin Pharm 1993;12:58-60. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1344-5. • Dumesic DA, Silverman NH, et al. Transplacental cardioversion of fetal supraventricular tachycardia with procainamide. N Engl J Med 1982;307:1128-31. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • González AR, Phelps SJ, Cochran EB, et al. Digoxin-like immunoreactive

substance in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1987;157:660. • Hallak M, Neerhof MG, Perry R, et al. Fetal supraventricular tachycardia and hydrops fetalis: combined intensive, direct, and transplacental therapy. Obstet Gynecol 1991;78:523-5. • Ito S, Magee L, Smallhorn J. Farmacoterapia de las arritmias fetales. Clin Perinatol (ed esp) 1994;3:549-77. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;238. • Weiner CP, Thompson MIB. Direct treatment of fetal supraventricular tachycardia after failed transplacental therapy. Am J Obstet Gynecol 1988;158:570-3.

Fármaco	PROPAFENONA, hidrocloruro de					
Grupo farmacológico	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 la relación feto/madre es de 0,2.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénos, aunque tiene efectos embriotóxicos aumentando la mortalidad materna y neonatal, disminuyendo la ganancia de peso tanto materna como fetal y causando alteraciones en el desarrollo fisiológico neonatal.

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

Se publicó el caso de una mujer de 22 años que recibió el fármaco entre las semanas 24 y 26 de gestación junto a metildigoxina para el tratamiento refractario

de taquicardia supraventricular fetal e hidrops, no se logró el objetivo por lo que se administró amiodarona en inyección directa a la vena umbilical.

Otro caso informado de exposición al fármaco fue durante el 3º trimestre sin que se objetiven efectos fetales 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 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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1355-6. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;30. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Gembruch U, Hansman M, Bald R. Direct intrauterine fetal treatment of fetal tachyarrhythmia with severe hydrops fetalis by antiarrhythmic drugs. Fetal Ther 1988;3:210. • Libardoni M, Piovani D, Busato E, et al. Transfer of propafenone and 5-OH, propafenone to foetal plasma and maternal milk. Br J Clin Pharmacol 1991;32:527-8. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;242. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1255.

Fármaco	PROPRANOLOL, hidrocloruro de					
Grupo farmacológico	Simpaticolítico, antiarrítmico, antihipertensivo					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	D	D	C	C	C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

El fármaco es un bloqueante β -adrenérgico no selectivo. La farmacocinética en la mujer durante el embarazo no se modifica, los niveles plasmáticos y la eliminación del fármaco son similares a los que existen fuera de la gestación. Cruza la placenta humana y el cociente de la concentración en sangre feto/materna es próximo a la unidad.

La administración a ratas y conejos a dosis 20 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano (DMRSH) no tiene efectos teratógenos. Por otro lado, la administración a ratas a 10 veces superiores la DMRSH tiene efectos fetales adversos como aumento de la reabsorción así como la reducción del tamaño de la camada.

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

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 274 fueron expuestos durante el 1º trimestre; se observaron 11 (4,0%) anomalías congénitas de 12 esperadas incluyendo (encontradas/esperadas) 3/3 malformaciones cardiovasculares y 2/1 hipospadias. No se reportaron malformaciones en otras 4 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia o defectos de reducción de miembros. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

La utilización del propranolol se asoció con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU); un informe indicó que el uso del fármaco en el tratamiento de la hipertensión arterial crónica a partir del 1º trimestre de la gestación, se asoció con retraso en el crecimiento fetal, al observar cómo la mitad de los 12 nacidos de madres tratadas con el fármaco presentaron RCIU.

En contraste con esta observación, en 5 estudios prospectivos utilizando propranolol y oxprenolol, la incidencia de RCIU en 94 embarazos fue de alrededor del 4%, por lo que no parece apropiado concluir que el tratamiento con el fármaco se asoció con una muy alta frecuencia de RCIU.

Un estudio randomizado prospectivo realizado a lo largo de 3 años, comparando el propranolol con la alfametildopa en 28 mujeres con hipertensión inducida por el embarazo, no encontró diferencias en el peso de los recién nacidos de ambos grupos. En tanto que otro informe que analizó 23 estudios de todo tipo, incluyeron 167 nacidos vivos expuestos

de forma crónica durante el embarazo, indicó que 23 (14%) presentaron RCIU.

Estos datos son difíciles de interpretar ya que el RCIU es una constante dentro de los efectos adversos asociados con el tratamiento de larga duración durante el embarazo. En el animal de experimentación, los bloqueadores β -adrenérgicos reducen el flujo sanguíneo uterino, pero la hipertensión arterial intensa, por sí misma también se relaciona con ella.

Por otra parte, se informó que estimula la actividad uterina, hecho que obligaría a utilizarlo con precaución en pacientes con riesgo de parto pretérmino. Sin embargo, la revisión de los informes clínicos publicados no indicó que la amenaza de parto pretérmino sea un problema importante en el manejo clínico de este fármaco.

La exposición en un feto sano disminuyó la frecuencia cardíaca fetal, en aproximadamente unos 10 lat/min ya que el fármaco bloquea la acción del estímulo simpático sobre el corazón. La actividad simpática es un mecanismo de reserva para mejorar la actividad de la bomba cardíaca durante situaciones de hipoxemia intermitentes; por esta razón existe la posibilidad teórica de que comprometa la capacidad de respuesta del feto a la hipoxia.

Se informó de 2 gestantes con hipertensión arterial esencial tratadas con el fármaco; éste pudo ser el responsable de la ausencia de reactividad fetal en el test basal. En ambos casos se observó un patrón no reactivo de forma repetida, con prueba a la oxitocina normal, y tras suspender el tratamiento el test, se tornó reactivo.

En un estudio, randomizado y doble ciego, realizado sobre 36 gestantes a término para analizar la respuesta de la frecuencia cardíaca fetal al estímulo acústico, se informó que una dosis de 80 mg por vía oral es suficiente para modificar la respuesta fetal hasta 3 horas después de la administración del fármaco.

Un estudio retrospectivo comparó 8 gestantes con hipertensión arterial grave tratadas con el fármaco y otras 15 gestantes con el mismo cuadro pero no tratadas; además se utilizaron otros fármacos hipotensores en ambos grupos. En el grupo tratado con propranolol ocurrieron 7 (78%) muertes fetales, mientras en el grupo control ocurrieron 5 (33%). Además, existen otros informes que relacionan la exposición con la muerte del feto.

Los estudios en el animal de experimentación sugie-

ren que los antagonistas adrenérgicos reducen la relajación uterina y pueden interferir con la evolución del parto. El fármaco aumenta la actividad uterina durante el trabajo de parto y bloquea el efecto inhibidor β -adrenérgico de los estimulantes como la isoxuprina.

Se utilizó en el tratamiento farmacológico de las taquiarritmias fetales, aunque su eficacia es limitada, posiblemente por la inmadurez de los receptores β -adrenérgicos fetales o a que los niveles alcanzados en suero fueron inadecuados.

En un estudio randomizado y doble ciego sobre los efectos en el feto, se observó un retraso en el comienzo espontáneo de la respiración, que puede llegar a requerir intubación, cuando se administra 1 mg por vía intravenosa antes de la cesárea.

Por otra parte, se informó que luego de la exposición pueden aparecer bradicardia, hipoglucemia, policitemia, hiperbilirrubinemia e hipoperfusión periférica con oliguria.

Una revisión sobre el uso de los β -bloqueantes, incluyendo al propranolol durante el embarazo, concluyó afirmado que estos agentes son relativamente seguros

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. Los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar el propranolol durante el embarazo se recomienda evitarlo durante el 1º trimestre de la gestación, utilizar la dosis mínima eficaz, cuando sea posible interrumpir el tratamiento 2-3 días antes del parto, con el objeto de limitar los efectos de los β -bloqueantes sobre la con-

tractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β -adrenérgico neonatal.

Si se utiliza cerca del término de la gestación, se debe vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida. Por otra parte, utilizar los fármacos bloqueadores β -1-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción α -bloqueante, ya que es menos probable que interfieran con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores β -2.

El propranolol es uno de los primeros β -bloqueantes que fue utilizado durante el embarazo tanto por indicaciones maternas como fetales, entre ellas la hipertensión arterial, hipertiroidismo, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, taquicardia auricular paroxística, alteraciones de la actividad uterina, taquiarritmias fetales y feocromocitoma.

Desde otro punto de vista, otros autores no lo recomiendan en la hipertensión durante el embarazo, aconsejando su utilización sólo para antagonizar la taquicardia refleja aguda inducida por los vasodilatadores.

La mayor parte de los efectos adversos están relacionados con tratamientos de larga duración, a dosis altas y cuando el fármaco se administra hasta el nacimiento. Éstos posiblemente pueden ser evitados si se utilizan dosis bajas o cuando se suspende el tratamiento de forma gradual, para evitar el riesgo reducido de efectos de supresión en la madre, unos días antes de la fecha esperada del parto. La incapacidad para predecir la fecha del parto y el aumento de la presión arterial que sigue a la interrupción de la administración del fármaco probablemente limiten su utilización durante el embarazo.

Bibliografía

- Amy JJ, Karim SM. Intrauterine administration of L-noradrenaline and propranolol during the second trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1974;81:7583.
- Barden TP, Stander RW. Myometrial and cardiovascular effects of an adrenergic blocking drug in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968;101:91.
- Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1360-4.
- Buechler AA, Palmer SK. Intrapartum death associated with propranolol: case report and review of physiology. *Wisc Med J* 1982;81:23-5.
- Bullock JL, Harris RE, Young R. Treatment of thyrotoxicosis during pregnancy with propranolol. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:242-5.
- Cottrill CM, McAllister RG Jr, et al. Propranolol therapy during pregnancy, labor, and delivery: Evidence for transplacental drug transfer and impaired neonatal drug disposition. *J Pediatr* 1977;91:812-4.
- Datta S, Kitzmiller JL, Ostheimer GW. Propranolol and parturition 1978;51:577.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Doany W, Brikman CR. Antihipertensores y embarazo. *Clin Perinatol (ed esp)* 1987;4:817-41.
- Eliahou HE, Silverberg DS, Reisin E, et al. Propranolol for the treatment of hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:431-6.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988;115:147-52.
- Gladstone GR, Hordof A, Gersony WM. Propranolol administration during pregnancy: Effects on the fetus. *J Pediatr* 1975;86:962-4.
- Habib A, McCarthy JS. Effects on the neonate of propranolol administered during pregnancy. *J Pediatr* 1977;91:808-11.
- Ito

S, Magee L, Smallhorn J. Farmacoterapia de las arritmias fetales. Clin Perinatol (ed esp) 1994;3:549-77. • Jensen OH. Fetal heart rate response to a controlled sound stimulus after propranolol administration to the mother. Acta Obstet Gynecol Scand 1984;63:199-202. • Leak D, Carroll JJ, Robinson DC, Ashworth EJ. Management of pheochromocytoma during pregnancy. Can Med Assoc J 1977; 116:371-5. • Lieberman BA, Stirrat GM, Cohen SL, et al. The possible adverse effect of propranolol on the fetus in pregnancies complicated by severe hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1978;85:678-83. • Livingstone L, Craswell PW, Bevan EB, et al. Propranolol in pregnancy: three year prospective study. Clin Exp Hypertens (B) 1983;2:341-50. • Margulis E, Binder D, Cohen AW. The effect of propranolol on the nonstress test. Am J Obstet Gynecol 1984;148:340-1. • Mitrani A, Oettinger M, Abinader EG, Sharf M, Klein A. Use of propranolol in dysfunctional labour. Br J Obstet Gynaecol 1975;82:651-5. • Pruyn SC, Phelan JP, Buchanan GC. Long-term propranolol therapy in pregnancy: maternal and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 1979;135:485-9. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;243. • Sabom MB, Curry C, Wise DE. Propranolol therapy during pregnancy in a patient with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: Is it safe? South Med J 1978;71:328. • Schroeder JS, Harrison DC. Repeated cardioversion during pregnancy. Am J Cardiol 1971;27:445-6. • Smith MT, Livingstone L, Eadie MJ, et al. Chronic propranolol administration during pregnancy: maternal pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 1983;25:481-90. • Speiser Z, Shver A, Gitter S. Effect of propranolol treatment in pregnant rats on motor activity and avoidance learning of the offspring. Psychopharmacology 1983;79:148. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1113. • Tcherdakoff P, Colliard M, Bervard E, et al. Propranolol in hypertension during pregnancy. Br Med J 1978;2:670. • Turner GM, Oakley CM, Dixon HG. Management of pregnancy complicated by hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Br Med J 1968;4:281-4. • Tunstall ME. The effect of propranolol on the onset of breathing at birth. Br J Anaesth 1969;51:792.

Fármaco		QUINALAPRIL, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Antihipertensivo, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	D	D	B2	X	X

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. El fármaco comienza su acción hipotensora a los 60 minutos de la administración por vía oral, alcanzando su actividad máxima a las 2-4 horas.

No se dispone de información sobre si cruza la placenta humana o de la farmacocinética en el feto humano. Otros IECA la cruzan y alcanzan niveles en sangre fetal suficientes como para inhibir a la enzima convertidora de la angiotensina, ya que en neonatos de madres tratadas con estos fármacos, la actividad plasmática de esta enzima está completamente anulada al nacer, mientras que la actividad y la concentración de la renina en plasma están aumentadas.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no demostró efectos teratogénos. Otros fármacos de este grupo, cuando se administran a dosis iguales o superiores a las recomendadas en el ser humano son embriotóxicos, causando anomalías en la osificación, disminución del flujo de sangre hacia la placenta y el aporte de oxígeno al feto, aumento del número de muertes fetales y disminución de la supervivencia neonatal.

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

Sin embargo, la exposición fetal a los IECA se aso-

ció con un aumento de la morbilidad fetal y neonatal. La información disponible indica que los efectos adversos no aparecen cuando la exposición intrauterina al fármaco está limitada al 1º trimestre del embarazo y los datos epidemiológicos indican que la tasa de morbilidad feto-neonatal asociada con la exposición a los IECA durante el 2º y 3º trimestres de la gestación puede ser de un 10-20%.

Los recién nacidos de madres tratadas con IECA durante este periodo de tiempo de la gestación pueden presentar hipotensión, insuficiencia renal aguda reversible o irreversible, anuria, hipoplasia de la calota craneal y/o muerte. La anuria fetal causa oligohidramnios, que puede causar contractura de las extremidades, deformidades craneofaciales e hipoplasia pulmonar; también se observó restricción del crecimiento intrauterino y prematuridad.

Recomendaciones

Cuando se utiliza en el 1º trimestre de la gestación, 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 sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto. Pero las mujeres tratadas con IECA, sólo durante este periodo del embarazo deben ser informadas de que la exposición fetal no parece estar asociada con un riesgo significativo.

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

humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato, cuando se utiliza en el 2º o 3º trimestre del embarazo. La exposición fetal en estas etapas de la gestación se asocia con complicaciones fetales y/o neonatales, incluyendo la muerte.

Todas las mujeres en edad reproductiva que están siendo tratadas con IECA deben ser informadas de acudir a su médico tan pronto como conozcan que están embarazadas.

Si una mujer comienza una gestación estando tratada con IECA, debe interrumpir su administración tan pronto como sea posible, sea cual sea el periodo del embarazo en que se encuentre. La mayoría de las mujeres pueden realizar un tratamiento hipotensor alternativo eficaz con fármacos más seguros durante el resto de la gestación.

En muy raras ocasiones, posiblemente en menos

de 1 caso por 1.000 pacientes, no se puede realizar un tratamiento alternativo eficaz. En estos casos la mujer debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto. Se deben realizar exploraciones ecográficas frecuentes para identificar un posible oligohidramnios y, si se diagnostica, interrumpir la administración del fármaco, salvo que sea imprescindible para mantener la vida de la mujer. Ella debe conocer que el oligohidramnios puede no ser aparente hasta que ya haya ocurrido una lesión fetal irreversible.

Los recién nacidos expuestos intraútero a IECA deben ser controlados durante el periodo neonatal para diagnosticar precozmente la aparición de hipotensión, oliguria e hipopotasemia. Si ocurre oliguria, utilizar medidas para mantener la tensión arterial y la perfusión renal como administración de líquidos y sustancias presoras.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1390-1. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;41. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		QUINETAZONA		
Grupo farmacológico		Diurético		
FDA			CERP (*)	
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C
En la hipertensión gestacional: D			3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tiazidas lo hacen y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No hay evidencias de que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas; pero se informó que pueden causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas, aumentar los niveles de creatinina

y ácido úrico en el líquido amniótico o causar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

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.

Sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican 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;1391. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		QUINIDINA			
Grupo farmacológico		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 observados 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 en 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%) nacido presentó malformaciones mayores de 1 esperada. 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.

Bibliografía

- Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1391-4.
- Delaloye JF, Rouso 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.
- Rabaseda 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-García 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.

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 sobretudo 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.

Fármaco	RAMIPRIL				
Grupo farmacológico	Antihipertensivo, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim D	3º trim D	1º trim B3	2º trim X	3º trim X

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Comienza su acción hipotensora entre 1 y 2 horas después de la administración, alcanzando su actividad máxima a las 3-6 horas; sus efectos persisten durante 24 horas. El ramiprilato, metabolito activo del fármaco, tiene una actividad IECA 6 veces mayor. No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si cruza la placenta humana o la farmacocinética en el feto humano.

Otros IECA lo hacen y alcanzan niveles en sangre fetal suficientes como para inhibir a la enzima convertidora de la angiotensina, ya que en neonatos de madres tratadas con estos fármacos, la actividad plasmática de esta enzima está completamente anulada al nacer, mientras que la actividad y la concentración de la renina en plasma están aumentadas.

La administración a conejos a dosis 2 veces superiores la recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DRHSC), así como a ratas y monos a 400 veces superiores la DRHSC respectivamente, no tiene efectos teratogénos pero aumenta la incidencia de dilatación de la pelvis renal en el feto de rata, retarda el crecimiento fetal en ratones y es tóxico para las conejas y monas gestantes.

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

La exposición fetal a los IECA se asoció con aumento de la morbilidad fetal y neonatal. La información disponible indica que los efectos adversos no aparecen cuando la exposición intrauterina al fármaco está limitada al 1º trimestre del embarazo. Los datos epidemiológicos demostraron que la tasa de morbilidad feto-neonatal asociada con la exposición a los IECA durante el 2º y 3º trimestres puede ser del 10-20%.

Los recién nacidos de madres tratadas con IECA durante este periodo de gestación pueden presentar hipotensión, insuficiencia renal aguda reversible o irreversible, anuria, hipoplasia de la calota craneal y/o muerte. La anuria fetal causa oligohidramnios, que puede llevar a contractura de las extremidades, deformidades craneofaciales e hipoplasia pulmonar;

también se observó crecimiento intrauterino retardado y prematuridad (ver captopril).

Recomendaciones

Cuando se utiliza en el 1º trimestre de la gestación, 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 sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto. Pero las mujeres tratadas con IECA sólo durante este periodo del embarazo deben ser informadas de que la exposición fetal no parece estar asociada con un riesgo significativo.

Se sospecha que puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato, cuando se utiliza durante el 2º o 3º trimestre del embarazo. La exposición fetal en estas etapas de la gestación se asocia con complicaciones fetales y/o neonatales, incluyendo la muerte.

Todas las mujeres en edad reproductiva que están siendo tratadas con IECA deben ser informadas de acudir a su médico tan pronto como conozcan que están embarazadas.

Si una mujer comienza una gestación estando tratada con IECA, debe interrumpir su administración tan pronto como sea posible, sea cual sea el periodo del embarazo en que se encuentre. La mayoría de las mujeres pueden realizar un tratamiento hipotensor alternativo eficaz con fármacos más seguros durante el resto de la gestación.

En muy raras ocasiones, posiblemente en menos de 1 caso por 1.000 pacientes, no se puede realizar un tratamiento alternativo eficaz. En estos casos la mujer debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto. Se deben realizar exploraciones ecográficas frecuentes para identificar un posible oligohidramnios y si se diagnostica, interrumpir la administración del fármaco, salvo que sea imprescindible para mantener la vida de la mujer. Ella debe conocer que el oligohidramnios puede no ser aparente hasta que ya haya ocurrido una lesión fetal irreversible.

Los recién nacidos expuestos intraútero a IECA

deben ser controlados durante el periodo neonatal para diagnosticar precozmente la aparición de hipotensión, oliguria e hipopotasemia. Si ocurre oliguria,

utilizar medidas para mantener la tensión arterial y la perfusión renal como administración de líquidos y sustancias presoras.

Bibliografía

• Barr M Jr, Cohen MM Jr. ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. *Teratology* 1991;44:485-95. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1399. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;41. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hanssens M, Keirse MJ, et al. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:128-35. • Mehta N, Modi N. ACE inhibitors in pregnancy. *Lancet* 1989;2:96. • Piper JM, Ray WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol* 1992;80:429-32.

Fármaco	RESERPINA					
Grupo farmacológico	Antihipertensivo					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un alcaloide de la rauwolfia; no se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada pero cruza la placenta humana.

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

No se informó que la administración a la mujer embarazada se asocie con efectos teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados. Por otra parte, el aumento de la incidencia de neoplasias mamarias observadas en el animal de experimentación expuesto a (fibroadenoma de mama en ratones hembras), puede estar relacionado con el efecto activador sobre la prolactina. Se desconoce hasta qué punto este hecho indica un riesgo en el ser humano, aunque algunos estudios epidemiológicos sugieren una asociación entre el tratamiento con reserpina y el cáncer de mama.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 15 fueron expuestos durante el 1º trimestre; no se observaron malformaciones congénitas en los nacidos de 1 esperada. Estos datos no sugieren asociación entre la exposición durante el 1º trimestre de la gestación y las anomalías fetales.

Entre las 50.282 gestaciones incluidas en el Estudio

Colaborativo Perinatal, en 48 hubo exposición durante el 1º trimestre de la gestación, y 4 (8,1%) recién nacidos presentaron malformaciones fetales; aunque esta incidencia es mayor de la esperada, no se observó relación con una malformación específica.

La administración a la madre cerca del término de la gestación se puede asociar con dificultad respiratoria neonatal secundaria a la congestión nasal, letargia y anorexia en el recién nacido.

La posibilidad de aumento en el riesgo de cáncer de mama en pacientes tratadas con el fármaco fue ampliamente estudiada; sin embargo una conclusión firme no existe. Algunas observaciones epidemiológicas sugieren un pequeño aumento del riesgo (menos de dos veces en todos los estudios excepto en uno), pero otros estudios con un diseño experimental similar no confirman estos hallazgos.

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.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. *Drug Information* 1993. Monographs for Rauwolfia alkaloids. Section 24:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1085. • Budnick S, Leikin S, Hoeck LE. Effect in the newborn infant to reserpine administration ante partum. *Am*

J Dis Child 1955;90:286-9. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1406-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;32. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;376. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;247.

Fármaco		SIMVASTATINA			
Grupo farmacológico		Hipolipemiente			
FDA			CERP (*)		
1º trim X	2º trim X	3º trim X	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

No hay evidencias sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o efectos no teratogénos. La lovastatina, otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa sí los tiene.

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

Los registros de farmacovigilancia detectaron 134 casos de exposición involuntaria al fármaco durante el embarazo que se conocen el resultado perinatal, en 9 notificaron malformaciones congénitas, aunque fueron variadas y sin relación alguna, con una incidencia no superior a la esperada en la población general.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumen-

to de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

El colesterol y otros productos de la vía de síntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal, incluyendo la síntesis de esteroides y la formación de las membranas celulares. Ante la capacidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, de reducir la síntesis de colesterol, el fármaco puede ser peligroso para el feto. Por esta razón está contraindicada en la mujer embarazada.

La mujer en edad reproductiva que está siendo tratada con el fármaco debe utilizar un método contraceptivo eficaz. Si planifica un embarazo debe interrumpir el tratamiento antes de la concepción.

Si se utiliza inadvertidamente durante el embarazo, o la paciente inicia la gestación cuando está siendo tratada con el fármaco, se debe interrumpir la administración y debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1469-71. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;48. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Manson JM, Freyssinges C, et al. Postmarketing surveillance of lovastatin and simvastatin exposure during pregnancy. Reprod Toxicol 1996;10:439-46. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1265.

Fármaco		SOTALOL, hidrocloruro de			
Grupo farmacológico		Antiarrítmico			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim D	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un bloqueante β -adrenérgico no selectivo. El aclaramiento sistémico en 6 mujeres sanas luego de una dosis por vía intravenosa fue significativamente mayor durante el embarazo que durante el puerperio, y la semivida de eliminación media fue más breve, de 6,6 vs 9,3 horas, aunque ésta última diferencia no fue significativa.

Por otra parte, el aclaramiento tras la administración por vía oral también fue mayor durante el embarazo que en el periodo puerperal, pero las semividas de eliminación, de 10,9 vs 10,3 y la biodisponibilidad media fueron similares. Los autores sostienen que probablemente los cambios se debieron a alteraciones de la función renal en el periodo prenatal.

Cruza la placenta humana fácilmente y por completo; tras la administración de 200-800 mg/día a la gestante a término, se asoció con un nivel en plasma materno de $1,8 \pm 0,3 \mu\text{g/ml}$, similar a lo observado en sangre del cordón umbilical $1,7 \pm 0,3 \mu\text{g/ml}$; los niveles en líquido amniótico fueron de $7,0 \pm 2,7 \mu\text{g/ml}$. Otros investigadores informaron que el fármaco se acumula en el líquido amniótico pero no en el feto humano.

La administración a ratas a dosis 9 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) y a conejos a dosis 7 veces superiores a la DMRHSC durante el periodo de organogénesis, no demostró efectos teratogénicos. Sin embargo, en ratas a dosis 18 veces superiores a la DMRHSC pero no a 2,5 veces, demostró aumento de las reabsorciones embrionarias.

De igual manera la administración a conejos a 16 veces superiores la DMRHSC demostró un ligero au-

mento de muertes fetales intrauterinas, pero estos hechos no fueron reportados cuando fueron de 8 veces superiores la DMRHSC.

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

No se dispone de información sobre si tiene efectos adversos no teratogénicos sobre el feto humano. La experiencia clínica con el uso durante el embarazo es muy limitada. Se informó su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial en 12 gestantes sin que demuestren efectos fetales adversos atribuibles al fármaco, salvo bradicardia fetal en 5 de 6 fetos que fueron monitorizados.

Se informó además de la utilización de 480 mg/día del fármaco junto con digoxina en el tratamiento de un feto hidrópico con taquicardia supraventricular a partir de la semana 31. Tras 12 días de tratamiento, sin mejoría, se cambió el sotalol por amiodarona, normalizándose la frecuencia cardíaca fetal y desapareciendo el edema fetal, obteniéndose un feto normal al término del embarazo.

Otros autores informaron que la utilización de los bloqueantes β -adrenérgicos durante el embarazo se asoció con parto pretérmino, cambios en la frecuencia cardíaca fetal, crecimiento intrauterino retardado, depresión neonatal, bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

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. Los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- Arnoux P, Llurens M, Djiane P, et al. Amiodarone and digoxine for refractory fetal tachycardia. *Am J Cardiol* 1987;59:166-7.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1474-7.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988;115:147-52.
- O'Hare MF, Leahey WJ, et al. Pharmacokinetics of sotalol during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:521-4.
- O'Hare MF, Murnaghan GA, Russell CJ, et al. Sotalol as a hypotensive agent in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:814-20.
- Oudijk MA, Ruskamp JM, Ververs FF, et al. Treatment of fetal tachycardia with sotalol: transplacental pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:765-70.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1268.
- Wagner X, Jouglaud J, Moulin M, et al. Coadministration of flecainide acetate and sotalol during pregnancy: lack of teratogenic effects, passage across the placenta, and excretion in human breast milk. *Am Heart J* 1990;119:700-2.

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un agonista de los receptores de la angiotensina II. No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, sin embargo por el bajo peso molecular cabría esperar que lo haga, además se demostró que cruza la placenta en la rata.

La administración por vía oral a ratas a dosis 6,3 veces superiores a la máxima recomendada en el humano en base a la superficie corporal (DMRHSC) y en conejos a 6,4 veces superiores a la DMRHSC no produce efectos teratogénicos. Sin embargo, la administración a ratas por vía oral a 1,9 veces superiores a la DMRHSC al final de la gestación o durante la lactancia, se asoció con bajo peso al nacer, retraso en la maduración y disminución de la ganancia de peso.

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

Sin embargo, como el fármaco es un agonista de los

receptores de la angiotensina II, este grupo de antihipertensivos administrados durante el 2º o 3º trimestre de la gestación podrían causar toxicidad fetal y neonatal, como anuria, oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino o prematuridad.

Recomendaciones

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

No se recomienda la utilización durante el embarazo 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.

No debe utilizarse en la mujer embarazada durante el 2º o 3º trimestre, 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 este periodo de tiempo, 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;1531-2. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;42.

Fármaco		TETRANITRATO DE ERITRITOLO			
Grupo farmacológico		Vasodilatador			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

No hay datos disponibles sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos ni otros efectos adversos sobre el feto (ver nitroglicerina).

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.

La experiencia con la utilización de los nitritos y nitratos orgánicos durante el embarazo es muy pequeña, ya que la enfermedad en que están indicados, la angina de pecho, es poco frecuente en las mujeres en edad reproductiva.

En la mujer embarazada con este diagnóstico se debe iniciar el tratamiento con reposo en cama; la administración de los nitratos se recomienda sólo en la crisis aguda y utilizando la dosis mínima eficaz.

Bibliografía

- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	TETRANITRATO DE PENTAERITROL				
Grupo farmacológico	Vasodilatador				
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

No hay datos disponibles sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos sobre el feto (ver nitroglicerina).

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.

La experiencia con la utilización de los nitritos y nitratos orgánicos durante el embarazo es muy pequeña, ya que la enfermedad en que están indicados, la angina de pecho, es poco frecuente en las mujeres en edad reproductiva.

En la mujer embarazada con este diagnóstico se debe iniciar el tratamiento con reposo en cama; la administración de los nitratos se recomienda sólo en la crisis aguda y utilizando la dosis mínima eficaz.

Bibliografía

- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	TIMOLOL, maleato de				
Grupo farmacológico	Simpaticolítico, antihipertensivo, antiglaucomatoso				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim D	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un bloqueante β -adrenérgico no selectivo. No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; un estudio de perfusión placentaria "in vitro" demostró que cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis 50 veces superiores que la máxima recomendada en el ser humano (DMRH) no se asoció con efectos teratogénos, pero se relacionó con osificación fetal retrasada en las ratas, este hecho no tiene repercusión sobre el desarrollo postnatal.

Por otra parte, en la administración a ratones a 1.000 veces superiores a la DMRH, tóxica para la madre, se observó aumento en el número de reabsorciones fetales. Este hecho también fue observado en cone-

jos a dosis 100 veces superiores a la DMRH, sin que existiese toxicidad materna.

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

No se dispone de información sobre si el fármaco tiene efectos adversos no teratogénos sobre el feto humano y la experiencia se limita a casos aislados.

La utilización de los bloqueantes β -adrenérgicos durante el embarazo se puede asociar con crecimiento intrauterino retardado, cambios en la frecuencia cardíaca fetal (FCF), parto pretérmino, depresión neonatal y síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico en el neonato con bradicardia, hipotensión arterial, hipoperfusión periférica con oliguria e hipoglucemia.

Se describió el caso de una mujer de 37 años en la

que se consta a la semana 21 de gestación bradicardia transitoria (74 latidos/minuto), sin evidenciar anomalías estructurales ni hidrops fetal. Como antecedente la madre manifestó la exposición al fármaco en gotas al 0,5%, una en cada ojo diariamente por glaucoma durante 3 años. Como no existían otras causas que podrían justificar la bradicardia, se redujo el fármaco a 0,25% diariamente en cada ojo hasta la semana 25. A los 3 días se constató una FCF de 96 latidos/minuto y a la semana de 120 latidos/minuto. Posteriormente con autorización del oftalmólogo se suspendió la medicación a la semana 30 y se constató 3 días después una FCF alrededor de 130 latidos/minuto. Nació una niña de término 3.025 gr con puntuación de Apgar de 8 - 10 al minuto y los 5 minutos de vida respectivamente. Posterior al nacimiento presentó arritmias cardíacas diagnosticada como taquicardia ventricular izquierda (200 latidos/minuto) con extrasístole atrial por lo que requiere digitalización. Al cabo de 2 meses el recién nacido se encontraba en buenas condiciones de vida.

Los bloqueantes β -adrenérgicos tras su aplicación ocular tópica pueden ser absorbidos sistémicamente. Las mismas reacciones adversas observadas tras la administración sistémica se pueden evidenciar luego de la aplicación tópica.

Una mujer con glaucoma fue tratada con timolol tópico a lo largo de la gestación (2 gotas de la solución al 0,5% en cada ojo), junto con pilocarpina y acetazolamida oral. El neonato desarrolló hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, hipomagnesemia y acidosis metabólica, que se resolvieron tras el tratamiento adecuado; estos efectos fueron atribuidos a la acción de la acetazolamida. En el seguimiento posterior del

recién nacido, a los 8 meses de edad presentó hipertensión ocular moderada en

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación, sobre el feto o sobre el neonato. Los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Si es necesario utilizar el fármaco durante el embarazo se recomienda evitar el 1º trimestre de la gestación, administrar la dosis mínima eficaz, interrumpir el tratamiento cuando sea posible y sobre todo 2 a 3 días antes del parto con el objeto de limitar los efectos de los β -bloqueantes sobre la contractibilidad uterina y prevenir el posible bloqueo β -adrenérgico neonatal. Si se utiliza cerca del término de la gestación, vigilar la aparición en el recién nacido de síntomas y signos de bloqueo β -adrenérgico durante las primeras 24-48 horas de vida.

No se recomienda su utilización a largo plazo y sólo se ha propuesto para tratamientos de corta duración, ya que la actividad simpaticomimética intrínseca ocasiona vasodilatación periférica y puede mejorar el flujo útero-placentario.

Por otra parte, se recomienda utilizar los fármacos bloqueadores β -I-selectivos, con actividad simpaticomimética intrínseca o acción α -bloqueante, ya que es menos probable que interfieran con la vasodilatación periférica y la relajación uterina mediada por los receptores β -2.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1584-6.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;38,162.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988;115:147-52.
- Merlob P, Litwin A, Mor N. Possible association between acetazolamide administration during pregnancy and metabolic disorders in the newborn. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990;35:85-8.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;263.
- Schneider H, Proegler M. Placental transfer of B-adrenergic antagonists studied in an in vitro perfusion system of human placental tissue. Am J Obstet Gynecol 1988;159:42-7.
- Wagenvoort AM, van Vugt JM, et al. Topical timolol therapy in pregnancy: is it safe for the fetus? Teratology 1998;58:258-62.

Fármaco		TOCAINIDA			
Grupo farmacológico		Antiarrítmico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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. En el animal de experimentación como el ratón, tanto el fármaco como sus metabolitos cruzan la placenta.

La administración a ratas y conejos a dosis 4 y 12 veces superiores a la recomendada en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratogénos. Sin embargo, en las primeras a 8-12 veces superiores (tóxicas para la madre), causó aumento en la incidencia de abortos, muertes fetales, retraso en el parto y aumento de la mortalidad de las crías durante la primera semana de vida.

No se dispone de información sobre si la adminis-

tración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o 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.

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. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1589-90. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		TOLAZOLINA, hidrocloreuro de					
Grupo farmacológico		Vasodilatador					
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.

No hay evidencias sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o efectos adversos fetales.

La información sobre la utilización en el embarazo humano es muy limitada como para obtener la con-

clusión de que el fármaco tiene efectos teratogénos o bien otros efectos fetales adversos; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Ante la ausencia de información sobre el uso del fármaco en la mujer embarazada, sólo se debe utilizar 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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1591-2. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	TRIAMTERENO				
Grupo farmacológico	Diurético				
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	B1	B1	B1
En la hipertensión arterial del embarazo: D					

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

En condiciones normales, el potasio es secretado por los túbulos colectores renales bajo el control de la aldosterona y en relación con la cantidad de sodio que aparece en la luz tubular a este nivel. Los niveles de aldosterona aumentan cuando existe una pérdida neta de sodio o disminuye el volumen de sangre circulante. La mayoría de los diuréticos aumentan la excreción de potasio, ya que ofrecen más sodio a los túbulos colectores y aumentan los niveles de aldosterona circulantes. Los diuréticos ahorradores de potasio disminuyen la reabsorción de sodio en esta parte de los túbulos y en consecuencia reducen la excreción de potasio.

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, además se demostró que la cruza en ovejas gestantes.

La administración a ratas a dosis 6 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos. El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó que la administración a la mujer embarazada se asocie con defectos congénitos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 318 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 15 (4,7%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 13 esperadas, entre ellos 3 malformaciones cardiovasculares de 3 esperadas y 1 polidactilia de 1 esperada. No se reportaron malformaciones en otras 4 categorías como labio leporino, espina bífida, defectos de reducción de miembros o bien hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 5 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 271 en cualquier etapa de la gestación. No se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a

este grupo de fármacos.

Los efectos de los antagonistas del ácido fólico (AAF), cuando son expuestos durante 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, triantereno y trimetoprima, en tanto que el grupo II, aquellos fármacos que afectaban a otras enzimas en el metabolismo de los folatos, alteran la absorción o aumentan 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 tampoco 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 (IC 95% 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 intentó 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.

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 desa-

rollo 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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1621-2. • Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;36. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;372. • 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. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;273.

Fármaco	TRICLORMETIAZIDA					
Grupo farmacológico	Diurético tiazídico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	B3	B3	B3	
En la hipertensión arterial durante el embarazo: D						

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En general las tiazidas lo hacen y se identifican en sangre del cordón umbilical.

No se informó que la administración de tiazidas a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas.

Sin embargo, se comunicó que la administración de tiazidas durante el embarazo puede causar hiperglucemia, agravar la diabetes mellitus o desencadenar el estado diabético en pacientes prediabéticas; aumentar los niveles de creatinina y ácido úrico en el líquido

amniótico, o bien causar la aparición de trombocitopenia, anemia hemolítica e ictericia en el neonato (ver clorotiazida).

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1624. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;274.

Fármaco	TRIMETAFÁN , <i>cansilato de</i>					
Grupo farmacológico	Antihipertensivo					
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; los bloqueantes ganglionares cruzan la placenta humana.

No hay datos disponibles que demuestren si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratogénicos sobre el feto humano; no existen estudios adecuados.

La administración durante el embarazo se asoció con efectos secundarios del bloqueo ganglionar, como hipotensión ortostática, íleo intestinal, retención urinaria y visión borrosa.

La hipotensión materna puede ser peligrosa para el feto al disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario.

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Trimethapan camsylate. Section 24:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;1092-3.
- Assali NS. Hemodynamic effects of hypotensive drugs used in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1954;9:776-94.
- Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1631.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;277.

Fármaco	TROXERUTINA					
Sinónimos	Hidroxietilrutósido, trihidroxietilrutina					
Grupo farmacológico	Flebotrófico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1825.

Fármaco	UREA					
Sinónimos	Carbamida					
Grupo farmacológico	Diurético osmótico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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 se conoce si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos o efectos fetales adversos.

No se dispone de información sobre si la administración por vía intravenosa, oral o tópica a la mujer embarazada tiene efectos adversos sobre el feto o sobre el curso de la gestación.

Se reportaron dos informes de uso intraamniótico para la inducción al aborto en los que se produjo coagulopatías.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1644. • Burkman RT, Bell WR, et al. Coagulopathy with midtrimester induced abortion: association with hyperosmolar urea administration. Am J Obstet Gynecol 1977;127:533-6. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Grundy MF, Craven ER. Consumption coagulopathy after intra-amniotic urea. Br Med J 1976;2:677-8. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1324.

Recomendaciones

La seguridad del uso fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en animales y aquellos realizados en mujeres son escasos, 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	VALSARTÁN					
Grupo farmacológico	Antihipertensivo					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas a dosis 18 veces a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC), a ratones a 9 veces

la DMRHSC y a conejos a 0,5 veces la DMRHSC, no demostró efectos teratogénicos.

La experiencia con el uso durante el embarazo es muy escasa limitándose a casos aislados; no existen estudios adecuados.

Una mujer de 40 años con hipertensión arterial y diabetes mellitus, ambos bien controlados, recibió

80 mg/día del fármaco y 75 mg/día de atenolol hasta la semana 24, en que se observó por ecografía anhidramnios, atribuidos al fármaco, pero con buen crecimiento fetal al momento del estudio, por lo que se decide suspender el valsartan y continuar con atenolol. A las 2 semanas se constata que los niveles de líquido amniótico se recuperaron. Tanto la hipertensión como la diabetes se mantuvieron estables, pero a la semana 31 se constata la muerte fetal. La autopsia reveló pulmones hipoplásicos, riñón con mayor peso a lo esperado para la edad gestacional pero sin otras anomalías. Se constató también una placenta muy pequeña que fue atribuida al atenolol. Los autores sugirieron que la muerte se produjo por insuficiencia placentaria debido a la combinación de los fármacos.

Se reportaron 3 casos de exposición al fármaco en gestantes con hipertensión arterial que al momento de la concepción fueron expuestos a 80 mg/día del fármaco hasta la semana 7, 10 y 18 respectivamente en que fueron interrumpidos. No se evidenciaron malformaciones congénitas ni alteraciones renales en los recién nacidos. En uno de ellos se constató restricción del crecimiento intrauterino atribuido a la patología materna. Otros casos clínicos informaron de 3 gestaciones ex-

puestas al fármaco, en todas se produjo anhidramnios, en 2 con alteraciones faciales y de los miembros así como hipoplasia de los huesos de la calota craneal y riñones aumentados, pero ninguno hipoplasia pulmonar. En todos los casos el líquido amniótico se recuperó al suspender el fármaco.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida cuando se utiliza en el 1º trimestre de la gestación; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos, por lo que sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Se sospecha que puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato cuando se utiliza durante el 2º o 3º trimestre del embarazo.

La exposición fetal en estas etapas de la gestación se asocia con complicaciones fetales y/o neonatales, incluyendo la muerte.

Bibliografía

- Berkane N, Carlier P, Verstraete L, et al. Fetal toxicity of valsartan and possible reversible adverse side effects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004;70:547-9.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1699-700.
- Briggs GG, Nageotte MP. Fetal outcome with the combined use of valsartan and atenolol. Ann Pharmacother 2001;35:859-61.
- Chung NA, Lip GY, et al. Angiotensin-II-receptor inhibitors in pregnancy. Lancet 2001;357:1620-1.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;42.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Martinovic J, Benachi A, Laurent N, et al. Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists. Lancet 2001;358:241-2.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1210.

Fármaco		VERAPAMILO			
Grupo farmacológico		Bloqueante de los canales del calcio			
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, cruza la placenta humana, y cuando se administró a las dosis habituales, los niveles en sangre fetal fueron un 10-20% de los observados en sangre materna.

La administración a conejos a dosis 1,5 veces superiores por vía oral en el ser humano (DOH) y a ratas a 6 veces superior a la DOH, no tiene efectos tera-

tógenos. Sin embargo, en las últimas tiene efectos embriocidas y causó crecimiento intrauterino retardado, probablemente como consecuencia de los efectos adversos en la madre que se traducen por ausencia del aumento de peso; con las dosis utilizadas produjo hipotensión materna.

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

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 76 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 1 (1,3%) se constataron anomalías congénitas mayores de 3 esperadas, correspondiente a una malformación cardiovascular. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías fetales.

Un estudio multicéntrico de cohortes analizó 78 mujeres (3 gemelos) que recibieron durante el 1º trimestre bloqueantes de los canales de calcio, entre ellos el fármaco en el 41% de los casos. Al compararlos con los controles no se evidenció aumento del riesgo de malformaciones congénitas.

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

Tras la administración intravenosa rápida se puede observar un brusco descenso de la tensión arterial sistólica y diastólica, que puede causar un descenso del flujo sanguíneo útero-placentario e hipoxia fetal. Por otra parte, existen informes aislados que describen que puede causar bradicardia fetal intensa, anomalías de la función ventricular y muerte fetal.

El fármaco se utilizó en el tratamiento de las arritmias cardíacas maternas, aunque la experiencia es muy limitada.

Aunque puede relajar el miometrio "in vitro", sus efectos sobre el corazón, como inhibición de la conducción aurículo-ventricular, limitan la dosis tolerable y se demostró que no es eficaz en la amenaza de parto pretérmino.

Se reportaron diversos casos que utilizaron el fármaco en el tratamiento de las arritmias fetales, en general combinado con digoxina, con resultados en su mayoría favorables.

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. El fármaco sólo debe utilizar cuando los beneficios justifiquen los posibles riesgos fetales.

No se recomienda la utilización en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, ya que ocasiona cambios cardiovasculares importantes con efectos importantes sobre la conducción aurículo-ventricular.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1708-10.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;40.
- Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Ferguson JE II, Siukola LV, Albright GA. The use of verapamil for paroxysmal supraventricular tachycardia during epidural anesthesia for cesarean section. *Am J Perinatol* 1988;5:128-30.
- Ito S, Magee L, Smallhorn J. *Farmacoterapia de las arritmias fetales*. Clin Perinatol (ed esp) 1993;3:549-77.
- Klein V, Repke JT. Supraventricular tachycardia in pregnancy: cardioversion with verapamil. *Obstet Gynecol* 1984;63:16S-8S.
- Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:823-8.
- Maxell DJ, Crawford DC, Curry PVM, et al. Obstetric importance, diagnosis, and management of fetal tachycardias. *Br Med J* 1988;297:107-10.
- Owen J, Colvin EV, Davis RO. Fetal death after successful conversion of fetal supraventricular tachycardia with digoxin and verapamil. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1169-70.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;283.
- Rey E, Duperron L, Gauthier R, et al. Transplacental treatment of tachycardia-induced fetal heart failure with verapamil and amiodarone: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:311-2.
- Rotmensch HH, Rotmensch S, Elkayam U. Management of cardiac arrhythmias during pregnancy: current concepts. *Drugs* 1987;33:623-33.
- Strigl R, Pfeiffer U, Erhardt W, et al. Does the administration of the calcium-antagonist verapamil in tocolysis with beta-sympathomimetics still make sense? *J Perinat Med* 1981;9:235-47.
- Weiner CP, Thompson MI. Direct treatment of fetal supraventricular tachycardia after failed transplacental therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:570-3.

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

No existen estudios adecuados en el ser humano.

Recomendaciones

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

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

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

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografía

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

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

Otro estudio evaluó el uso en 33 centros entre 1979

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

que en la población en general.

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

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

Recomendaciones

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

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

Sin embargo, estos efectos no se han observado en

Recomendaciones

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

las investigaciones en el ser humano.

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

No se informó que la administración 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, 37 fueron expuestos durante el 1° trimestre; 1 (2,7%) recién nacido presentó malformación congénita de de 2 esperados que correspondió a malformación cardiovascular de 0,4 esperada. No observaron anomalías en otras 5 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. El número de observaciones es muy pequeño como para sacar cualquier conclusión.

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

efectos adversos fetales no teratogénicos; no existen estudios adecuados.

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

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

La administración de sulfonilureas a la madre en

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

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

ayuno o por insuficiencia adrenal.

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

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

La administración de insulina a la mujer embarazada

no se asocia con efectos teratogénos sobre el feto humano.

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

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

Bibliografía

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

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

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

Recomendaciones

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

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

No se realizaron estudios controlados en mujeres embarazadas.

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

Recomendaciones

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

maciones congénitas en la descendencia de mujeres diabéticas correctamente controladas.

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

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

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

Recomendaciones

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han mostrado un efecto 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 adversos, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

ser observados muy especialmente buscando signos de insuficiencia adrenal.

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

Recomendaciones

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

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

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

en el organismo).

Recomendaciones

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

tóxicos.

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

Recomendaciones

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ambos fármacos fue similar.

Recomendaciones

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

estudios adecuados.

Recomendaciones

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

Bibliografía

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

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

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

Bibliografía

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

Recomendaciones

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

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

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

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

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

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

Bibliografía

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

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

Bibliografía

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

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

reproductivos.

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

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

Bibliografía

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

Fármaco	ALUMINIO, <i>hidróxido de</i>					
Sinónimos	Algeldrato					
Grupo farmacológico	Antiácidos					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano reportó signos maternos de déficit del desarrollo neuronal cuando está administrado con ácido cítrico o láctico. Sin embargo en humanos no hay evidencia de toxicidad ma-

terna así como efectos embriotóxicos o fetotóxicos.

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 del fármaco durante el embarazo, salvo cuando sea claramente neces-

rio, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Su uso debería estar restringido al 2º y 3º trimestre evitando altas dosis.

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;9. • Domingo JL. Reproductive and developmental toxicity of aluminum: a review. Neurotoxicology Teratol 1995;17:515-21. • Lindow SW, Regnell P, et al. An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy. Int J Clin Pract 2003;57:175-9. • Mandel KG, Daggy BP, et al. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:669-90. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;11.

Fármaco		BISACODILO			
Grupo farmacológico		Laxante			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	s/d	s/d	s/d
Uso prolongado: 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. Sin embargo por la escasa absorción sea por vía oral o rectal harían que las concentraciones plasmáticas sean ínfimas.

No se informó 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

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

Bibliografía

• Baron TH et al. Gastrointestinal motility disorders during pregnancy. Ann Intern Med 1993;118:366-75. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;15. • Gattuso JM, Kamm MA. Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhoea. Drug Saf 1994;10:47-65.

Fármaco		BISMUTO, compuestos de			
Grupo farmacológico		Antidiarreico, protector gástrico			
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

El salicilato de bismuto se hidroliza en el tracto gastrointestinal en bismuto y salicilato sódico. Los compuestos inorgánicos de bismuto son relativamente insolubles en agua y no se absorben, aunque sí lo hace el salicilato.

No se dispone de información sobre si la administración de salicilato de bismuto al animal de experimen-

tación tiene efectos teratogénicos o efectos fetales adversos no teratogénicos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 15 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; los datos son muy escasos como para poder sacar cualquier conclusión. Se incluyeron además 144 casos de exposición en algún momento del embarazo, hallando 5 casos de hernias inguinales pero no se ha podido determi-

nar una relación de causalidad.

No se informó que la exposición al salicilato de bismuto se asocie con efectos teratogénos ni con otros efectos adversos en el ser humano.

Las sales inorgánicas de bismuto formadas en el tracto digestivo, parecen no estar asociadas con riesgos fetales cuando se utilizan a dosis terapéuticas, aunque los datos son muy escasos.

Como el salicilato se absorbe rápidamente se sugiere revisar la literatura correspondiente al ácido acetilsalicílico para su uso durante el embarazo.

Bibliografía

• Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;163-5. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Feldman S, Chen SL, Pickering LK, et al. Salicylate absorption from a bismuth subsalicylate preparation. Clin Pharmacol Ther 1981;29:788-92. • Friedman JM, Little BB, Brent RL, et al. Potential human teratogenicity of frequently prescribed drugs. Obstet Gynecol 1990;75:594-9. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:297. • Pickering LK, Feldman S, et al. Absorption of salicylate and bismuth from a bismuth subsalicylate-containing compound (PEPTO-Bismol). J Pediatr 1981;99:654-6.

Fármaco		BROMOPRIDA			
Grupo farmacológico		Antiemético, proquinético.			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

No se dispone de información 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 embara-

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en animales y los realizados en mujeres son escasos, 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.

No se ha informado que la administración de bismuto a la madre se asocie con efectos adversos fetales.

zo 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

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1341.

Fármaco		BUCLIZINA, hidrocloreuro de			
Grupo farmacológico		Antihistamínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos sin embargo, la información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o bien otros efectos adversos es muy limitada; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 44 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a este fármaco. Además evaluaron 62

exposiciones en cualquier momento de la gestación, sugiriendo una posible asociación debido a 3 niños con malformaciones, pero estos datos necesitan ser confirmados con un mayor número de exposiciones.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos teratogénos 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

• AHFS Drug Information 93. Monographs for buclizine hydrochloride. American Society of Hospital Pharmacists. Bethesda. 1993;1818-9. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;181. • 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;323-4. • King CT, Howell J. Teratogenic effect of buclizine and hydroxyzine in the rat and chlorcyclizine in the mouse. Am J Obstet Gynecol 1966;95:109-11.

Fármaco	CÁSCARA SAGRADA					
Sinónimos	Cascacra, rhamnus prusiana					
Grupo farmacológico	Laxante					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas (no se consignaron dosis) aumentaría la incidencia de carcinoma de la glándula de Zymbal; este hecho se debería aparentemente al contenido de emodina (sustancia presente, en el fármaco).

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 53 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre, no hallaron asociación entre el fármaco y los defectos congénitos. Cuando se analizó la exposición en algún momento de la gestación, incluyeron 188 mujeres, resultando un ligero incremento en el riesgo relativo de tumores benignos, pero estos datos necesitan ser confirmados con un mayor número de exposiciones.

Los derivados antraquinónicos tienen un efecto oxidotóxico (produce la contracción del músculo uterino), de ahí que el tratamiento con el fármaco para corre-

gir el estreñimiento, situación relativamente habitual durante el embarazo, está contraindicado.

Puede causar cambios en la coloración de la orina, alteraciones metabólicas, hipocalcemia y colon cártico (débil, dilatado y con problemas en sus funciones propulsivas).

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.

Por su naturaleza laxante purgante y debido a la irritación que provoca en la mucosa intestinal, el tratamiento se ha de hacer exclusivamente durante un

periodo corto de tiempo, no conviene prolongar el tratamiento más de 8-10 días y se recomienda que

siempre se haga bajo control médico.

Bibliografía

• Bauer H. Treatment of constipation with Laxariston in gynecological practice Ther Ggw 1977; 116:2305-12. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;239-40. • Heimonen OP, Slone D, Shapiro S. birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977. • National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of EMODIN (CAS NO. 518-82-1) Feed Studies in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. Natl Toxicol Program Tech Rep Ser 2001;493:1-278. • Valadez R, Rodríguez A, et al. Effect of toxins 544 and 514 from Karwinskia Humboldtiana plant upon fetal development of the mouse. Toxicol 1993;31:1329-32.

Fármaco	CHENODIOL					
Sinónimos	Acido quenodeoxicólico					
Grupo farmacológico	Forma sintética de la vitamina B ₁₂					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
X	X	X	D	D	D	
Mayor a las dosis dietéticas recomendadas: C			Mayor a las dosis dietéticas recomendadas: C			

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; parece cruzar la placenta en el animal de experimentación.

La administración a ratas, conejos, mono reshus o mandriles no demostró efectos teratogénicos. Sin embargo en el mono reshus, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, se asoció con efectos no teratogénicos como hemorragia intersticial renal y necrosis hemorrágica suprarrenal. Además observaron efectos hepatotóxicos a dosis similares a las utilizadas en el ser humano en numerosas especies animales. La gravedad de este efecto depende de la especie animal y está relacionado con la dosis.

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos teratogénos o de otro tipo, sobre el feto.

Recomendaciones

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

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

Aunque no existe información sobre el uso clínico del chenodiol en la mujer embarazada, los estudios en el animal de experimentación indican que los riesgos del fármaco durante el embarazo superan a cualquier posible beneficio.

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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;275-6. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;14. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heywood R, Palmer AK, et al. Pathological changes in fetal rhesus monkey induced by oral chenodeoxycholic acid. Lancet 1973;2:1021. • McSherry CK, Morrissey KP, Swarm, et al. Chenodeoxycholic acid induced liver injury in pregnant and neonatal baboons. Ann Surg 1976;184:490-9. • Sprinkle DJ, Hassan AS, Subbiah MTR. Effect of chenodeoxycholic acid feeding during gestation in the rat on bile acid metabolism and liver morphology. Proc Soc Exp Biol Med 1984;175:386-97. • Takahashi H, Miyashita T, Tozuka K. Effects of chenodeoxycholic acid, administered in the organogenetic period, on the pre-and post-natal development of rat's and mouse's offspring. Pharmacometrics 1978;15:1047-55.

Fármaco		CICLIZINA			
Grupo farmacológico		Antihistamínico, antiemético			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos, en tanto que los estudios disponibles sugieren que no tiene efectos teratogénos en el ser humano.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 5.401 casos de exposición a antihistamínicos y 15 a la ciclizina durante el 1º trimestre de la gestación; aunque el número de observaciones es pequeño, los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a este grupo de fármacos.

Un estudio prospectivo de 11.481 embarazos que incluyó 111 exposiciones durante el 1º trimestre de la gestación, no observaron un aumento de la incidencia de malformaciones congénitas ni de mortalidad perineal.

El "Food and Drug Administration's OTC Laxative Panel" determinó que el fármaco no es teratogénico.

Otros investigadores analizaron la asociación entre

antihistamínicos y malformaciones congénitas como el labio leporino y/o paladar hendido, concluyendo que no hay relación entre ambos durante su uso en el embarazo.

La información si la administración del fármaco a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos es muy limitada.

Recomendaciones

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

Los escasos 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.

Bibliografía

- AHFS Drug Information 93. Monographs for cyclizine hydrochloride. American Society of Hospital Pharmacists. Bethesda. 1993;1819-20.
- Anonymous. Meclizine; cyclizine not teratogenic. Pink Sheets. FDC Rep 1974;T&G-2.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;395-6.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;159.
- 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;323.
- Milkovich L, Van den Berg BJ. An evaluation of the teratogenicity of certain antinauseant drugs. Am J Obstet Gynecol 1976;125:244-8.
- Saxen I. Cleft palate and maternal diphenhydramine intake. Lancet 1974;1:407-8.

Fármaco		CIMETIDINA			
Grupo farmacológico		Antihistamínico, inhibidor de la secreción gástrica			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Cruza la placenta humana, sin que el fármaco sea

metabolizado por ella. A las 1,5 - 2 horas de administrado a la madre la relación de los niveles séricos

feto/madre son 0,84.

La administración a varias especies de animales de experimentación a 40 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos, pero se describieron efectos antian-drogénicos.

Un grupo de investigadores observó en ratas expuestas al fármaco descenso del peso del testículo, de la glándula prostática y de la vesícula seminal a 55 y 110 días de vida comparándolo con otras no expuestas. Además disminución de los niveles de testosterona, ausencia de motivación sexual y menor rendimiento sexual pero niveles normales de la hormona luteinizante.

Estos efectos estuvieron presentes hasta 35 días después de suprimir la administración del fármaco, indicando que pudo haber modificado la actividad o la respuesta del receptor androgénico a nivel tanto central como en el órgano diana. En contraste otros estudios, utilizando un modelo experimental similar, no hallaron estas observaciones.

Por lo tanto, los informes sobre si la exposición del fármaco al animal de experimentación tienen efectos antiandrogénicos son conflictivos.

No se informó que la exposición al feto humano tenga efectos teratogénos.

Se describió el caso de 3 gestantes de 12, 16 y 31 semanas respectivamente con diagnóstico de hemorragia digestiva alta secundaria a úlcera péptica expuestas al fármaco en varios periodos de tiempo. Recibieron tratamiento junto a otros fármacos; ninguno de los recién nacidos presentó malformaciones congénitas ni alteraciones metabólicas.

Un informe describió la aparición de alteraciones de la función hepática en un nacido expuesto a la cimetidina al término de la gestación, sin embargo otros informes no confirmaron toxicidad alguna.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 460 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 20 (4,3%) observaron malformaciones mayores al nacer de 20 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 8/5 malformaciones cardiovasculares, 0/1 labio leporino, 0/0 espina bífida, 1/1 polidactilia, 1/1 hipospadias y 0/1 defectos de reducción de miembros. Estos datos no apoyan

la asociación entre exposición al fármaco y las anomalías fetales.

Un estudio prospectivo de cohorte comparó 178 mujeres expuestas a antagonista de los receptores H_2 de la histamina (142 en el 1º trimestre), entre ellas 71% a ranitidina, 16% a cimetidina, 8% a famotidina y 5% a nizatidina; por otra parte incluyeron 178 mujeres no expuestas a fármacos teratogénicos o fetotóxicos quienes formaron parte del grupo control. Reportaron 3 (2,1%) recién nacidos con malformaciones (comunicación interventricular, comunicación interauricular y tetralogía de Fallot); además 5 (3,0%) recién nacidos con malformaciones expuestos en cualquier etapa de la gestación. Al compararlos con los controles, 3,5% de malformaciones en los expuestos en el 1º trimestre y 3,1% en los expuestos en cualquier momento, no hallaron diferencias significativas. Tampoco informaron diferencias al evaluar los nacidos vivos, abortos espontáneos, interrupciones voluntarias de la gestación, edad gestacional al nacimiento, vía del parto, peso fetal o pequeños para la edad gestacional.

En la prevención de la pneumonitis por aspiración gástrica en la mujer gestante a término (síndrome de Mendelson), el fármaco fue utilizado solo o asociado a otros antiácidos sin que se comprobaran efectos adversos maternos o neonatales.

Por otra parte, en el ser humano se informó reducción de la libido e impotencia cuando se exponen al fármaco.

Recomendaciones

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

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

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

Bibliografía

- Anand S, Van Thiel DH. Prenatal and neonatal exposure to cimetidine results in gonadal and sexual dysfunction in adult males. *Science* 1982;21:493-4.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;319-22.
- Corazza GR, Gasbarrini G, et al. Cimetidine (Tagamet) in peptic ulcer therapy during pregnancy: a report of three cases. *Clin Trials J* 1982;19:91-3.
- Delaloye JF, Roussio P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;10.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Hodgkinson R, Glassenberg R, Joyce TH III, et al. Comparison of cimetidine with antacid for safety and effectiveness in reducing gastric acidity before elective caesarean section. *Anesthesiology* 1983;59:86-90.
- Hodgkinson R, Glassenberg R, Joyce TH III, et al. Safety and efficacy of cimetidine and antacid in reducing

gastric acidity before elective caesarean section. *Anesthesiology* 1982;57:A408. • Howe JP, McGowan WA, Moore J, et al. The placental transfer of cimetidine. *Anaesthesia* 1981;36:371-5. • Husemeyer RP, Davenport HT. Prophylaxis for Mendelson's syndrome before elective caesarean sections. A comparison of cimetidine and magnesium trisilicate mixture regimens. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:565-70. • Glade G, Saccar CL, Pereira GR. Cimetidine in pregnancy: apparent transient liver impairment in the newborn. *Am J Dis Child* 1980;134:87-8. • Johnston JR, Moore J, McCaughey W, et al. Use of cimetidine as an oral antacid in obstetric anesthesia. *Anesth Analg* 1983;62:720-6. • Magee LA, Inocencio G, Kamboj L, et al. Safety of first trimester exposure to histamine H2 blockers. A prospective cohort study. *Dig Dis Sci* 1996;41:1145-9. • Ovist N, Storm K. Cimetidine pre-anesthetic: a prophylactic method against Mendelson's syndrome in cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:157-9. • Parker S, Udani M, et al. Pre- and neonatal exposure to cimetidine but not ranitidine adversely affects adult sexual functioning of male rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984;6:313-8. • Pinelli F, Trivulzio S, Colombo R, et al. Antiprostatic effect of cimetidine in rats. *Agents Actions* 1987;22:197-201. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;65. • Sawyer D, Conner CS, Scalley R. Cimetidine: adverse reactions and acute toxicity. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:188-97. • Schenker S, Dicke J, Johnson RF, et al. Human placental transport of cimetidine. *J Clin Invest* 1987;80:1428-34. • Shapiro BH, Hirst SA, et al. Prospective study on the sexual development of male and female rats perinatally exposed to maternally administered cimetidine. *Toxicol Letters* 1988;44:315-29. • Walker TF, Bott JH, Bond BC. Cimetidine does not demasculinize male rat offspring exposed in utero. *Fundam Appl Toxicol* 1987;8:188-97.

Fármaco		CINITAPRIDA			
Grupo farmacológico		Gastroquinético			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas y perros 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 existen datos de estudios clínicos adecuados y controlados en relación al uso de la droga en mujeres embarazadas.

Bibliografía

• Gallegos Santos J, Martínez Lopez J. Efficacy and tolerance of cinitapride on the disturbances of gastrointestinal transit. *Rev Med Univ Navarra* 1991;36:12-8. • Mora F, Anon R, Licerias V. Metoclopramide versus cinitapride in the treatment of functional dyspepsia. *An Med Interna* 1993;10:323-6.

Fármaco		CISAPRIDE			
Grupo farmacológico		Gastroquinético			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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.

La administración a ratas a 25 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) produce alteraciones en la fertilidad pro-

longando los intervalos para la concepción. En tanto que en conejos y ratas a 12 y 100 la DMRH produce efectos embriotóxicos y fototóxicos, además de retraso en el crecimiento intrauterino y aumento de la mortalidad neonatal.

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 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 fármaco fue expuesto en 12 gestaciones durante el 1º trimestre, 2 finalizaron en interrupciones voluntarias del embarazo (IVE), 10 fetos vivos y aparentemente sanos (1 gemelos) y en 1 no pudieron completar el seguimiento. Además se registraron 2 casos de exposición al fármaco durante el 2º o 3º trimestre, sin que se evidencien efectos adversos.

Bibliografía

• Bailey B, Addis A, Lee A, et al. Cisapride use during human pregnancy. A prospective, controlled multicenter study. Dig Dis Sci 1997;42:1848-52. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;328-30. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;12 • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;69. • Ritcher JE. The management of heartburn in pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 2005;1;22:749-57. • Skoll AC, Danielsson C, Linder B. Teratogenicity of the l(Kr)-blocker cisapride: relation to embryonic cardiac arrhythmia. Reprod Toxicol 2002;16:333-42. • 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		CLIDINIO, bromuro de					
Grupo farmacológico		Parasimpaticolítico					
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.

No hay evidencias si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos ni efectos fetales adversos.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratógenos o efectos adversos no teratogénicos; no existen estudios adecuados (ver atropina).

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gesta-

Otro estudio prospectivo multicéntrico incluyó 129 mujeres expuestas al fármaco durante el 1º trimestre y lo comparó con dos grupos control. La dosis del fármaco fue de 25 mg en promedio (rango de 5-120 mg) con una media de tiempo de uso de 4,6 semanas (rango de 0,14-41 semanas). Entre 113 (87,6%) gestantes expuestas durante el 1º trimestre, 88 (62,2%) fue durante el periodo de organogénesis, no evidenciaron diferencias significativas cuando analizaron la presencia de malformaciones mayores o menores, peso al nacer, nacidos vivos, abortos espontáneos, IVE, síndrome de dificultad respiratoria y edad gestacional al nacer.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos embriotóxicos y fototóxicos, 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.

ciones, incluyó datos sobre 2.323 casos de exposición a fármacos similares al clidinio durante el 1º trimestre y 4 al fármaco. Considerando a todos los fármacos parasimpáticos se determinó una posible asociación con malformaciones menores.

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.

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;342. • 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. 1977:346-53.

Fármaco	DOMPERIDONA					
Grupo farmacológico	Antihemético, estimulante gastrointestinal					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni se conoce si el fármaco cruza la placenta, pero lo hace en animales de experimentación.

La administración a ratas a dosis muy superiores a las recomendadas en el ser humano no demostró efectos teratogénicos.

No se conoce si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos fetales teratogénicos o no teratogénicos.

La administración en el ser humano se asoció a aumento de la prolactina plasmática, ginecomastia, mastalgia, disminución de la digoxina plasmática, efectos extrapiramidales y convulsiones.

Bibliografía

• Andrews ZB, Grattan DR. The roles of dopamine and the neurointermediate lobe of the pituitary in the regulation of prolactin secretion during late pregnancy in rats. J Neuroendocrinol. 2004;16:859-65. • Beyens MN, Guy C, Ratrema M. Prescription of drugs to pregnant women in France: the HIMAGE study. Therapy 2003;58:505-11. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;506-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;12. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Farkas M. Clinico-pharmacological investigation of drugs (domperidone, bromocriptine) influencing human prolactin levels from pregnancy to menopause. Acta Pharm Hung 1993;63:351-64. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;108. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1351-2.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no fue 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 pre y postnatal.

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir o evitar su uso en el curso de la gestación, sobre todo en el 1º trimestre.

El fármaco no ha sido autorizado por la "Food and Drug Administration" para su comercialización en EE.UU.

Fármaco	ESCOPOLAMINA					
Sinónimos	Hioscina					
Grupo farmacológico	Parasimpaticolítico (anticolinérgico)					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas diariamente por vía intravenosa no observó efectos teratogénos o no teratogénos. Sin embargo en conejos en idénticas condiciones se observaron efectos embriotóxicos pero no efectos teratogénos.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 27 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 1 (3,7%) se observaron malformaciones al nacer de 1 esperado. No se hallaron anomalías en 6 categorías distribuidas en malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias.

De 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 309 existió exposición al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación y 881 reportaron exposiciones en cualquier trimestre; los datos no permiten establecer relación entre la exposición al fármaco y las malformaciones fetales.

La administración a la mujer gestante a término se asoció con taquicardia materna y fetal así como disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal. La taquicardia materna similar a la causada por otros anticolinérgicos como la atropina.

Se informó de un caso en que la madre recibió 1,8 mg de escopolamina en dosis fraccionadas con petidina y levorfanol antes del parto. El recién nacido se presentó letárgico, con tórax en tonel, taquicardia (200 lat/min) y fiebre; los síntomas revirtieron con la administración de 100 µg de fisostigmina por vía intramuscular.

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Scopolamine. Section 8.12.16. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:708-10.
- Ayromloo J, Tobias M, Berg P. The effects of scopolamine and ancillary analgesics upon the fetal heart rate recording. J Reprod Med 1980;25:323-6.
- Boehm FH, Growdon JH Jr. The effect of scopolamine on fetal heart rate baseline variability. Am J Obstet Gynecol 1974;120:1099-104.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1448-9.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;13,131.
- Díaz DM, Díaz SF, Marx GF. Cardiovascular effects of glycopyrrolate and belladonna derivatives in obstetric patients. Bull NY Acad Med 1980;56:245-8.
- Evens RP, Leopold JC. Scopolamine toxicity in a newborn. Pediatrics 1980;66:329-30.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Moya F, Thorndike V. The effects of drugs used in labor on the fetus and newborn. Clin Pharmacol Ther 1963;4:628-53.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:611-2.

Fármaco	FAMOTIDINA					
Grupo farmacológico	Antihistamínico H ₂ , inhibidor de la secreción gástrica					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	B1	B1	B1	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; en el modelo experimental “in vitro” cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano a 2 g/kg/día por vía oral o 100-200 mg/kg/día por vía intravenosa, no altera la fertilidad, no tiene efectos teratogénicos o bien otros efectos fetales adversos.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 33 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 2

(6,1%) se observaron malformaciones congénitas de 1 esperada. No reportaron anomalías en 6 categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. A pesar de que el número de observaciones es muy pequeño para obtener cualquier conclusión, los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio prospectivo de cohorte incluyó 178 mujeres expuestas a antihistamínicos H₂ (142 en el 1º trimestre), 71% a ranitidina, 16% a cimetidina, 8% al fármaco y 5% a nizatidina; lo comparó con un nú-

mero similar de mujeres no expuestas a fármacos teratogénicos o fetotóxicos como grupo control. Reportaron 3 (2,1%) recién nacidos expuestos en el 1º trimestre con malformaciones (comunicación interventricular, comunicación interauricular y tetralogía de Fallot); además 5 (3,0%) recién nacidos con malformaciones expuestos en cualquier etapa de la gestación, diferencias no significativas. Por otra parte, tampoco informaron diferencias al evaluar los nacidos vivos, abortos espontáneos, interrupciones voluntarias de la gestación, edad gestacional al nacimiento, vía del parto, peso fetal o pequeños para la edad gestacional.

Por otra parte el síndrome de aspiración gástrica es una causa que contribuye a la mortalidad materna relacionada con la anestesia obstétrica. La adminis-

tración de una dosis de famotidina o ranitidina por vía oral 3 horas antes de la cirugía proporciona un medio más eficaz para controlar y neutralizar la secreción gástrica que el omeprazol.

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.

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;627-8. • Burek JD, Majka JA, Bokeiman DL. Famotidine: summary of preclinical safety assessment. Digestion 1985;32(Suppl 1):7-14. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;10. • Dicke JM, Johnson RF, Henderson GI, et al. A comparative evaluation of the transport of H2-receptor antagonists by the human and baboon placenta. Am J Med Sci 1988;295:198-206. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Lin CJ, Huang CL, et al. Prophylaxis against acid aspiration in regional anesthesia for elective cesarean section: a comparison between oral single-dose ranitidine, famotidine and omeprazole assessed with fiberoptic gastric aspiration. Acta Anaesthesiol Sin 1996;34:179-84. • Magee LA, Inocencio G, Kamboj L, et al. Safety of first trimester exposure to histamine H2 blockers. A prospective cohort study. Dig Dis Sci 1996;41:1145-9.

Fármaco			HOMATROPINA, metilbromuro de		
Grupo farmacológico			Parasimpaticolítico (anticolinérgico)		
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero otros antimuscarínicos lo hacen.

No hay datos disponibles con respecto a efectos teratogénicos u otros adversos fetales en la exposición del fármaco al animal de experimentación.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 26 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 86 en cualquier etapa de la gestación. Para este último grupo se reportó una posible asociación con malformaciones congénitas que debe ser confirmada por otros es-

tudios. Cuando se incluyó a todos los fármacos parasimpáticos (n = 2.323 exposiciones) se determinó una posible asociación con malformaciones menores.

Recomendaciones

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

Sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican 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;772.

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Tras la administración por vía oral del fármaco alcanza el intestino grueso prácticamente sin alterarse. En este lugar se modifica por medio de bacterias sacarolíticas con formación de ácidos orgánicos simples como el ácido láctico principalmente y ácido acético y fórmico. Sólo el 3% es absorbido.

La administración a ratas, ratones y conejos a 3-6 veces superiores a las dosis habituales en el ser humano no demostró efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

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

Recomendaciones

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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;888-9. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;15. • Muller M, Jaquenoud E. Treatment of constipation in pregnant women. A multicenter study in a gynecological practice. Schweiz Med Wochenschr 1995;125:1689-93. • Signorelli P, Croce P, Dede A. A clinical study of the use of a combination of glucomannan with lactulose in the constipation of pregnancy. Minerva Ginecol 1996;48:577-82. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1358.

Fármaco	LANSOPRAZOL					
Grupo farmacológico	Antisecretores gástrico, inhibidor de la bomba de protones					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, sin embargo, por el bajo peso molecular, y en vista que otros inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol la cruzan, cabría esperar que también lo haga.

La administración por vía oral a ratas y conejos a 40 y 60 veces a las dosis recomendadas en el ser humano basados en la superficie corporal respectivamente, no demostró efectos teratogénicos, pero en ratas y ratones tiene efectos cancerígenos (hígado y testículo) como ocurre con otros fármacos del mismo grupo.

Un estudio multicéntrico que incluyó 295 gestantes expuestas al omeprazol (233 en el 1º trimestre), 32 al lansoprazol (55) y 53 al pantoprazol (47); lo compararon con 868 gestantes expuestas a fármacos no teratogénicos del "European Network of Teratology Information Services". No reportaron diferencias significativas en la tasa de malformaciones congénitas, con valores de 3,6% (9/249), 3,9% (2/51) y 2,1% (1/48) respectivamente para los fármacos expuestos y 3,8% (30/792) para el grupo control. Los autores concluyeron que el uso de inhibidores de la bomba de protones no aumenta el riesgo de malformaciones congénitas incluso en el 1º trimestre.

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 examinados. Un total de 6 gestaciones fueron expuestas durante el 1º trimestre, 7 nacidos vivos sanos (1 mellizos, 1 prematuro) fueron documentados.

Un metaanálisis de 5 estudios de exposición a los inhibidores de la bomba de protones durante el 1º trimestre, con 593 recién nacidos expuestos, informó que el RR de malformaciones congénitas asociadas fue de 1,18 (IC 95% 0,72-1,94).

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;899-901. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;11. • Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:269-75. •

Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, et al. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. Dig Dis Sci 2002;47:1526-9. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1358. • 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		LEVOSULPIRIDE			
Grupo farmacológico		Antiemético, regulador de la motilidad digestiva, antipsicótico			
FDA			CERP (*)		
1° trim s/d	2° trim s/d	3° trim s/d	1° trim s/d	2° trim s/d	3° trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Es un levo isómero de la sulpirida (ver sulpirida).

Bibliografía

Ver sulpirida.

Recomendaciones

Ver sulpirida.

Fármaco		LOPERAMIDA			
Grupo farmacológico		Antidiarreico			
FDA			CERP (*)		
1° trim B	2° trim B	3° trim B	1° trim B1	2° trim B1	3° trim 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 a ratas y conejos a dosis 30 veces superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos adversos sobre el feto.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratógenos o de otro tipo sobre el feto humano; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 108 fueron expuestos durante el 1° trimestre; en 6 (5,6%) se observaron malformaciones al nacer de 5 esperadas, 3 de las cuales presentaron una malformación cardiovascular de 1 esperada. No se observaron otras malformaciones clasificadas en 5

categorías como labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos sólo sugieren una asociación con malformaciones cardiovasculares pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

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 post-natal.

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

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Loperamide hydrochloride. Section 56:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:17923. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:936-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et

Fármaco	MACROGOL					
Sinónimos	Polietilenglicol					
Grupo farmacológico	Laxante ósmótico					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada, por su alto peso molecular por un lado y por la casi nula absorción intestinal que se produce fuera de la gestación, cabría esperar que el fármaco no atraviese la placenta.

No se dispone de información sobre si administración al animal de experimentación o bien 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.

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

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;15. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1851.

Fármaco	MAGALDRATO					
Sinónimos	Hidroxidosulfato de aluminio y magnesio					
Grupo farmacológico	Antiácido					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es una combinación de hidróxido de aluminio y de magnesio, no se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada.

La administración de hidróxido de aluminio a ratas gestantes expuestas a altas dosis reportó signos maternos de déficit del desarrollo neuronal cuando está administrado con ácido cítrico o láctico. Sin embargo en el ser humano no existe evidencia de toxicidad materna o embrio-fetal.

El aluminio utilizado por vía parenteral o en combinación con ácido cítrico o ácido láctico es fetotóxico en animales pero no se reporta-

ron similares hallazgos en la mujer embarazada.

El hidróxido de magnesio puede producir hipermagnesemia, disminución del tono muscular, enfermedad de membrana hialina y compromiso cardiovascular en el neonato expuesto a niveles crónicos maternos de hipermagnesemia.

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 del fármaco 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.

Su uso debería estar restringido al 2º y 3º trimestre evitando altas dosis o durante periodos de tiempo prolongados.

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;9. • Peterson CL, Perry DL, Masood H, et al. Characterization of antacid compounds containing both aluminum and magnesium. I. Crystalline powders. Pharm Res 1993;10:998-1004. • Kurz W. A layered lattice antacid with long-term effectiveness. Profile of action and safety exemplified by magaldrate. Fortschr Med. 1993;28:93-6. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1360.

Fármaco		MEBEVERINA, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Antiespasmódico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 fetales adversos; no existen estudios adecuados.

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponible 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.

Recomendaciones

Bibliografía

• Haslam DA. The irritable bowel and ectopic pregnancy: a connection? Practitioner 1984;228:775. • Winddowson R, Wansbrough H. The action of mebeverine on the human uterus. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1967;7:90-3.

Fármaco	MESALAZINA				
Sinónimos	5 – ASA, Ácido 5 aminosalicílico				
Grupo farmacológico	Antiinflamatorio intestinal				
FDA			CERP (*)		
1° trim B	2° trim B	3° trim B	1° trim s/d	2° trim s/d	3° trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada, atraviesa la placenta en cantidades insignificativas.

La administración a ratas y conejos a dosis de 480 mg/Kg/día no demostró efectos teratogénicos ni efectos fetales adversos no teratogénicos.

No se informó de efectos adversos sobre el feto asociados con la administración a la mujer embarazada.

Un estudio que incluyó 19 gestaciones en 17 mujeres (10 con colitis ulcerosa y 7 con enfermedad de Crohn) quienes recibieron una dosis media del fármaco de 1,7 gr/día (0,8-2,4 gr/día) durante la gestación, reveló que 18 llegaron al término sin evidenciar anomalías congénitas. Sólo 1 finalizó en aborto espontáneo, pero la mujer tenía el antecedente de otras 4 pérdidas gestacionales anteriores.

Sólo un estudio sugirió que la insuficiencia renal en un recién nacido cuya madre recibió 2 a 4 gr/día por vía oral durante el 2° trimestre se debió al fármaco aunque otros autores dudan del mecanismo propuesto de inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el riñón del recién nacido.

Un reporte de 19 gestaciones seguidas prospectivamente en 16 mujeres con diagnóstico de colitis ulce-

rosa, quienes recibieron 4 gr del fármaco por enema 3 veces semanal o 500 mg en supositorio todas las noches durante el embarazo, no demostraron malformaciones fetales.

La exposición en el 1° trimestre en 242 niños, demostró que no aumentaron las anomalías mayores o menores.

Otro estudio de casos y controles puso de manifiesto que la exposición del fármaco en 165 mujeres gestantes con enfermedad inflamatoria intestinal (146 durante el 1° trimestre) no halló diferencias significativas al compararlas con gestantes no expuestas en relación a abortos espontáneos (6,7% vs 8,5%), embarazos ectópicos (0,6% vs 0%) o malformaciones menores o mayores (1 vs 5 y 8 vs 5 respectivamente). No obstante informaron diferencias significativas en los nacimientos prematuros (13,0 vs 4,7%), bajo peso al nacer (3.253 gr vs 3.461 gr) y ganancia de peso materno durante la gestación (13,1 kg vs 15,6 kg). Un comentario publicado posteriormente consideró que la enfermedad de base fue un riesgo mayor para el curso de la gestación que el tratamiento farmacológico.

Por otra parte, una cohorte de 123 gestaciones que recibió 3 gr/día o menor del fármaco determinó que no aumentó el riesgo de malformaciones congénitas

ni tuvo influencia sobre el embarazo. Los autores concluyen que se requería de información adicional para la utilización de dosis superiores.

Otros datos epidemiológicos identificaron un aumento del riesgo de nacidos muertos y de nacidos pretérmino en la enfermedad de Crohn en pacientes tratados con 5 ASA pero no determinaron si el riesgo está relacionado a la enfermedad o a la medicación.

Recomendaciones

Bibliografía

- Ates Y, Aslan M, Tuzun A. Ulcerative colitis case beginning during pregnancy in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:263-5.
- Bell CM, Habal FM. Safety of topical 5-aminosalicylic acid in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2201-2.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1008-2.
- Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i36-58.
- Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, et al. Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? *Lancet* 1994;344:620-1.
- Delaloye JF, Roussio P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;17.
- Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998;114:23-8.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Hasler WL. The irritable bowel syndrome during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;385-406.
- Marteau P, Devaux CB. Mesalazine during pregnancy. *Lancet* 1994;344:1708-9.
- Marteau P, Seksik P, Et al. Safety of high doses of mesalazine during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1897-8.
- Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, et al. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1101-8.
- Mottet C, Juillierat P, Gonvers JJ, et al. Pregnancy and Crohn's disease. *Digestion* 2005;71:54-61.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1363.
- West I, Warren J, Cutis T. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome, constipation, and diarrhea in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:793-802.

Fármaco		METOCLOPRAMIDA			
Grupo farmacológico		Antiemético, estimulante gastrointestinal superior			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	B1	B1	B1

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratones, ratas y conejos a dosis 250 veces superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos. En tanto que 10 mg por vía endovenosa a la oveja reveló un incremento en la frecuencia cardíaca materna pero no alteraciones en la presión arterial, flujo hemodinámico uterino o fetal.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos sobre el feto humano.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 192 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 10 (5,2%) se observaron malformaciones al nacer de 8 esperados incluyendo (encontradas/esperadas) 1/2 malformaciones cardiovasculares y 1/1 polidactilia. No reportaron anomalías en otras 4 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, defectos

de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio identificó a 309 mujeres con gestaciones únicas expuestas al fármaco y lo comparó con 13.327 mujeres no expuestas; reportaron pesos promedios al nacimiento muy similares de 3.480 gr vs 3.470 gr, tampoco hallaron diferencias significativas en cuanto a malformaciones congénitas, OR 1,11 (IC 95% 0,6-2,1), bajo peso al nacer, OR 1,79 (IC 95% 0,8-3,9) o nacimiento pretérmino, OR 1,02 (IC 95% 0,6-1,7).

Los informes disponibles indican que los nacidos expuestos al fármaco durante el parto tienen una puntuación de Apgar al nacer, un resultado de las pruebas neuroconductuales, así como frecuencia cardíaca y tensión arterial similar a los no expuestos.

Por otra parte, como es un potente estimulante de la liberación de prolactina desde la adenohipófisis y a pesar del paso del fármaco a través de la placenta, no parece estimular la liberación de prolactina fetal ya que la prolactina materna no cruza la placenta.

Se utilizó ampliamente como antiemético durante el

embarazo, siendo tan efectiva como otros fármacos utilizados en esta indicación. También se utilizó durante el parto o cesárea en la prevención del síndrome de Mendelson.

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.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Metoclopramide hydrochloride. Section 56:40. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1842-8. • Arvela P, Jouppila R, Kauppila A, et al. Placental transfer and hormonal effects of metoclopramide. Eur J Clin Pharmacol 1983;24:345-8. • Berkovitch M, Elbirt D, Addis A, et al. Fetal effects of metoclopramide therapy for nausea and vomiting of pregnancy. N Engl J Med 2000;343:445-6. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1057-61. • Byisma-Howell M, Riggs KW, McMoriand GH, et al. Placental transport of metoclopramide: assessment of maternal and neonatal effects. Can Anaesth Soc J 1983;30:487-92. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;12. • Eisenach JC, Dewan DM. Metoclopramide exaggerates stress-induced tachycardia in pregnant sheep. Anesth Analg 1996;82:607-11. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Feeney JG. Heartburn in pregnancy. Br Med J 1982;284:1138-9. • Messinis IE, Lolis DE, Dalkalitis N, et al. Effect of metoclopramide on maternal and fetal prolactin secretion during labor. Obstet Gynecol 1982;60:686-8. • Murphy DF, Nally B, et al. Effect of metoclopramide on gastric emptying before elective and emergency caesarean section. Br J Anaesth 1984;56:1113-6. • Sorensen HT, Nielsen GL, Christensen K, et al. Birth outcome following maternal use of metoclopramide. The Euromap study group. Br J Clin Pharmacol 2000;49:264-8.

Fármaco	MISOPROSTOL					
Grupo farmacológico	Antiprostaglandínico, antiulceroso					
FDA			CERP (*)			
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim	
X	X	X	X	X	X	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La farmacocinética es diferente según se administre por vía oral (VO) o intravaginal, (IV) hecho que puede explicar las diferencias observadas en la eficacia clínica. Por su parte la administración IV se asoció con prolongación de los niveles séricos.

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

La administración a ratas a dosis 625 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano (DMRH) y a conejos a 63 veces superiores la DMRH, no tuvo efectos mutagénicos, fetotóxicos, ni teratógenos. Sin embargo, otro estudio en conejos a dosis de 300 a 1.500 µg/kg en los días 7 a 19 produjo efectos teratogénicos como espina bífida, hernia umbilical o gastrosquisis.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 5 fueron expuestos durante el 1° trimestre; 1 (20%) presentó una malformación mayor de ninguna esperada, que correspondió a malformación cardiovascular.

La administración a la mujer embarazada puede

inducir contracciones uterinas, hemorragia genital y aborto.

Se informó que el intento fracasado de interrupción voluntaria de la gestación se asoció con aumento en el riesgo de síndrome de Möbius (parálisis congénita bilateral de los laterogiroversores oculares y del facial).

En un estudio de casos y controles, 96 niños con síndrome de Möbius fueron emparejados con 96 nacidos con defectos del tubo neural. Entre las madres del grupo de casos, 47 (49%) estuvieron expuestas al fármaco durante el 1° trimestre del embarazo, en comparación con 3 (3%) de las madres del grupo control, OR 29,7 (IC 95% 11,6-76,0). Veinte de las madres con recién nacidos con síndrome de Möbius tomaron sólo misoprostol VO, OR 38,8 (IC 95% 9,5-159,4), 20 tomaron misoprostol VO más IV, 3 por vía IV sólo, y 4 no informaron de la vía de uso.

En 42 recién nacidos con anomalías congénitas, y que estuvieron expuestos al fármaco durante los 3 primeros meses del embarazo, el fenotipo más característico fue una artrogriposis limitada a las piernas y defectos de las extremidades terminales-transversos, con o sin secuencia de Möbius.

Se sugirió que las contracciones inducidas por el fármaco causan disrupciones vasculares en el feto, incluyendo isquemia del tronco cerebral.

El misoprostol induce contracciones uterinas y puede causar la expulsión parcial o total de los productos de la concepción en la mujer embarazada. El aborto inducido por el fármaco puede ser incompleto y requerir la hospitalización de la mujer y la realización de un legrado.

Recomendaciones

El fármaco causa aumento claro de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo huma-

no y/o tiene efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato. Tiene efectos abortivos cuando se administra a la mujer embarazada.

Ya que los riesgos superan cualquier clase de beneficio, en la mujer que está o puede estar embarazada el fármaco está contraindicado.

La mujer en edad reproductiva no debe recibir el fármaco hasta descartar la existencia de un embarazo. Si lo recibe de forma inadvertida durante el embarazo, debe ser informada de los riesgos potenciales e interrumpir su administración lo antes posible.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Misoprostol. Section 56:40. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1848. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1091-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;10. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • González CH, Marques-Díaz MJ, Kim CA, et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. Lancet 1998;351:1624-7. • Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE, et al. Use of misoprostol during pregnancy and Mobius' syndrome in infants. N Engl J Med 1998;338:1881-5. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;196. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1672. • Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, et al. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. Obstet Gynecol 1997;90:88-92.

Fármaco		MOSAPRIDA, citrato de			
Grupo farmacológico		Gastroproquinético, antiemético			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas a dosis 100 veces superiores a las utilizadas en el ser humano y en conejos a 330 veces superiores, evidenció aumento en la incidencia de adenomas a nivel hepático o tiroideo (de células foliculares).

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

Los estudios en animales han revelado efectos 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

• Masumoto S, Yoshida K, Itogawa A et al. Metabolism of [carbonyl-14C] mosapride citrate after a single oral administration in rats, dogs and monkeys. Arzneimittelforschung 1993;43:1095-102. • Skold A, Danielsson C, Linder B. Teratogenicity of the I(Kr)-blocker cisapride: relation to embryonic cardiac arrhythmia. Reprod Toxicol 2002;16:333-42.

Fármaco		OMEPRAZOL			
Grupo farmacológico		Antisecretor gástrico			
FDA		CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 una serie de observaciones en que se administraron 80 mg la noche anterior a la realización de una cesárea (intervalo de 765 a 977 minutos), en 13 de 20 casos el fármaco no se detectó en sangre umbilical (límite de detección 20 nmol/l); en el resto de los casos los niveles del fármaco oscilaron entre 21-109 nmol/l.

En la administración a ovejas, el gradiente materno fetal fue de 5 a 1 y los niveles del fármaco en sangre fetal estaban estrechamente relacionados con los observados en sangre materna.

Por otra parte, la administración a ratas y conejos a dosis 345 y 172 veces superiores a la recomendada en el ser humano, no tiene efectos teratogénos aunque sí fetotóxicos en relación con la dosis.

No se dispone de suficiente información sobre si la administración al ser humano tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos; no existen estudios adecuados. Se utilizó en el tratamiento del reflujo gastroesofágico durante el embarazo, del síndrome de Zollinger - Ellison, en la profilaxis del síndrome de aspiración pulmonar y en la hiperémesis gravídica.

Un estudio multicéntrico prospectivo de cohorte incluyó 113 gestaciones expuestas al fármaco, 101 durante la organogénesis, que fueron pareadas y comparadas con igual número de gestaciones expuestas a antagonistas de los receptores H_2 de la histamina, así como a un grupo control expuesto a otros agentes no teratogénicos. No se reportaron diferencias significativas entre los tres grupos cuando se analizaron los recién nacidos de término, abortos espontáneos, interrupciones voluntarias del embarazo, edad gestacional al nacimiento, nacidos prematuros, tasa de cesáreas y peso al nacer. La incidencia de malformaciones mayores en los recién nacidos vivos expuestos en el 1º trimestre para cada grupo fue de 4 de 78 (5,1%), 3 de 98 (3,1%) y 2 de 66 (3,0%) respectivamente. Las malformaciones en el grupo de expuestos fueron comunicación interventricular, riñón poliquístico, estenosis de la unión ureteropélvica y persistencia del ductus arterioso. En el segundo grupo las malformaciones fueron comunicación

interauricular y 2 comunicaciones interventriculares, en tanto que para el tercer grupo fueron comunicación interauricular con estenosis pulmonar y un retraso en el desarrollo.

Un estudio multicéntrico que incluyó 295 gestantes expuestas al omeprazol (233 en el 1º trimestre), 32 al lanzoprazol (55) y 53 al pantoprazol (47), lo compararon con 868 gestantes expuestas a fármacos no teratogénos del "European Network of Teratology Information Services". No se reportaron diferencias significativas en la tasa de malformaciones congénitas, con valores de 3,6% (9/249), 3,9% (2/51) y 2,1% (1/48) respectivamente para los fármacos expuestos y 3,8% (30/792) para el grupo control. Los autores concluyeron que el uso de inhibidores de la bomba de protones no aumentó el riesgo de malformaciones congénitas incluso en el 1º trimestre.

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 prescripto durante el 1º 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, pero no todos ellos fueron examinados. El fármaco fue expuesto en 5 gestaciones en el 1º trimestre, de ellas 1 finalizó como una interrupción voluntaria del embarazo; las restantes con recién nacidos a término aparentemente sanos.

Un metaanálisis de 5 estudios de exposición a los inhibidores de la bomba de protones durante el 1º trimestre, con 593 recién nacidos expuestos, informó RR 1,18 (IC 95% 0,72-1,94) para las malformaciones congénitas mayores.

Otro estudio retrospectivo epidemiológico del "Swedish Medical Birth Registry", identificó 955 recién nacidos expuestos al fármaco, tampoco halló evidencias de riesgos significativos tras la exposición durante el embarazo.

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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1204-9. • Ching MS, Morgan DJ, Mihaly GW, et al. Placental transfer of omeprazole in maternal and fetal sheep. Dev Pharmacol Ther 1986;9:323-31. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;11. • Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:269-75. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Glasbrenner B, Swobodnik W, et al. [Severe hyperemesis gravidarum--pathophysiologic observations and new therapeutic approach]. Z Gastroenterol 1991;29:163-6. • Harper MA, McVeigh JE, Thompson W, et al. Successful pregnancy in association with Zollinger-Ellison syndrome. Am J Obstet Gynecol 1995;173:863-4. • Kallen BA. Use of omeprazole during pregnancy--no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;96:63-8. • Lalkin A, Loebstein R, Addis A, et al. The safety of omeprazole during pregnancy: a multicenter prospective controlled study. Am J Obstet Gynecol 1998;179:727-30. • Marshall JK, Thompson AB, Armstrong D. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. Can J Gastroenterol 1998;12:225-7. • Moore J, Flynn RJ, Sampaio M, et al. Effect of single-dose omeprazole on intragastric acidity and volume during obstetric anaesthesia. Anaesthesia 1989;44:559-62. • Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, et al. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. Dig Dis Sci 2002;47:1526-9. • Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, et al. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1997;176:224-33. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1369. • Tripathi A, Somwanshi M, et al. A comparison of intravenous ranitidine and omeprazole on gastric volume and pH in women undergoing emergency caesarean section. Can J Anaesth 1995;42:797-800. • 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	ONDANSETRÓN					
Grupo farmacológico	Antiemético					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	B1	B1	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 por vía intravenosa (IV) a ratas y conejos a dosis 4 veces superiores a la recomendada en el ser humano no tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos.

No existen estudios adecuados sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos, teratógenos o de otro tipo, sobre el feto humano.

Se utilizó en el tratamiento de la hiperémesis gravídica sin aparentes efectos adversos sobre la madre y el feto.

Un ensayo clínico randomizado y doble ciego analizó el uso de 10 mg del fármaco por vía IV en 15 gestantes y lo compararon con el uso de 50 mg de prometazina por la misma vía, en el tratamiento de la hiperémesis gravídica. El inicio del tratamiento fue en promedio a las 11,0 semanas y 10,2 semanas res-

pectivamente. No hallaron diferencias en cuanto a la estancia de hospitalización, número de vómitos, número de dosis recibida, falla terapéutica y ganancia de peso materna. Sólo la sedación que producía la prometazina fue observada en 8 gestantes contra ninguna del fármaco, arrojando diferencias estadísticamente significativas.

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 ha recibido el fármaco no indican aumento del riesgo de anomalías o de otros efectos adversos, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1209-10. • Delaloye

JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;13. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Guikontes E, Spantideas A, Diakakis J. Ondansetron and hyperemesis gravidarum. Lancet 1992;340:1223. • Product information. Zofran. Cerenex Pharmaceuticals, 1993. World MJ. Ondansetron and hyperemesis gravidarum. Lancet 1993;341:185. • Siu SS, Yip SK, et al. Treatment of intractable hyperemesis gravidarum by ondansetron. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;105:73-4. • Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, et al. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1565-8. • Tincello DG, Johnstone MJ. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT3 antagonist ondansetron (Zofran). Postgrad Med J 1996;72:688-9.

Fármaco		PANCREATINA			
Grupo farmacológico		Enzima proteolítica y litolítica			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 al animal de experimentación o a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embara-

zo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en mujeres ni en animales de experimentación, 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

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;19. • Uspenskii IuN, Gendzelevskaia ZN, Goriacheva IA. Use of proteolytic enzymes for the prevention of sequelae of ionizing radiation in animals irradiated in the prenatal period. Radiobiologiya 1974;14:770-3. • Patemoster DM, Floreani A. Chronic recurrent pancreatitis in pregnancy. Minerva Ginecol 1995;47:561-4.

Fármaco		PANTOPRAZOL			
Grupo farmacológico		Antisecretores gástrico			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 así como lo hacen otros fármacos del mismo grupo como el omeprazol.

El fármaco fue mutagénico en el test de las aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, en uno de los dos ensayos del micronúcleo en el ratón y en el test en células ováricas del hámster chino. Los resultados en el ensayo "in vivo" en la rata de

unión al DNA hepático fueron equívocos, mientras que en los test de Ames, de la síntesis de DNA en hepatocitos, de mutación de la timidina kinasa y de aberración cromosómica en células de la médula ósea, los resultados fueron negativos.

Los estudios de carcinogénesis en el ratón con dosis entre 5 y 150 mg/kg durante 24 meses, sólo mostraron una mayor incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares en los animales tratados con 150 mg/kg. Estas dosis también produjeron hiperplasia de las células fúndicas análogas a las enterocromafinas.

No se dispone de suficiente información sobre si la administración el ser humano tiene efectos teratogénos o bien otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

Un estudio multicéntrico de 295 gestantes expuestas al omeprazol (233 en el 1º trimestre), 32 al lanzoprazol (55) y 53 al pantoprazol (47), lo compararon con 868 gestantes expuestas a fármacos no teratogénos del “European Network of Teratology Information Services”. No se reportaron diferencias significativas en la tasa de malformaciones congénitas, con valores de 3,6% (9/249), 3,9% (2/51) y 2,1% (1/48) respectivamente para los fármacos expuestos y 3,8% (30/792) para el grupo control. Los autores concluyeron que el uso de inhibidores de la bomba de protones no aumenta el riesgo de malformaciones congénitas incluso en el 1º trimestre.

Un metaanálisis de 5 estudios de exposición a los inhibidores de la bomba de protones durante el 1º trimestre, con 593 recién nacidos expuestos, infor-

mó de un RR 1,18 (IC 95% 0,72-1,94) para malformaciones congénitas mayores.

Recomendaciones

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

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

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1237-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;11. • Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:269-75. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, et al. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. Dig Dis Sci 2002;47:1526-9. • Playford RJ, Podas T, Modlin I. Pantoprazole, Prout and the proton pump. Hosp Med 1999;60:500-4. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1369.

Fármaco		PAPAVERINA			
Grupo farmacológico		Antiespasmódico			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

dos.

Recomendaciones

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

Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1872.

Fármaco	PICOSULFATO SÓDICO					
Grupo farmacológico	Laxante					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles 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

- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;15.

Fármaco	PINAVERIO, bromuro de					
Grupo farmacológico	Antiespasmódico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 en el animal de experimentación como en la mujer embarazada tienen efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Por otra parte, la presencia de bromuro podría afectar neurológicamente al feto o recién nacido, ocasionando hipotonía y sedación.

nando hipotonía y sedación.

Recomendaciones

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

- Einarson A, Bailey B, Koren G. Pregnancy outcome of women exposed to pinaverium due to a dispensing error. Ann Pharmacother 1999;33:112-3.
- Mironneau J, Lalanne C, Mironneau C et al. Comparison of pinaverium bromide, manganese chloride and D600 effects on electrical and mechanical activities in rat uterine smooth muscle. Eur J Pharmacol 1984;98:99-107.

Fármaco	PLÁNTAGO PSILLIUM					
Sinónimos	Plántago ovata, ispagula, zaragatona, psillium					
Grupo farmacológico	Laxante					
FDA			CERP (*)			
1º trim A	2º trim A	3º trim A	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco posee un mucílago hidrofílico que, en contacto con el agua en el tubo digestivo forma una masa gelatinosa que aumenta el volumen de las heces estimulando el peristaltismo.

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 tienen efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

La posibilidad de teratogénesis parece remota. Se considera un fármaco seguro ya que solamente ejerce efecto local en el tubo digestivo, siempre que se use en un periodo de tiempo breve.

Es importante administrarlo con suficiente cantidad de agua o líquido para reducir el riesgo de obstrucción del intestino.

Bibliografía

- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;15.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1356.

Fármaco	PROPINOXATO, clorhidrato					
Sinónimos	Hidrocloruro de pargeverina					
Grupo farmacológico	Antiespasmódico					
FDA			CERP (*)			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

dos.

Recomendaciones

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

Bibliografía

- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:617.

Fármaco	RABEPRAZOL <i>sódico</i>					
Grupo farmacológico	Inhibidor de bomba de protones					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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. Además otros fármacos del mismo grupo y con estructuras similares la atraviesan.

La administración a ratas y conejos a 13 y 8 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratogénicos o efectos no teratogénicos.

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

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.

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

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1398-9.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;11.

Fármaco	RACECADOTRIL					
Grupo farmacológico	Antidiarreico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración al animal de experimentación no tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

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

Recomendaciones

Los estudios en 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 debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- Adjroud O. Peripheral excitatory effects of two enkephalinase inhibitors, acetorphan and thiorphan, and an enkephalin analogue, [D-Ala2-Met5]-enkephalinamide, on uterine motility in periparturient rats in vivo and in vitro. J Reprod Fertil 1995;104:181-6.

Fármaco		RANITIDINA			
Grupo farmacológico		Inhibidor de la secreción gástrica			
FDA		CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B1	2º trim B1	3º trim B1

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. En el modelo experimental, de cotiledón de placenta humana aislada en perfusión "in vivo", cruza la placenta humana. En la gestación humana a término, luego de la administración de 50 mg por vía intravenosa la relación del nivel en sangre del fármaco feto/materna es de 0,9, y tras 150 mg por vía oral de 0,38.

La administración a ratas y conejos a dosis 160 veces superiores a la recomendada en el ser humano no tiene efectos teratogénicos ni otros efectos adversos. No parece tener actividad antiandrogénica en el animal de experimentación.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratogénicos ni otros efectos adversos sobre el feto. Las observaciones disponibles sugieren que no es un fármaco teratogénico en el ser humano.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 516 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 23 (4,5%) se observaron malformaciones congénitas de 22 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 6/5 malformaciones cardiovasculares, 1/1 labio leporino, 1/0,5 espina bífida, 1/1 polidactilia, 0/1 defectos de reducción de miembros o 1/1 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio prospectivo de cohorte incluyó 178 mujeres expuestas a antihistamínicos H₂ (142 en el 1º trimestre), 71% al fármaco, 16% a cimetidina, 8% a famotidina y 5% a nizatidina; lo comparó con un

número similar de mujeres no expuestas a fármacos teratogénicos o fetotóxicos como grupo control. Reportaron 3 (2,1%) recién nacidos expuestos en el 1º trimestre con malformaciones (comunicación interventricular, comunicación interauricular y tetralogía de Fallot); además 5 (3,0%) recién nacidos con malformaciones, expuestos en cualquier etapa de la gestación, diferencias no significativas. Por otra parte, tampoco informaron diferencias al evaluar los nacidos vivos, abortos espontáneos, interrupciones voluntarias de la gestación, edad gestacional al nacimiento, vía del parto, peso fetal o pequeños para la edad gestacional.

El fármaco se utilizó en la prevención del síndrome de Mendelson antes de la cirugía obstétrica sin informar de cambios en la actividad uterina, frecuencia cardíaca fetal, puntuación de Apgar y acidez de la secreción gástrica neonatal en la primeras 24 horas de vida.

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.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1400-2. • Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;10. • Dicke JM, Johnson RF, Henderson GI, et al. A comparative evaluation of the transport of H₂-receptor antagonists by the human and baboon placenta. Am J Med Sci 1988;295:198-206.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kamada S, Sakanoue M, Takeuchi M, et al. Effects of intravenous administration of ranitidine hydrochloride to the pregnant rat in organogenesis period. J Toxicol Sci 1984;9(Suppl 1):29-52. • Koren G, Zemlickis DM. Outcome of pregnancy after first trimester exposure to H₂ receptor antagonists. Am J Perinatol 1991;8:37-38. • Magee LA, Inocencio G, Kamboj L, et al. Safety of first trimester exposure to histamine H₂ blockers. A prospective cohort study. Dig Dis Sci 1996;41:1145-9. • McAuley DM, Moore J, et al. Oral ranitidine in labour. Anaesthesia 1984;39:433-8. • McAuley DM, Moore J, McCaughey W, et al. Ranitidine as an antacid before elective caesarean section. Anaesthesia 1983;38:108-14. • Mihaly GW, Morgan DJ, Marshall AW, et al. Placental transfer of ranitidine during steady-state infusions of maternal and fetal sheep. J Pharm Sci 1982;71:1008-1010.
- Parker S, Schade RR, Pohl CR, et al. Prenatal and neonatal exposure of male rat pups to cimetidine but not ranitidine adversely affects subsequent adult sexual functioning. Gastroenterology 1984;86:675-680. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;246. • Tamura J, Sato N, Ezaki H, Yokoyama S. Teratological study on ranitidine hydrochloride in rabbits. J Toxicol Sci 1983;8(Suppl 1):141-150. • Wang C, Wong KL, Lam KC, Lai CL. Ranitidine does not affect gonadal function in man. Br J Clin Pharmacol 1983;16:430-2.

Fármaco	SACCHAROMYCES BOULARDII					
Grupo farmacológico	Antidiarreico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

Bibliografía

- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;18.

Fármaco	SIMETICONA					
Grupo farmacológico	Antiflatulento					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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 simeticona es fisiológicamente inerte; no parece que se absorba desde el aparato gastrointestinal ni interfiere con la absorción de nutrientes o con la secreción gástrica.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o no teratogénicos.

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

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 248 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 14 (5,6%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 11 esperadas. Se dividieron

Recomendaciones

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

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

en 6 categorías (encontradas/esperadas), 6/2 malformaciones cardiovasculares, 0/0,5 labio leporino, 0/0 espina bífida, 2/1 polidactilia, 0/0,5 defectos de reducción de miembros y 1/0,5 hipospadias. Únicamente se observó una incidencia mayor de la esperada de malformaciones cardiovasculares, pero otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

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.

Dado que el fármaco no tiene absorción intestinal es poco probable que tenga efectos adversos sobre el feto.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1469. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		SUCRALFATO			
Grupo farmacológico		Antiulceroso			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B1	2º trim B1	3º trim B1

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Luego de la administración por vía oral del fármaco la absorción intestinal es mínima, pero puede producirse liberación tanto de iones de aluminio como de sulfato de sacarosa, absorberse y excretarse en pequeñas cantidades por la orina.

Es una fuente de aluminio considerando que una tableta de 1 gr del fármaco contiene 207 mg de aluminio, lo que finalmente representa un potencial tóxico para el feto.

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

La administración a ratones, ratas y conejos a dosis 50 veces superiores a la utilizada en el ser humano no tiene efectos teratógenos.

La administración parenteral de aluminio al animal de experimentación causa acumulación en el feto, hecho que se asoció con aumento de la mortalidad perinatal y alteraciones en el aprendizaje, aunque no se observaron efectos teratógenos.

Un informe describió los resultados de una exposición accidental al aluminio (adición de altas cantidades de sulfato de aluminio al agua de boca de una

ciudad) en 88 gestantes. Excepto por un aumento en la incidencia de anomalías en los pies en el grupo expuesto frente a los controles, no se observaron efectos adversos sobre el feto.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 183 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 5 (2,7%) se observaron anomalías al nacer de 8 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 1/2 malformaciones cardiovasculares, 1/0 labio leporino, 0/0 espina bífida, 1/0,5 polidactilia, 0/0,5 defectos de reducción de miembros y 1/0,5 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

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.

Es poco probable que ante la dosis de aluminio que contienen los preparados gastrointestinales, su limitada absorción y su uso en mujeres con una función renal normal, suponga algún riesgo para la madre o para el feto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1499-1500. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;11. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Golding J, Rowland A, et al. Aluminum sulphate in water in north Cornwall and outcome of pregnancy. Br Med J 1991;302:1175-7. • Leung AC, Henderson IS, et al. Aluminium hydroxide versus sucralfate as a phosphate binder in uraemia. Br Med J 1983;286:1379-81. • Lewis JH, Weingold AB. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. Am J Gastroenterol 1985;80:912-23. • Lione A. Aluminum toxicology and the aluminum-containing medications. Pharmacol Ther 1985;29:255-85. • McCormack KM, Ottosen LD, Sanger VL, et al. Effect of prenatal administration of aluminum and parathyroid hormone on fetal development in the rat (40493). Proc Soc Exp Biol Med 1979;161:74-7. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1380. • Yokel RA. Toxicity of gestational aluminum exposure to the maternal rabbit and offspring. Toxicol Appl Pharmacol 1985;79:121-33.

Fármaco	SULFASALAZINA				
Sinónimos	Salazosulfapiridina				
Grupo farmacológico	Antiinflamatorio intestinal				
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim D	1º trim A	2º trim A	3º trim A

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Luego de la administración por vía oral, el fármaco se metaboliza a sulfapiridina y a ácido 5-aminosalicílico (mesalazina). No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, cruzan la placenta humana pero la transferencia placentaria del ácido 5-aminosalicílico es muy escasa, ya que su absorción intestinal es muy pequeña, y el fármaco es excretado con rapidez por la orina.

Tras la administración a la madre, el fármaco y su metabolito se identifican en sangre fetal, alcanzándose niveles de sulfasalazina de 4,6 µg/ml y de sulfapiridina de 18,2 µg/ml y en el momento del parto, las concentraciones son similares a la de la madre.

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

No existen estudios adecuados sobre si la administración a la madre tiene efectos teratogénos. Aunque se informó de casos aislados de anomalías fetales en mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal tratadas durante el embarazo con el fármaco, solo o en combinación con corticoides, la experiencia clínica indica que su uso en la mujer embarazada no se asocia con un aumento de las anomalías congénitas.

El fármaco puede provocar una deficiencia de ácido fólico. Los efectos de los antagonistas del ácido fólico (AAF) cuando son expuestos durante 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, triantereno y trimetoprima, en tanto que el grupo II aquellos fármacos que afectaban a otras enzimas en el metabolismo de los folatos, alteran la absorción o aumentan 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 (IC 95% 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, en 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 contraste la suplementación con ácido fólico no logró la reducción del riesgo para dichas malformaciones como sí ocurrió con el grupo I.

La administración a la mujer embarazada cerca del término del embarazo tiene el riesgo potencial de causar ictericia, anemia hemolítica y kernicterus neonatal, aunque no se han comunicado casos asociados con el fármaco (ver: sulfadiazina).

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.

No se recomienda la utilización durante el emba-

razo, 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.

La información clínica disponible indica que la utili-

zación de las sulfonamidas durante el embarazo no se asocia con un aumento de efectos adversos sobre el feto; no se recomienda su utilización en la mujer embarazada cerca del término de la gestación o cuando existe el riesgo de parto pretérmino.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Monograph for Sulfasalazine. Section 8.22. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;479.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1506-8.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;17.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- 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.
- Järnerot G, Into-Malmberg MB, Esbjöner E. Placental transfer of sulphasalazine and sulphapyridine and some of its metabolites. Scand J Gastroenterol 1981;16:693.
- Khan AK, Truelove SC. Placental and mammary transfer of sulphasalazine. Br Med J 1979;15;2:1553.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1382.

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un agonista parcial de receptores 5-HT₄. No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos por vía oral a dosis 15 y 51 veces superiores a la recomendada en el ser humano no tiene efectos teratogénicos o no teratogénicos.

La información disponible no sugiere que la exposición durante el embarazo se asocie con efectos teratogénicos o bien con otros efectos fetales adversos, aunque los datos son escasos (n=15) y 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.

Ante la escasa información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso en el curso de la gestación o evitar el 1º trimestre.

Bibliografía

- Appel-Dingemanse S. Clinical pharmacokinetics of tegaserod, a serotonin 5-HT₄ receptor partial agonist with promotile activity. Clin Pharmacokinet 2002;41:1021-42.
- Appel-Dingemanse S, Lemarchal M-O, Kumle A, et al. Integrated modelling of the clinical pharmacokinetics of SDZ HTF 919, a novel selective 5-HT₄ receptor agonist, following oral and intravenous administration. British J Clin Pharmacol 1999; 47:483-91.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;11.

Fármaco		TRIMEBUTINA			
Grupo farmacológico		Antiespasmódico, anticolinérgico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas, ratones y conejos demostró la aparición de malformaciones ocasionales en éstos últimos como alteraciones óseas, malformaciones del cráneo, gastrosquisis y microftalmia, sin relación con la dosis expuesta. El significado de este hecho no es bien conocido, ya que las observaciones en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se dispone de información sobre si la adminis-

tración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

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

Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1904.

Fármaco	URSODEOIXICÓLICO, <i>ácido</i>					
Sinónimos	Ursodiol					
Grupo farmacológico	Litolítico biliar					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B1	2º trim B1	3º trim B1	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni se conoce si el fármaco cruza la placenta humana. El chenodiol parece cruzar la placenta en el animal de experimentación.

La administración a ratas a dosis 22 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) y en conejos a 7 veces la DMRHSC no se asoció con efectos adversos sobre el feto. Sin embargo, un estudio observó efectos embriotóxicos, aunque lo fueron en un grado mucho menor que los relacionados con el chenodiol y no se objetivaron lesiones hepáticas.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos, teratogénicos o de otro tipo sobre el feto.

El fármaco se utilizó en la colestasis intrahepática durante el embarazo; en una gestante de 30 años a la semana 34 inició el tratamiento a dosis de 600 mg/día divididos en 2 tomas durante 20 días; no se observaron efectos adversos al nacimiento.

Posteriormente fue publicado otro estudio con 8 gestantes que iniciaron la exposición al fármaco luego de la semana 25 de gestación, a dosis de 1 gr/día

fraccionado en varias tomas, 5 de ellas durante 20 días consecutivos y en las restantes con intervalos libres del fármaco, informando buenos resultados perinatales sin efectos fetales adversos y todos con un desarrollo normal a los 5 meses de vida.

Una investigación describió una reducción significativa en la mortalidad y morbilidad perinatal en madres expuestas al fármaco con antecedentes de malos resultados perinatales (muerte fetal o prematuridad) en gestaciones posteriores.

Otro estudio controlado doble ciego en 8 gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática expuesto al fármaco fue comparado con un número igual de exposiciones al placebo como grupo control, se informó de una reducción significativa tanto del prurito como de los valores laboratoriales hepáticos en el grupo de casos. Reportaron una mayor edad gestacional al nacimiento (38 vs 34 semanas, $p < 0,01$), mayor peso al nacer (promedio 2.935 gr vs 2.025 gr), así como mejor puntuación del Apgar. Además informó que 4 de los 8 controles presentaron síndrome de dificultad respiratoria y ninguno del grupo de casos. A los 5 meses de vida todos los recién nacidos tenían un desarrollo normal.

Varios reportes también coincidieron en que la exposición al fármaco parece ser segura durante el embarazo para la madre y el feto.

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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1646-8. • Brites D, Rodrigues CM, Oliveira N, et al. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. J Hepatol 1998;28:91-8. • Celle G, Cavanna M, et al. Chenodeoxycholic acid (CDCA) versus ursodeoxycholic acid (UDCA): a comparison of their effects in pregnant rats. Arch Int Pharmacodyn Ther 1980;246:149-58. • Davies MH, da Silva RC, Jones SR, et al. Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid. Gut 1995;37:580-4. • Diaferia A, Nicastrì PL, Tartagni M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. Int J Gynaecol Obstet 1996;52:133-40. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Floreani A, Paternoster D, et al. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;67:109-13. • Mazzella G, Rizzo N, Saizetta A, et al. Management of intrahepatic cholestasis in pregnancy. Lancet 1991;338:1594-5. • Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, et al. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:1205-7. • Palma J, Reyes H, Ribalta J, et al. Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Hepatology 1992;15:1043-7. • Palma J, Reyes H, Ribalta J, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. J Hepatol 1997;27:1022-8. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:655. • Sprinkle DJ, Hassan AS, Subbiah MTR. Effect of chenodeoxycholic acid feeding during gestation in the rat on bile acid metabolism and liver morphology. Proc Soc Exp Biol Med 1984;175:386-97.

Fármaco	VASELINA					
Grupo farmacológico	Laxante, lubricante					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

Luego de la administración por vía oral prácticamente no tiene absorción sistémica.

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

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones, pero como no tiene absorción sistémica aparenta ser un fármaco seguro durante el embarazo.

Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1633.

Fármaco	ACENOCUMAROL					
Grupo farmacológico	Anticoagulante oral cumarínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim X	2º trim X	3º trim X	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Los derivados de la cumarina cruzan la placenta humana, alcanzando en sangre fetal niveles similares a los observados en sangre materna.

La exposición fetal, entre las semanas 6 y 12 de gestación a los derivados de la cumarina, se asoció con una embriopatía (síndrome de la warfarina) similar a la condromalacia puntiforme (epífisis punteadas e hipoplasia nasal y de extremidades) que afecta 0 a 67% de los fetos (riesgo estimado 5-10%).

Las anomalías esqueléticas vinculadas con embriopatía se creen secundarias a la participación de la vitamina K en la modificación postraducciona de proteínas, que les permite unirse al calcio, más que a complicaciones hemorrágicas.

Aunque el evitar la exposición durante las primeras 6 a 12 semanas del embarazo puede impedir el riesgo de embriopatía esquelética, se puede presentar hemorragia fetal en cualquier momento de la gestación, incluso cuando el tiempo de protrombina materno se mantiene en los niveles aceptados como terapéuticos, lo que causa una alta tasa de pérdidas fetales. Además, se comunicaron anomalías del sistema nervioso central (SNC), que incluyen displasia dorsal y ventral, y atrofia cerebelosa, todas en

la línea media. Como consecuencia, pueden ocurrir atrofia óptica, microcefalia o retraso mental.

Estas anomalías aunque menos frecuentes tienen un significado clínico mayor que el síndrome de la warfarina. La causa está en la hemorragia que impide el crecimiento posterior del SNC. También puede ocurrir aborto, muerte fetal y neonatal.

Recomendaciones

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

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

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

Se debe valorar la necesidad del tratamiento frente a los riesgos para el feto. Si el tratamiento anticoagulante es necesario, especialmente durante el 1º trimestre de la gestación se recomienda el uso de la heparina.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;385.
- Chong MKB, Harvey D, deSwiet M. Follow-up study of children whose mothers were treated with warfarin during pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1984;91:1070-3.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;25.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Lecura F, Desnos M, Taurelle R. Anticoagulant therapy in pregnancy: Report of 54 cases. Acta Obstet Gynecol Scand 1996;75:217-21.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;6.
- Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, et al. Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. JAMA 1980;243:1549-51.

Fármaco	ACETILSALICÍLICO, ácido				
Sinónimos	Aspirina				
Grupo farmacológico	Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)				
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1ºDtrim	2º trim	3º trim
C	C	C	D	D	D
Como analgésico o en uso crónico a dosis altas: D					

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Luego de la administración a dosis bajas de 60 mg/día, la farmacocinética cambia en la mujer embarazada con una gestación sin complicaciones existiendo menor índice concentración-tiempo, aclaramiento total más alto y mayor volumen de distribución.

Tanto el fármaco como su metabolito, el salicilato, cruzan con rapidez la placenta humana y cuando se administra a la madre cerca del término de la gestación, los niveles séricos neonatales del fármaco son mayores que los maternos.

Los estudios en numerosas especies animales sugie-

ren que los salicilatos pueden ser teratógenos; así la administración de salicilato sódico a ratas a 5 veces superiores a la dosis terapéutica máxima en el ser humano, se asoció con malformaciones del sistema nervioso central, esqueléticas y viscerales.

Se demostró también efectos similares en el ratón, conejo, macacus rhesus o perros y pueden aumentar por la restricción dietética y el uso simultáneo de ácido benzoico, gluconato ferroso o sulfato de manganeso. Los salicilatos potencian los efectos teratógenos de otros fármacos, como los corticoides.

En ratas gestantes retrasan el comienzo del trabajo de parto y prolongan la duración de la gestación; además aumentan el volumen de la hemorragia del alumbramiento y el número de muertes fetales. Por otra parte, pueden causar el cierre intrauterino del ductus arterioso en ratas, conejos y ovejas.

Algunos informes sugieren que la exposición al feto humano durante el 1º trimestre de la gestación aumentó el riesgo de malformaciones fetales, mientras que otros estudios no apoyan esta asociación.

Un estudio retrospectivo realizado en Gales del Sur sobre 833 madres de nacidos malformados, observó un mayor consumo regular de aspirina a lo largo del embarazo que en las madres de nacidos normales y otro estudio retrospectivo realizado en Escocia sobre 458 llegó a conclusiones similares.

Además, un informe retrospectivo sobre 599 nacidos con labio leporino encontró que el consumo de salicilatos durante el 1º trimestre de la gestación fue 3 veces más frecuente en las madres que tuvieron nacidos con este defecto que en los controles.

En relación con las malformaciones cardíacas congénitas un estudio de casos y controles comparó la relación entre el consumo materno de fármacos y las enfermedades cardíacas congénitas. La exposición a la aspirina ocurrió en 80 de las 390 madres de nacidos con anomalías cardíacas, frente a 203 de las 1.254 madres de los nacidos controles.

Un estudio de casos que involucró a 298 madres con nacidos con malformaciones congénitas y 738 madres con nacidos sanos como controles, afirmó que el uso de la aspirina durante el 1º trimestre de la gestación puede aumentar el riesgo de varias anomalías cardíacas congénitas, específicamente estenosis aórtica, coartación de aorta y síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo.

El "Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study", (un amplio estudio de casos y controles sobre malformaciones congénitas, que involucró 1.381 niños con malformaciones cardíacas y 6.966 niños con otras malformaciones como controles), concluyó que el uso de la aspirina durante el 1º trimestre de la gestación no aumentó el riesgo de anomalías cardíacas congénitas,

en relación con otras anomalías estructurales.

De igual manera un estudio de casos y controles incluyó datos de 5.015 recién nacidos con malformaciones cardíacas sin cromosomopatías y lo compararon usando datos del "Swedish Medical Birth Registry" con 577.730 nacidos que representaban la totalidad de nacimientos en Suecia durante los años 1.995 al 2.001, con el objeto de identificar la exposición de fármacos en las gestaciones tempranas y su relación con las cardiopatías congénitas. Para el uso de la aspirina hallaron 52 casos en 5.920 exposiciones, OR 1,01 (IC 95% 0,76-1,33), demostrando la falta de asociación del fármaco con las malformaciones cardíacas.

De 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 14.864 existió exposición al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación, no pudiendo demostrar la existencia de asociación entre la exposición y malformaciones fetales; sin embargo, los datos no excluyen la posibilidad de que dosis muy altas puedan ser teratógenas.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.709 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 83 (4,9%) nacidos tuvieron un defecto congénito al nacer de 73 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 19/17 malformaciones cardiovasculares, 2/3 labio leporino, 0/1 espina bífida, 3/5 polidactilia, 1/3 defectos de reducción de miembros y 6/4 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

En consecuencia, los estudios retrospectivos iniciales sobre los embarazos de nacidos con malformaciones sugiriendo que los salicilatos podían ser teratógenos, no han sido confirmados. Con los datos disponibles y considerando que el consumo de aspirina es muy frecuente durante el embarazo, no es posible determinar el riesgo teratógeno de los salicilatos, si es que existe.

Por otra parte, en un estudio retrospectivo, observaron un aumento del riesgo de gastrosquisis cuando existió exposición a la aspirina OR 4,7 (IC 95% 1,2-18,1). Este hecho también se observó en el Estudio Colaborativo Español sobre las Malformaciones Congénitas que al estudiar la relación entre la exposición prenatal a los salicilatos durante el 1º trimestre de la gestación y la gastrosquisis, encontró un aumento del riesgo OR 3,47 ($p = 0,015$) después de controlar los posibles efectos de la edad y tabaquismo materno.

Los estudios sobre el efecto de los salicilatos en el crecimiento fetal tienen resultados discrepantes. Mientras el estudio de Sidney encuentra que el peso medio al nacer de las consumidoras diarias de aspirina a dosis analgésicas es significativamente menor

que el de los controles, el peso medio al nacer de los nacidos de madres consumidoras al menos una vez a la semana de salicilatos es menor que el de los controles, aunque sin alcanzar diferencias significativas, demostrando que el peso medio al nacer disminuye según aumenta la duración del consumo de salicilatos. En tanto el Estudio Colaborativo Perinatal, por el contrario, demostró que el consumo materno del fármaco durante el embarazo a dosis analgésicas no modificó el peso medio al nacer.

La mortalidad perinatal no aumentó significativamente en las madres consumidoras de aspirina en la serie del Estudio Colaborativo Perinatal, pero fue más alta en los nacidos de las madres que consumían aspirina diariamente en el estudio de Sidney. El aumento es debido en su mayor parte, al incremento de nacidos muertos; algunas de las muertes fetales, estuvieron asociadas con hemorragia anteparto. Las muertes no asociadas con hemorragia, pueden ser debidas al cierre intrauterino del conducto arterioso, por las propiedades antiprostaglandínicas de la aspirina.

Los salicilatos ejercen sus principales efectos farmacológicos inhibiendo la biosíntesis de prostaglandinas. Estos agentes inhiben la ciclo-oxigenasa, enzima que metaboliza el ácido araquidónico a endoperoxidos cíclicos inestables, y en consecuencia evitan la formación de todas las prostaglandinas y tromboxanos. Las prostaglandinas tienen efectos circulatorios potentes. Algunas, como la prostaciclina PGI_2 , son potentes vasodilatadores actuando sobre todo el músculo liso vascular, mientras que la prostaglandina $F_{2\alpha}$ produce una importante vasoconstricción. La prostaglandina E_1 produce vasodilatación en el territorio pulmonar y en el conducto arterioso, pero vasoconstricción en la circulación umbilico-placentaria, al menos en algunas especies animales.

La administración de salicilato sódico a conejos o ratas en la etapa final de la gestación puede causar el cierre completo o una vasoconstricción importante del conducto arterioso fetal. En el animal de experimentación, alrededor de 45-60 minutos después de la administración de aspirina, la presión arterial pulmonar fetal aumenta mucho más que la presión aórtica, causando un gradiente significativo de presión. El flujo a través del conducto arterioso desciende por una marcada vasoconstricción. Este hecho es debido a una inhibición en la síntesis de prostaglandinas.

Los efectos potenciales sobre la circulación pulmonar de la administración repetida de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas a la madre, está probablemente relacionado con el aumento de la presión arterial pulmonar asociado con la vasoconstricción del conducto arterioso. Aunque dosis aisladas de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas no parecen afectar a los vasos pulmonares fetales, es

posible que la exposición prolongada tenga un efecto directo. La hipertensión arterial pulmonar puede estimular el desarrollo de la capa muscular media en los vasos precapilares pulmonares.

Numerosos informes sugirieron que el síndrome de hipertensión pulmonar persistente puede estar relacionado con la ingestión de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas por la mujer embarazada. No se conocen los factores que determinan el desarrollo del síndrome en los nacidos de las madres que consumieron AINE. La duración del tratamiento y la dosis del fármaco pueden ser factores importantes; así, como el intervalo de tiempo entre la última dosis y el nacimiento del niño. Si el intervalo es de varios días o semanas entre el consumo del fármaco y el nacimiento, puede ocurrir la vasodilatación del conducto, con retorno a la normalidad de la presión arterial pulmonar y regresión del aumento del desarrollo de la musculatura arteriolar pulmonar.

Un estudio en sangre de cordón de 14 neonatos expuestos en la semana previa al nacimiento, sugirió dos efectos adversos potenciales, inhibición de la agregación plaquetaria y disminución de la actividad del factor XII. Las manifestaciones clínicas de estos cambios fueron observadas en 3 neonatos con melena en un caso, cefalohematoma en otro y púrpura en el tercero.

La administración a dosis analgésicas en la semana que precede al parto puede afectar a la coagulación de la sangre del neonato. Se encontró una relación directa entre la actividad del factor XII y el intervalo entre la última dosis y el nacimiento, observando un aumento en la incidencia de hemorragia intracraneal en los nacidos pretérmino o de bajo peso de madres que estaban bajo tratamiento con aspirina cerca del nacimiento.

Por otra parte, se informó de manifestaciones hemorrágicas en otros casos, incluyendo un caso de hemorragia gastrointestinal en un neonato cuya madre tomó aspirina diariamente en los 3 días previos al parto, y una púrpura en otro.

Los salicilatos pueden interferir con el metabolismo de la glucosa, pero la hipoglucemia es poco frecuente en los nacidos de madres consumidoras durante el embarazo.

En un estudio en sangre del cordón umbilical de 272 nacidos consecutivos, en 26 muestras se encontraron salicilatos y una reducción significativa de la capacidad de reserva de unión de la albúmina.

Se informó de un síndrome de abstinencia asociado con altos niveles de salicilatos (31 a 38 mg/dl) en sangre neonatal, caracterizado por hipertonía generalizada e hiperreflexia asociados con llanto agudo y agitación ante manipulaciones mínimas. Las manifestaciones continúan hasta semanas después de que

los salicilatos han desaparecido de la sangre del niño.

Los efectos adversos fetales y/o neonatales secundarios a la exposición a dosis altas, no se observó después de la administración durante períodos prolongados de tiempo de dosis bajas del fármaco. Este hecho puede ser explicado parcialmente por la observación de que la administración a la madre de dosis bajas, 60-80 mg/día, en las 3 últimas semanas de la gestación inhibe selectivamente la ciclo-oxigenasa plaquetaria materna, no inhibe la ciclo-oxigenasa plaquetaria fetal y/o neonatal, no modifica los niveles séricos neonatales de tromboxano B_2 , y no inhibe la agregación plaquetaria neonatal.

Los estudios clínicos realizados con la administración de dosis bajas a la mujer embarazada con gestaciones normales o con alto riesgo de preeclampsia, no informaron aumento en el riesgo de efectos adversos sobre el feto y/o neonato.

Se sugirió que la exposición fetal durante la primera mitad del embarazo puede afectar de forma negativa el cociente intelectual (CI) de los nacidos. Sin embargo, los datos del Estudio Colaborativo Perinatal no confirmaron este hecho.

En esta serie, la exposición al fármaco durante la primera mitad del embarazo ocurrió en 10.159 gestantes. A los 4 años de edad el CI de los expuestos fue de 98,3 y en los no expuestos de 96,1. Tras realizar un ajuste frente a múltiples variables de confusión, la diferencia entre los grupos disminuyó al menos un punto. No se observó relación entre la cantidad de aspirina consumida y el CI de los niños. Los autores concluyeron que los efectos adversos de la exposición sobre el CI de los niños son poco probables.

Por otra parte, el consumo durante el embarazo puede producir efectos adversos sobre la madre, como anemia, hemorragia anteparto, hemorragia postparto, embarazo prolongado y aumento de la duración del trabajo de parto. El consumo crónico o intermitente de altas dosis por la mujer embarazada puede afectar a los mecanismos homeostáticos maternos, fetales y neonatales, y se puede asociar con un aumento en la morbilidad perinatal.

La aspirina interfiere con la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de hemorragia. Estos efectos ocurren ya con dosis pequeñas del fármaco y persisten de 5 a 7 días después de la última dosis. Si es utilizada durante el embarazo, cabe esperar un aumento de la hemorragia del alumbramiento. En un estudio sobre 103 madres consumidoras de aspirina, el volumen medio de sangre durante el alumbramiento fue mayor que en los controles.

La información actualmente disponible sugiere que la utilización de dosis bajas de aspirina durante el embarazo es segura en relación con el riesgo de

complicaciones maternas; pero se asoció con modificaciones de la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno, que demuestra una reducción significativa antes (40%) y después del parto (70%), sin modificar la síntesis de prostaciclina. No modificó los niveles plasmáticos de los precursores de los ácidos grasos poliinsaturados en la mujer gestante y no redujo el flujo urinario fetal ni el volumen del líquido amniótico.

Por otra parte, como la preeclampsia se caracteriza por una alteración general de la fisiología del endotelio, con descenso en la biosíntesis PGI_2 y el aumento de la agregación plaquetaria juega un papel central en el proceso de la enfermedad. La biosíntesis de tromboxano A_2 (TXA_2) aumenta en la preeclampsia; este incremento deriva de las plaquetas y está correlacionado con la gravedad de la enfermedad. Estos hechos y la evidencia de la activación del sistema de coagulación en la preeclampsia, con una afectación precoz de las plaquetas, han conducido a la utilización de agentes antiagregantes plaquetarios, como la aspirina a dosis bajas, para intentar prevenir, o mejorar, la enfermedad.

Las dosis bajas de aspirina (habitualmente 60-150 mg/día) es un tratamiento antiplaquetario bien tolerado, que inhibe de forma irreversible la actividad de la ciclo-oxigenasa plaquetaria y, en consecuencia, bloquea la síntesis de TXA_2 , el agente vasoconstrictor y agregante plaquetario; mientras que la producción vascular de PGI_2 no se modifica. En la preeclampsia, la aspirina puede rectificar el desequilibrio intravascular entre el tromboxano y la prostaciclina.

Varios ensayos clínicos randomizados valoraron los beneficios potenciales de la aspirina profiláctica en la prevención de la preeclampsia administrada a mujeres de bajo riesgo.

En un estudio asignaron al azar a 604 nulíparas con una edad inferior a 28 años a recibir 60 mg/día de aspirina o un placebo desde la semana 24 de gestación hasta el parto. En comparación con el grupo placebo, el grupo que recibió el fármaco presentó un descenso estadísticamente significativo en la incidencia de preeclampsia y en los niveles de tromboxano B_2 (metabolito del TXA_2), sin diferencias en la tasa de complicaciones maternas o neonatales como bajo peso al nacer, nacimiento pretérmino y muerte fetal.

Otros autores administraron a 1.485 y a 1.500 gestantes nulíparas de bajo riesgo, 60 mg/día del fármaco o placebo respectivamente, desde antes de la semana 26 hasta el parto. El grupo tratado experimentó una reducción del 26% en la incidencia de preeclampsia en comparación con el grupo placebo (4,6% vs 6,3%; $p = 0,05$).

En este estudio las mujeres que recibieron aspirina tuvieron un aumento en el riesgo de despren-

diminución de la placenta normoinsera (0,7% vs 0,1%; $p = 0,01$); no existieron otras diferencias entre ambos grupos.

En el "CLASP Collaborative Group" se asignaron al azar 9.364 mujeres a recibir 60 mg/día de aspirina o un placebo. Las mujeres fueron elegibles para entrar en el ensayo para profilaxis ($n = 8,021$) o tratamiento ($n = 1,343$) si estaban entre las semanas 12-32 de gestación y tenían síntomas o signos de preeclampsia o de crecimiento intrauterino retardado o se consideraba que tenían un alto riesgo de desarrollar preeclampsia o crecimiento intrauterino retardado. Este estudio encontró una pequeña reducción en la tasa de nacidos pretérmino en las mujeres tratadas con aspirina, pero no objetivó diferencias en la incidencia de preeclampsia o de restricción del crecimiento intrauterino entre ambos grupos. La aspirina no se asoció con un aumento del riesgo de hemorragia de origen placentario o durante la preparación de la anestesia epidural, aunque se asoció con un leve incremento de las transfusiones tras el parto. Este ensayo pudo fracasar en su intento de demostrar un efecto de la aspirina por la variabilidad y subjetividad de los criterios de entrada, y por la utilización de un análisis estadístico muy conservador.

Otros ensayos estudiaron la eficacia de la administración de dosis bajas de aspirina en mujeres con alto riesgo de desarrollar una preeclampsia en función de varias pruebas de screening, como el "roll-over test", flujometría Doppler y prueba de la angiotensina II.

El ECPPA es un ensayo clínico multicéntrico diseñado para comparar el efecto de dosis bajas de aspirina (60 mg) frente a un placebo sobre la preeclampsia y otras complicaciones maternas y fetales asociadas con la hipertensión. Las gestantes, consideradas de alto riesgo, se incluyeron en el estudio entre las semanas 12 y 32 de gestación; 498 se asignaron al grupo del fármaco y 511 al placebo. No se observaron diferencias entre los grupos en la incidencia de proteinuria preeclámpsica (6,7% vs 6,0%), parto pretérmino (22,3% vs 26,1%), restricción del crecimiento intrauterino (8,5% vs a 10,1%) o de muertes perinatales (7,3% vs 6,0%). La aspirina no se asoció con un exceso significativo de hemorragia materna o fetal. Los resultados de este estudio no apoyan la administración profiláctica de rutina de dosis bajas en cualquier categoría de mujeres de alto riesgo, incluyendo aquellas con hipertensión crónica o con un riesgo especial de desarrollar una preeclampsia de comienzo precoz.

Se necesitan estudios adicionales para conocer la eficacia de la combinación de la aspirina con otros fármacos antitrombóticos, como heparina o ketanserina. En tal sentido, se demostró que el tratamiento de la mujer con enfermedad renal grave con heparina más aspirina redujo la prevalencia de preeclamp-

sia sobreañadida en comparación con la ausencia de tratamiento o del uso de aspirina sólo. La lesión de los receptores celulares de serotonina-1 causó vasoconstricción y agregación plaquetaria mediada por la actuación de los receptores de serotonina-2 que actúan sin oposición.

La ketanserina es un antagonista selectivo de los receptores de serotonina-2. En un ensayo clínico doble ciego, randomizado y placebo-controlado se comparó la eficacia de la ketanserina (69 casos) y de un placebo (69 casos) en prevenir el desarrollo de la preeclampsia (ambos grupos recibieron aspirina). La frecuencia de preeclampsia fue significativamente menor, 2 vs 13, RR 0,15 (IC 95% 0,04-0,66) y de hipertensión grave, 6 vs 17; $p = 0,02$, en el grupo que recibió ketanserina que en el grupo con placebo. Existió también una tendencia a menor mortalidad perinatal, menor incidencia de desprendimiento normoplacentario y de preeclampsia antes de la semana 34, así como un peso medio al nacer más alto en el grupo tratado con ketanserina. Estos datos sugieren que la asociación de ketanserina a la aspirina disminuye el número de casos de preeclampsia y de hipertensión grave.

Los resultados tan dispares que se encuentran en la literatura sobre la eficacia de las dosis bajas de aspirina en la prevención de la preeclampsia pueden ser debidos a la incumplimiento del tratamiento en los grandes ensayos clínicos realizados recientemente en las gestantes de bajo riesgo. Todos los ensayos clínicos iniciales, de pequeño tamaño, se realizaron identificando a gestantes de alto riesgo por parte de sus médicos y el cumplimiento del tratamiento por estas pacientes es muy alto.

La evaluación del tratamiento con dosis bajas de aspirina es difícil ya que no se realizó ningún estudio sobre la relación entre la dosis y la respuesta para conocer cuál es la dosis óptima; así como la duración ideal del tratamiento, el comienzo o final no están bien definidos. El principal problema de todos estos estudios es el reclutamiento de las pacientes, ya que no existen pruebas fiables y precoces que estimen el riesgo que tiene una mujer de desarrollar una preeclampsia.

Los resultados de los ensayos clínicos realizados sobre la eficacia de la aspirina para prevenir la preeclampsia no apoyan el uso generalizado del fármaco con este objetivo.

En relación a la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), tres ensayos clínicos, dos randomizados y uno no randomizado, estudiaron la eficacia de la aspirina a dosis bajas en la prevención del RCIU en la mujer asintomática de alto riesgo. El ensayo CLASP no encontró diferencias entre las mujeres tratadas con aspirina o con placebo y en el otro ensayo con

asignación al azar, 24 mujeres sin el antecedente de malos resultados perinatales recibieron 150 mg/día de aspirina o un placebo desde la semana 15 - 18 de gestación; las que recibieron aspirina tuvieron niños más grandes (media 225 g) y la proporción de nacidos pesando menos del 10º percentil descendió desde el 26% al 13% en el grupo tratado. El ensayo no randomizado también encontró una reducción significativa de RCIU en el grupo tratado con aspirina.

En otro ensayo randomizado se administró 100 mg/día de aspirina o un placebo a mujeres en que se diagnosticó RCIU con insuficiencia útero-placentaria entre la semana 28 a 36 de gestación sin que se demostrase efecto beneficioso del tratamiento sobre el crecimiento fetal.

Un metaanálisis incluyó 13 ensayos clínicos randomizados publicados con información sobre el efecto de la aspirina a dosis bajas administradas profilácticamente con el objetivo de prevenir el RCIU. En las 13.234 mujeres, la aspirina demostró una reducción significativa en la incidencia de RCIU, OR 0,82 (IC 95% 0,72-0,93; $p = 0,003$), y reducción no significativa en la mortalidad perinatal OR 0,84 (IC 95% 0,66-1,08). El análisis de subgrupos indicó que la aspirina fue eficaz a dosis de 50 a 80 mg/día, para el RCIU un OR 0,87 (IC 95% 0,76-0,99), para la mortalidad OR 0,90 (IC 95% 0,70-1,16). Sin embargo el efecto preventivo fue mayor a dosis más altas entre 100 y 150 mg/día, así para el RCIU valores de OR 0,36 (IC 95% 0,22-0,59) para la mortalidad OR 0,40 (IC 95% 0,16-0,97), y entre las mujeres que entraron en el estudio antes de la semana 17 de gestación para el RCIU un OR 0,35 (IC 95% 0,21-0,58); para la mortalidad OR 0,43 (IC 95% 0,17-1,06). El resultado de este metaanálisis demostró que el tratamiento con aspirina reduce el riesgo de RCIU. Sin embargo, la aspirina a dosis bajas no se debe utilizar rutinariamente en la mujer embarazada, al menos hasta que sea demostrada más claramente su eficacia.

También la aspirina a bajas dosis se utilizó en la prevención de las pérdidas repetidas de la gestación asociadas con anticuerpos anticardiolipina (AAC) ya que los anticuerpos antifosfolípidos se asocian con la pérdida de la gestación. Se sugirió una posible relación entre anticuerpos antifosfolípidos, aborto espontáneo recurrente y anomalías congénitas. Estos anticuerpos causan la activación de las células endoteliales, hecho que fue propuesto como una de las causas de malformaciones congénitas, las que pueden ser consecuencia de accidentes vasculares embrionarios como consecuencia de la interacción de los anticuerpos antifosfolípidos con las células endoteliales.

En algunas mujeres con antecedentes de aborto espontáneo a repetición existe deficiencia de PGI_2 , vasodilatadora y anti-agregadora plaquetaria y/o una sobreproducción del TXA_2 su antagonista endóge-

no. El tratamiento con aspirina inhibe la producción de TXA_2 tanto en las mujeres con ACC como sin ellos, en aquellas que continuaron su embarazo o que evolucionaron hacia el aborto. Además la aspirina reduce la excreción urinaria de los metabolitos del TXA_2 , pero no parece afectar la excreción de los metabolitos de la PGI_2 . Sin embargo, aunque el tratamiento con aspirina a dosis bajas causa un cambio bioquímico deseable, no mejora el pronóstico de las mujeres con abortos de repetición con o sin anticuerpos antifosfolípidos detectables.

En 202 mujeres con pérdida no explicada de al menos dos fetos con al menos un autoanticuerpo y que iniciaron un embarazo fueron asignadas al azar a recibir 0,5 a 0,8 mg/kg/día de prednisona y 100 mg/día de aspirina o placebo durante todo el embarazo. El 65% de las madres en el grupo tratado tuvieron un nacido vivo y el 56% en el grupo placebo ($p=0,19$). La incidencia de nacimiento pretérmino fue mayor en el grupo tratado (62%) que en el control (12%). El principal efecto secundario observado en las madres tratadas fue la hipertensión (13% vs 5%; $p = 0,02$). Los autores concluyeron afirmando que el tratamiento de la mujer con una pérdida recurrente del embarazo con prednisona y aspirina no es eficaz para lograr el nacimiento de un hijo vivo y aumenta el riesgo de parto pretérmino.

En 90 mujeres con antecedente de aborto de repetición y anticuerpos antifosfolípidos persistentemente positivos la administración de 75 mg/día de aspirina y 5.000 U cada 12 horas por vía subcutánea de heparina se asoció con una tasa de nacidos vivos del 71%, superior al 42% cuando sólo se administró aspirina, OR 3,37 (IC 95% 1,40-8,10). No existieron diferencias si el tratamiento se inició después de la semana 35. Las mujeres asignadas al tratamiento aspirina + heparina tuvieron un descenso medio en la densidad ósea de la columna lumbar del 5,4%.

Por otra parte, la administración a dosis bajas no modificó significativamente la flujometría Doppler en la arteria umbilical, ni afectó la circulación central ni regional del feto, ni del neonato.

Aunque algún informe señaló que la administración de aspirina a dosis bajas a lo largo de la gestación aumenta el riesgo de desprendimiento normoplacentario, el resultado de un metaanálisis realizado sobre 11 estudios publicados indicó que si existe algún riesgo debe ser mínimo.

No se asoció con aumento de complicaciones neonatales, aunque un estudio de casos y controles observó como el consumo materno de antiinflamatorios no esteroideos y aspirina durante el embarazo puede contribuir a un aumento del riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido.

En la cohorte de nacidos de las madres incluidas en el

CLASP se realizó el seguimiento hasta los 12 meses a través de la información aportada por el médico de asistencia primaria y a los 18 meses de edad a través de la información proporcionada por los padres. Aunque este estudio no permitió descartar la existencia de efectos adversos, el estudio tranquilizó sobre la seguridad de la aspirina a dosis bajas administradas después del 1º trimestre del embarazo, al menos en relación con malformaciones congénitas, déficit motor importante o retraso en el desarrollo psicomotor.

Recomendaciones

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

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

El consumo crónico durante el embarazo o de dosis altas intermitentemente debe ser evitado, especialmente por razones banales. Sin embargo, los efectos adversos comunicados son relativamente raros y relacionados con la dosis.

El fármaco puede afectar a la coagulación materna, fetal y neonatal y causar problemas hemorrágicos.

A altas dosis se pueden asociar con un aumento de la mortalidad perinatal, RCIU y efectos teratogénos. Cerca del término de la gestación puede prolongar la du-

ración del embarazo. Además, se puede asociar con el cierre intraútero del conducto arterioso. Si se requiere la utilización de un fármaco analgésico y/o antipirético se debe considerar la utilización del paracetamol.

Debe ser evitada durante los últimos 3 meses de la gestación (aunque dosis bajas han sido utilizadas en la prevención de la preeclampsia durante este período). Si la madre ha consumido durante las dos últimas semanas al nacimiento, se debe realizar una valoración del neonato para descartar cualquier complicación hemorrágica.

No existen pruebas de que la administración a dosis bajas se asocie con riesgos significativos para la madre y/o el feto. Sin embargo, si éste se considera durante el embarazo, se recomienda que sea iniciado después de la semana 12 de gestación, cuando el riesgo de inducir anomalías cardíacas congénitas es mínimo.

De acuerdo con los datos disponibles, parece razonable recomendar el uso profiláctico de bajas dosis de aspirina en mujeres con el antecedente de pérdida de la gestación después del 1º trimestre con insuficiencia placentaria; mujer con el antecedente de RCIU grave en una gestación previa sea debido a una preeclampsia o de causa desconocida; o en la mujer con el antecedente de una preeclampsia de comienzo precoz en una gestación previa que obligó a terminar el embarazo antes de la semana 32.

En base a los mismos datos se recomienda que la aspirina con ese objetivo no se utilice en la mujer nulípara sana, con hipertensión arterial crónica moderada o con preeclampsia establecida.

Bibliografía

- Asymbekova GU, Banartsev PD, Ochan TB, et al The pharmacokinetics and pharmacodynamics of prophylactic doses of aspirin in pregnant women from a group at risk for placental insufficiency. *Ekspl Klin Farmakol* 1995;58:35-39.
- Bar J, Hod M, Pardo J, et al. Effect on fetal circulation of low-dose aspirin for prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: Doppler flow study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:262-5.
- Bleyer WA, Breckenridge RT. Studies on the detection of adverse drug reactions in the newborn. II. The effects of prenatal aspirin on newborn hemostasis. *JAMA* 1970;213:2049.
- Botet F, Romera G, Montagut P, et al. Neonatal outcome in women treated for the antiphospholipid syndrome during pregnancy. *J Perinat Med* 1997;25:192-6.
- Bremer HA, Rotmans N, et al. Effect of low-dose aspirin during pregnancy on fibrinolytic variables before and after parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:986-91.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;105-113.
- CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:619-29.
- Collins E. Maternal and fetal effects of acetaminophen and salicylates in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58 (suppl):57S.
- Collins E, Turner G. Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet* 1975;2:335.
- Coulam CB. Hypothesis: antiphospholipid antibodies associated with congenital anomalies? *Early Pregnancy* 1997;3:109-12.
- Dekker GA. The pharmacological prevention of pre-eclampsia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995;9:509-28.
- Di Sessa TG, Moretti ML, Khoury A, et al. Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:892-900.
- ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. ECPPA (Estudo Colaborativo para Prevencao da Pre-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:39-47.
- Ericksson M. Salicylate induced fetal damage late in pregnancy. An experimental study in mice. *Acta Paediatr Scand (suppl)* 1971;211:1.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 1988;71:122.
- González Campos J, Monedero M, Vinuesa M, et al. Abortions caused by anticardiolipin antibodies: prevention by low-dose acetylsalicylic acid. *Sangre (Barc)* 1997;42:179-82.
- Haslam RH. Neonatal purpura secondary to maternal salicylism. *J Pediatr* 1975;86:556.
- Haslam RR, Ekert H, Gillam GL. Haemorrhage in a neonate possibly due to maternal ingestion of salicylate. *J pediatr* 1974;84:556.
- Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr, et al. Low-dose aspirin: lack of association with an increase in abruptio placentae or perinatal mortality. *Obstet Gynecol* 1995;85:1055-8.
- Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1083-91.
- Heymann MA, Rudolph AM. Effects of acetylsalicylic acid on the ductus arteriosus and circulation in fetal lambs in utero. *Circ Res* 1976;38:418.
- Jackson AV. Toxic effects of salicylate on the foetus and mother. *J Pathol Bacteriol* 1948;60:587-93.
- Kallen BA, Olausson PO. Maternal drug use early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003;17:255-61.
- Klebanoff MA, Berendes HW. Aspirin exposure during the first 20 weeks of gestation and IQ at four years of age. *Teratology* 1988;37:249.
- Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997;337:148-53.
- Leitch H, Egarter C, Husslein P, et al. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:450-9.
- Levy G, Procknal JA, Garrettson LK. Distribution of salicylate between neonatal and maternal serum at diffusion equilibrium. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:210-4.
- Lewis RB, Schulman JD. Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on the duration of human

gestation and labour. Lancet 1973;2:1159-61. • Lippert TH, Muck AO. Is prevention of pre-eclampsia with low dosage aspirin possible? Critical assessment of available studies. Geburtshilfe Frauenheilkd 1996;56:88-92. • Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. CLASP collaborative group. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:861-868. • Lynd PA, Andreasen AC, Wyatt RJ. Intrauterine salicylate intoxication in a newborn. Clin pediatr 1976;15:912. • Maher JE, Owen J, Hauth J, et al. The effect of low-dose aspirin on fetal urine output and amniotic fluid volume. Am J Obstet Gynecol 1993;169:885-8. • Martinez-Frias ML, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. Teratology;1997;56:241-3. • McCoy MC, Wang Y, Coffman TM, et al. Effects of low-dose aspirin therapy on plasma levels of polyunsaturated fatty acids: a preliminary investigation. Am J Perinatol 1995;12:371-4. • McParland P, Pearce JM, Chamberlain GVP. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. Lancet 1990;335:1552-5. • Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. Br Med J 1971;1:523-7. • Newnham JP, Godfrey M, Walters BJ, et al. Low dose aspirin for the treatment of fetal growth restriction: a randomized controlled trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1995;35:370-4. • North RA, Ferrier C, Gamble G, et al. Prevention of preeclampsia with heparin and antiplatelet drugs in women with renal disease. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1995;35:357-62. • Oalmisano PA, Cassady G. Salicylate exposure in the perinate. JAMA 1969;209:556. • Owen J, Maher JE, Hauth JC, et al. The effect of low-dose aspirin on umbilical artery Doppler measurements. Am J Obstet Gynecol 1993;169:907-11. • Rai R, Cohen H, et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. BMJ 1997;25;314:253-7. • Richards ID. Congenital malformations and environmental influences in pregnancy. Br J Prev Soc Med 1969;23:218-25. • Rothman KJ, Fyler DC, et al. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. Am J Epidemiol 1979;109:433-9. • Rudolph AM. The effects of nonsteroidal antiinflammatory compounds on fetal circulation and pulmonary function. Obstet Gynecol 1981;58:635. • Rymark P, Bernthorpe E, Nordsjö P, et al. Low-dose aspirin to pregnant women: single dose pharmacokinetics and influence of short term treatment on bleeding time. J Perinat Med 1994;22:205-11. • Saxen I. Associations between oral clefts and drugs during pregnancy. Int J Epidemiol 1975;4:37-44. • Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. N Engl J Med 1989;321:351. • Schrocksnadel H, Sitte B, Alge A, et al. Low-dose aspirin in primigravidae with positive roll-over test. Gynecol Obstet Invest 1992;34:146-150. • Sibai BM. Preeclampsia-eclampsia. Curr Probl Obstet Gynecol Fertil 1990;13:1. • Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med 1993;329:1213-8. • Slone D, Heinonen OP, Kaufman DW, et al. Aspirin and congenital malformations. Lancet 1976;1:1373. • Soller RW, Stander H. Maternal drug exposure and perinatal intracranial hemorrhage. Obstet Gynecol 1981;58:735-7. • Steyn DW, Odendaal HJ. Randomised controlled trial of ketanserin and aspirin in prevention of pre-eclampsia. Lancet 1997;350:1267-71. • Streissguth AP, Treder RP, Barr HM, et al. Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. Teratology 1987;35:211. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:14-5. • Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. Teratology 1996;54:84-92. • Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom-Anttila V, et al. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. Hum Reprod 1997;12:1567-72. • Turner G, Collins E. Fetal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. Lancet 1975;2:338. • Uzan S, Beaufils M, Breat G, et al. Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDIA trial. Lancet 1991;337:1427-31. • Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. Pediatrics 1996;97:658-63. • Veille JC, Hanson R, Sivakoff M, et al. Effects of maternal ingestion of low-dose aspirin on the fetal cardiovascular system. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1430-7. • Wallenburg HCS, Dekker GA, Markovitz JW, et al. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. Lancet 1986;1:1-3. • Wallenburg HCS, Rotmans N. Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low-dose aspirin and dipyridamole. Am J Obstet Gynecol 1987;157:1230-5. • Walsh SW. Physiology of low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia. Semin Perinatol 1990;14:152. • Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. Am J Obstet Gynecol 1985;152:335. • Waltman R, Tricomi V, Shabanah EH, et al. The effect of anti-inflammatory drugs on parturition parameters in the rat. Prostaglandin 1973;4:93. • Warkany J, Takacs E. Experimental production of congenital malformations in rats by salicylate poisoning. Am J Pathol 1959;35:315. • Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects. N Engl J Med 1989;321:1639-42. • Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. N Engl J Med 1985;313:347-52.

Fármaco		ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TISULAR					
Sinónimos		Alteplasa, rt-PA, t-PA					
Grupo farmacológico		Trombolítico					
FDA		CERP (*)					
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
C	C	C	s/d	s/d	s/d		

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas durante la organogénesis a 0,65 veces superiores la dosis en el ser humano no demostró efectos embriotóxicos ni efectos teratogénicos.

No se informó que la exposición al fármaco tenga efectos teratogénicos sobre el feto humano.

Las complicaciones del tratamiento trombolítico

durante el embarazo incluyen hemorragia materna, (principalmente), parto pretérmino y pérdida fetal.

Algunos autores sugieren que el tratamiento trombolítico durante el 1º trimestre del embarazo tiene el riesgo teórico de alterar la implantación placentaria; sin embargo, en los 7 casos comunicados de exposición en esta etapa del embarazo, sólo en uno se produjo la pérdida del feto.

La experiencia con el uso durante el embarazo es muy escasa limitándose a casos aislados; no existen estudios adecuados.

Se reportaron 8 casos de exposición al fármaco, 3 en el 1º trimestre con diagnósticos de tromboembolismo pulmonar en 4 casos, trombosis de la vena cava superior, trombosis de la arteria cerebral media, infarto agudo de miocardio o trombosis a nivel de la válvula mitral protésica en las restantes. Los resultados fueron dispares, todos nacidos vivos, 5 prematuros, 4 sin complicaciones, 2 desprendimientos normoplacentarios (del 20% en uno de ellos y otro masivo que determinó la interrupción de la gestación), 1 hematoma preplacentario que se reabsorbió espontáneamente y 1 muerte neonatal a los 14 días de vida por hemorragia intracraneal.

Bibliografía

• Barclay GR, Allen K, Pennington CR. Tissue plasminogen activator in the treatment of superior vena caval thrombosis associated with parenteral nutrition. *Postgrad Med J* 1990;66:398-400. • Baudo F, Caimi TM, Redaelli R, et al. Emergency treatment with recombinant tissue plasminogen activator of pulmonary embolism in a pregnant woman with antithrombin III deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1274-5. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;51-3. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;26. • Elford K, Leader A, et al. Stroke in ovarian hyperstimulation syndrome in early pregnancy treated with intra-arterial rt-PA. *Neurology* 2002;59:1270-2. • Fleyfel M, Bourzoufi K, Huin G, et al. Recombinant tissue type plasminogen activator treatment of thrombosed mitral valve prosthesis during pregnancy. *Can J Anaesth* 1997;44:735-8. • Flossdorf T, Breulmann M, Hopf HB. Successful treatment of massive pulmonary embolism with recombinant tissue type plasminogen activator (rt-PA) in a pregnant woman with intact gravidity and preterm labour. *Intensive Care Med* 1990;16:454-6. • Huang WH, Kirz DS, et al. First trimester use of recombinant tissue plasminogen activator in pulmonary embolism. *Obstet Gynecol* 2000;96:838. • Schumacher B, Belfort MA, Card RJ. Successful treatment of acute myocardial infarction during pregnancy with tissue plasminogen activator. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:716-9. • Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:534-41.

Fármaco	AMINOCAPROICO, ácido					
Sinónimos	Ácido épsilon aminocaproico					
Grupo farmacológico	Hemostático					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	B3	B3	B3	
En la hipertensión arterial: 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.

No se encontró reportes de estudios en animales para evaluar los riesgos teratogénicos y no teratogénicos.

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

Se comunicó el uso del fármaco en una mujer durante el 2º trimestre de la gestación con el diagnóstico

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.

de hemorragia subaranoidea a consecuencia de múltiples aneurismas, fue expuesta al fármaco durante 3 días previos a la cirugía (dosis no publicadas); no se hallaron efectos tóxicos sobre el neonato.

Recomendaciones

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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;57. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Willoughby JS. Sodium nitroprusside, pregnancy and multiple intracranial aneurysms. *Anaesth Intensive Care* 1984;12:358-60.

Fármaco		APRO TININA			
Grupo farmacológico		Hemostático			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración tanto a ratas como a conejos a dosis 2,4 y 1,2 veces superiores a la recomendada en el ser humano basado en el peso corporal respectivamente, no demostró efectos teratogénicos, no teratogénicos ni embriotóxicos.

No se reportaron malformaciones congénitas asociadas al uso del fármaco durante el embarazo. La experiencia clínica es muy escasa y no existen estudios adecuados.

Se considera que podría causar una disminución de

la actividad fibrinolítica en el recién nacido.

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;95-6.
- Hoffhauser H, Dobbeck P. Untersuchungen über die Placentalpassage des Kallikrein-Inhibitors. Klin Wochenschr 1970;48:183-4.

Fármaco		CARBAZOCROMO			
Grupo farmacológico		Hemostático			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un derivado de la adrenalina sin propiedades simpaticomiméticas y no se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el 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 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

- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1419.

Fármaco	CLOPIDOGREL, bisulfato de					
Grupo farmacológico	Antiagregante plaquetario					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas a dosis 65 veces superiores a la recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal (DRHSC) y en conejo a 78 veces la DRHSC no demostró efectos adversos teratogénicos o no teratogénicos.

Un solo informe se reportó de la exposición del fármaco en el embarazo, en una mujer con diagnóstico de trombocitopenia esencial más infarto agudo de miocardio a nivel de la pared anterior, sometida a bypass cardíaco. Inició la gestación con dosis de 300 mg/día de aspirina y 500 mg/día de ticlopirina pero se produce un aborto espontáneo durante el 2º trimestre (6 meses después de la cirugía). Luego de iniciar una segunda gestación cambia la terapéutica utilizando 150 mg/día del fármaco combinado con

dosis intermitentes de heparina de bajo peso molecular, hasta 10 días antes del parto vaginal. Nació una niña de 3.170 gr con puntuación de Apgar de 9, 10, 10 y 10 a los 1, 5, 10 y 60 minutos de vida respectivamente. No se constató mayor pérdida de sangre por la madre ni infarto o áreas de depósito de fibrina en la placenta.

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.

Ante la escasa información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso en el curso de la gestación, especialmente durante el 1º trimestre.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;357-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;26. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Klinzing P, Markert UR, et al. Case report: successful pregnancy and delivery after myocardial infarction and essential thrombocythemia treated with clopidogrel. Clin Exp Obstet Gynecol 2001;28:215-6.

Fármaco	DICUMAROL					
Grupo farmacológico	Anticoagulante oral cumarínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim X	2º trim X	3º trim X	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Los derivados de la cumarina cruzan la placenta humana, alcanzando en sangre fetal niveles similares a los observados en sangre materna.

La exposición fetal, entre las semanas 6 y 12 de gestación, a los derivados de la cumarina se asoció con

una embriopatía denominada síndrome de la warfarina, similar a la condromalacia puntiforme caracterizada por epífisis punteadas e hipoplasia nasal y de extremidades, que afecta 0 a 67 % de los fetos, riesgo estimado 5-10%.

Las anomalías esqueléticas vinculadas con embriopatías se creen secundarias a la participación de la

vitamina K en la modificación postraducciona de proteínas, que les permite unirse al calcio, más que a complicaciones hemorrágicas.

Aunque el evitar la exposición durante las primeras 6 a 12 semanas del embarazo puede impedir el riesgo de embriopatía esquelética, se puede presentar hemorragia fetal en cualquier momento de la gestación, incluso cuando el tiempo de protrombina materno se mantiene en los niveles aceptados como terapéuticos, lo que causa una alta tasa de pérdidas fetales.

Además, se comunicó anomalías del sistema nervioso central que incluyeron displasia dorsal y ventral, y atrofia cerebelosa, todas en la línea media; como consecuencia, pueden ocurrir atrofia óptica, microcefalia o retraso mental.

Estas anomalías, aunque menos frecuentes, tienen un significado clínico mayor que el síndrome de la warfarina. La causa está en la hemorragia que impide el crecimiento posterior del sistema nervioso central. También puede ocurrir aborto, muerte fetal y muerte neonatal.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;467. • Chong MK, Harvey D, de Swiet M. Follow-up study of children whose mothers were treated with warfarin during pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1984;91:1070-3. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Lecura F, Desnos M, Taurelle R. Anticoagulant therapy in pregnancy: Report of 54 cases. Acta Obstet Gynecol Scand 1996;75:217-21. • Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, et al. Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. JAMA 1980;243:1549-51.

Fármaco	DIPIRIDAMOL					
Grupo farmacológico	Antagonista plaquetario					
FDA			CERP (*)			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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.

La administración a ratones y ratas a 16,6 veces superiores a la dosis recomendada en el ser humano (DRH) y a conejos a 2 veces la DRH, no demostró efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratogénicos ni otros efectos adversos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

Sin embargo, se observó cómo la administración in-

Recomendaciones

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

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

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

Se debe valorar la necesidad del tratamiento frente a los riesgos para el feto. Si la enfermedad materna requiere el tratamiento anticoagulante se recomienda el uso de la heparina, a lo largo de toda la gestación.

travenosa de 30 mg a la mujer durante el 3º trimestre del embarazo aumenta la perfusión uterina.

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.

La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

Bibliografía

• Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Lauchkner W, Schwarz R, Retzke U. Cardiovascular action of dipyridamole in advanced pregnancy. Zentrabl Gynakol 1981;103:220. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;105. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1146.

Fármaco		ENOXAPARINA <i>sódica</i>			
Grupo farmacológico		Anticoagulante			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Por su peso molecular, próximo a 4.500, no cruza la placenta humana por lo que su exposición al feto representa un bajo riesgo.

El fármaco se utilizó con éxito en 16 mujeres durante 18 gestaciones, 8 con diagnóstico de tromboembolismo, 6 trombofilias y 2 lupus eritematoso sistémico. Por vía subcutánea (SC) recibieron a dosis de 20 mg/día en 11 y de 40 mg/día en las restantes. El promedio del inicio de uso fue a las 10 semanas. Del total de gestaciones, 2 finalizaron en abortos espontáneos y otras 2 en abortos tardíos en el 2º trimestre, todas ellas con el diagnóstico adicional de síndrome anti-cardiolipina.

Otros autores analizaron a 34 mujeres durante 41 gestaciones con dosis de 40 mg/día por vía SC en la mayoría de ellos. No evidenciaron hemorragia

materna a pesar de que la terapia fue utilizada a lo largo de todo el embarazo, el trabajo de parto y el puerperio inmediato. Sólo un caso presentó tromboembolismo en una mujer con infartos hepáticos y dosis de 20 mg/día por vía SC. Se realizaron además 24 procedimientos quirúrgicos (cesáreas, amniocentesis, cerclajes) así como 9 anestesiases epidurales; no reportaron hemorragias maternas ni hemorragias intraventriculares neonatales.

Numerosos estudios y revisiones informaron del uso seguro del fármaco y otras heparinas de bajo peso molecular durante la gestación.

Recomendaciones

Los estudios clínicos realizados en la mujer embarazada que han recibido el fármaco 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, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;563-5. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;26. • Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P, et al. Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. Obstet Gynecol 1996;87:380-3.
- Ellison J, Walker ID, Greer IA. Antenatal use of enoxaparin for prevention and treatment of thromboembolism in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 2000;107:1116-21. • Ensom MH, Stephenson MD. Low-molecular-weight heparin in pregnancy. Pharmacotherapy 1999;19:1013-25. • Laifer SA, Stiller RJ, et al. Low-molecular-weight heparin for treatment of pulmonary embolism in a pregnant woman. Tromb Haemost 1999;82:1361-2. • Nelson-Piercy C. Low molecular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis. Br J Obstet Gynaecol 1994;101:6-8. • Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. Tromb Haemost 1999;81:668-72. • Sturridge F, de Swiet M, Letsky E. The use of low molecular weight heparin for thromboprophylaxis in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1994;101:69-71.

Fármaco		ERITROPOYETINA ALFA			
Sinónimos		Epoetina alfa			
Grupo farmacológico		Hematopoyetico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

ya que los estudios disponibles son contradictorios; sin embargo sí lo hace en ratones gestantes en cantidades significativas.

La administración a ratas a 5 veces la dosis en el ser

humano demostró efectos fetotóxicos con disminución del crecimiento, retraso en la apertura de los ojos, retraso en la osificación y disminución del número de vértebras caudales.

La experiencia con el uso durante el embarazo es muy escasa limitándose a casos aislados; no existen estudios adecuados.

Se reportó el caso de una mujer asiática con diagnóstico de gromeluronefritis crónica en tratamiento con diálisis 8 años antes de la gestación y 22 meses posteriores al inicio del tratamiento con el fármaco semanalmente. Recibió desde la semana 20 de gestación 4.500-9.000 U/semana hasta la semana 36; a lo largo de la gestación tanto la presión arterial como el crecimiento fetal fueron inalterados. Nació un niño sano de 2.369 gr, con puntuación de Apgar 9 - 9 al minuto y a los 5 minutos de vida respectivamente.

Bibliografía

• Braga J, Marques R, Branco A, et al. Maternal and perinatal implications of the use of human recombinant erythropoietin. Acta Obstet Gynecol Scand 1996;75:449-3. • Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;572-6. • Fujimi S, Hori K, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient following rHuEPO therapy and on long-term dialysis. J Am Soc Nephrol 1990;1:391. • Harris SA, Payne G Jr, Putman JM. Erythropoietin treatment of erythropoietin-deficient anemia without renal disease during pregnancy. Obstet Gynecol 1996;87:812-4. • Koury MJ, Bondurant MC, et al. Erythropoietin messenger RNA levels in developing mice and transfer of 125I-erythropoietin by the placenta. J Clin Invest 1988;82:154-9. • Scott LL, Ramin SM, Richey M, et al. Erythropoietin use in pregnancy: two cases and a review of the literature. Am J Perinatol 1995;12:22-4. • Thomas RM, Canning CE, Cotes PM, et al. Erythropoietin and cord blood haemoglobin in the regulation of human fetal erythropoiesis. Br J Obstet Gynaecol 1983;90:795-800. • Yankowitz J, Piraino B, Laifer SA, et al. Erythropoietin in pregnancies complicated by severe anemia of renal failure. Obstet Gynecol 1992;80:485-8.

mente.

Posteriormente se informaron de numerosos casos clínicos en que el fármaco fue utilizado durante todos los trimestres del embarazo, sólo o en combinación con otros, acorde a la patología materna, con resultados dispares, pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

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.

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

Fármaco	ESTREPTOQUINASA					
Grupo farmacológico	Trombolítico					
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 en mínimas cantidades sin efectos fibrinolíticos en el feto, aunque los anticuerpos antiestreptoquinasa cruzan la placenta y llegan al feto.

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

No se informó que la exposición al fármaco tenga efectos teratogénos sobre el feto humano.

Las complicaciones del tratamiento trombolítico durante el embarazo incluyen hemorragia materna principalmente, parto pretérmino y pérdida fetal.

La incidencia de hemorragia con significación clínica en pacientes tratadas con trombolíticos por trombosis venosa aguda en ausencia de gestación oscila

entre 6 y 30%; este riesgo es 3 veces mayor que con la heparina sola.

Se sugirió que el tratamiento trombolítico durante el 1º trimestre del embarazo tiene el riesgo teórico de alterar la implantación placentaria. Sin embargo, en 7 casos comunicados de exposición en esta etapa del embarazo, sólo en uno se produjo la pérdida del feto.

Se informó el caso de una mujer de 24 años quien recibió el fármaco a la semana 34 por embolismo pulmonar masivo, luego del cual se produjo la muerte del feto. Sin embargo, la autopsia reveló ausencia de hemorragia fetal por lo que la causa probable de muerte fue atribuida a hipoxia materna.

Otros casos fueron presentados, en ellos el fármaco se utilizó en la terapia de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o trombosis de una válvula

protésica, en su mayoría luego de la semana 28. Se publicaron algunos informes de resultados materno-fetales favorables, aunque el tratamiento se asoció a hemorragia materna, incluidos abortos espontáneos o hemorragia vaginal leve, en especial cuando se administraron cerca de la finalización de la gestación.

Sin embargo, la revisión más amplia disponible indica que la tasa de pérdida gestacional en pacientes que recibieron tratamiento trombolítico era de sólo 5,8%, que incluyó dos muertes maternas.

También se señaló el riesgo de desencadenamiento del parto antes del término por la activación del plasminógeno circulante.

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.

El tratamiento trombolítico se considera que está contraindicado durante el embarazo, en el parto o en las primeras dos semanas post-parto, por el riesgo potencial de hemorragia materna y fetal. No existen estudios controlados sobre la eficacia y seguridad de la estreptoquinasa durante la gestación.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1488-90. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;26. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Levine MN, Goldhaber SZ, Gore JM, et al. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. Chest 1995;108:S291-301. • Ludwig H. Results of streptokinase therapy in deep venous thrombosis during pregnancy. Postgrad Med J 1973;49(Suppl 5):65-7. • McTaggart DR, Ingram TG. Massive pulmonary embolism during pregnancy treated with streptokinase. Med J Aust 1977;1:18-20. • Pfeifer GW. Distribution and placental transfer of 131-I streptokinase. Aust Ann Med 1970;19(Suppl):17-8. • Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. Ann Intern Med 1996;125:751-62. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1164-7. • Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1995;50:534-41.

Fármaco		ETAMSILATO			
Grupo farmacológico		Hemostático			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1425.

Recomendaciones

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

Fármaco	FACTOR VIII				
Sinónimos	Factor antihemofílico A, Globulina antihemofílica				
Grupo farmacológico	Hemostático				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en mujeres ni en animales de experimentación, 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

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1413.

Fármaco	FENINDIONA				
Grupo farmacológico	Anticoagulante cumarínico oral				
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim X	2º trim X	3º trim X

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Los derivados de la cumarina cruzan la placenta humana alcanzando en sangre fetal niveles similares a los observados en sangre materna.

La exposición fetal, entre las semanas 6 y 12 de gestación a los derivados de la cumarina se asoció con una embriopatía conocida como el Síndrome de la Warfarina, similar a la condromalacia puntiforme caracterizada por epífisis punteadas, hipoplasia nasal y de extremidades; afecta 0 a 67% de los fetos con riesgo estimado en 5-10%.

Las anomalías esqueléticas vinculadas con embriopatía se creen secundarias a la participación de la vitamina K en la modificación postraduccional de

proteínas, que les permite unirse al calcio más que a complicaciones hemorrágicas.

Aunque el evitar la exposición durante las primeras 6 a 12 semanas del embarazo puede impedir el riesgo de embriopatía esquelética, se puede presentar hemorragia fetal en cualquier momento de la gestación, incluso cuando el tiempo de protrombina materno se mantiene en los niveles aceptados como terapéuticos, lo que causa una alta tasa de pérdidas fetales. Además, se comunicó anomalías del sistema nervioso central (SNC), que incluyen displasia dorsal y ventral, y atrofia cerebelosa, todas en la línea media. Como consecuencia, pueden ocurrir atrofia óptica, microcefalia o retraso mental.

Las anomalías del SNC, aunque menos frecuentes, tienen un significado clínico mayor que el síndrome de la warfarina, causado por la hemorragia que impide el crecimiento posterior del SNC.

También puede ocurrir aborto, muerte fetal y muerte neonatal.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

Si la mujer está siendo tratada con el fármaco o comienza un embarazo debe recibir información sobre los riesgos potenciales para el feto.

Se debe valorar la necesidad del tratamiento frente a los riesgos para el feto. Si el tratamiento anticoagulante es necesario, especialmente durante el 1º trimestre de la gestación, recurrir a la heparina.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1277. • Chong MKB, Harvey D, deSwiet M. Follow-up study of children whose mothers were treated with warfarin during pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1984;91:1070-3. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Lecura F, Desnos M, Taurelle R. Anticoagulant therapy in pregnancy: Report of 54 cases. Acta Obstet Gynecol Scand 1996;75:217-21. • Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, et al. Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. JAMA 1980;243:1549-51.

Fármaco		FILGASTRIM			
Grupo farmacológico		Factor estimulante de colonias de granulocitos			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta en la rata al final de la gestación, además por su alto peso molecular cruza la placenta humana a finales del 2º o 3º trimestre de la gestación.

La administración a ratas a dosis mayores de 575 µg/kg/día durante la organogénesis (dosis en el humano de 5-10 µg/kg/día) no tiene efectos teratogénicos y no se asocia a muerte fetal de la cría.

La información sobre los efectos luego de la exposición al fármaco durante el embarazo es muy escasa y además con resultados dispares.

Algunos estudios o casos clínicos no evidenciaron

alteraciones teratogénicas ni otros efectos adversos fetales sin embargo otros desarrollaron neutropenia, abortos espontáneos, hidronefrosis o defectos cardíacos septales.

Recomendaciones

Los estudios en animales de experimentación no 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

• Arango HA, Kalter CS, Decesare SL, et al. Management of chemotherapy in a pregnancy complicated by a large neuroblastoma. Obstet Gynecol 1994;84:665-8. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;640-3. • Calhoun DA, Rosa C, Christensen RD. Transplacental passage of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in women with an imminent preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1306-11. • Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I, et al. Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Bone Marrow Transplant 2000;25:85-9. • Cottle TE, Fier CJ, et al. Risk and benefit of treatment of severe chronic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. Semin Hematol 2002;39:134-40. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;94. • Medlock ES, Kaplan DL, Cecchini M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor crosses the placenta and stimulates fetal rat granulopoiesis. Blood 1993;81:916-22. • Sangalli MR, Peek M, McDonald A. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor treatment for acquired chronic severe neutropenia in pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2001;41:470-1.

Fármaco	FITOMENADIONA				
Sinónimos	Vitamina K ₁ , filoquinona, fitonadiona				
Grupo farmacológico	Vitamina				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta en cantidades limitadas, posiblemente por difusión facilitada. A pesar de la existencia de niveles normales en sangre materna de 0,20 ng/ml, no se detectaron cantidades significativas en sangre del cordón umbilical.

No se informó de estudios realizados en animales de experimentación para evaluar los potenciales riesgos teratogénicos o no teratogénicos.

El ingreso dietético recomendado de vitamina K₁ en el embarazo es de 45 µg/día (100 nmol); a dosis menores de 20 mg el fármaco no demostró ser tóxico.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos adversos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 5 fueron expuestos durante el 1º trimestre; hallaron 4 (80%) malformaciones mayores de 1 esperada, incluidas (encontradas/esperadas) 2/0 malformaciones cardiovasculares y 1/0 espina bífida. No se reporta-

ron anomalías en otras 4 categorías clasificadas como labio leporino, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos son muy escasos para confirmar una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio a doble ciego incluyó 933 gestaciones cerca del término que recibieron 20 mg de vitamina K₁ o K₂, no evidenciaron efectos tóxicos incluyendo asociación con bajo peso al nacer, mortalidad perinatal, asfixia o ictericia neonatal.

Se sugirió la administración oral de vitamina K₁ durante las dos últimas semanas de gestación en mujeres bajo tratamiento con anticonvulsivantes para evitar la hipoprotrombinemia y hemorragia del recién nacido, pero la eficacia de esta conducta no ha sido demostrada.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida. La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1309-11.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;27.
- Lane PA, Hathaway WE. Vitamin K in infancy. J Pediatr 1985;106:351.
- Olson JA. Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin K in humans. Am J Clin Nutr 1987;45:697-92.
- Payne NR, Hasegawa DK. Vitamin K deficiency in newborns: a case report in alpha-1-antitrypsin deficiency and a review of factors predisposing to hemorrhage. Pediatrics 1984;73:712-6.
- Shearer MJ, Rahim S, Barkhan P, et al. Plasma vitamina K1 on mothers and their newborn babies. Lancet 1982;2:460.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1624.

Fármaco	FÓLICO, ácido				
Grupo farmacológico	Vitamina del complejo B				
FDA			CERP (*)		
1º trim A	2º trim A	3º trim A	1º trim A	2º trim A	3º trim A
Mayor a las dosis dietéticas recomendadas: C					

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El folato sérico materno disminuye progresivamente a lo largo de la gestación normal, alcanzando su nivel más bajo durante el 3° trimestre del embarazo y en el puerperio; alguna observación indicó que las mujeres bien nutridas y no suplementadas no presentan un descenso significativo, siendo la disminución mayor en mujeres de bajo nivel socioeconómico, en multigestas, fumadoras y en los embarazos múltiples.

Niveles muy bajos de los folatos séricos, por debajo del límite inferior de la normalidad, se encontraron desde el 15% hasta el 54% de las gestantes. Las mujeres con deficiencia de folatos, particularmente aquellas que desarrollan anemia megaloblástica, tienden a tener un folato sérico bajo aunque existe cierto grado de superposición con los valores observados en los embarazos normales. La suplementación farmacológica causa un aumento significativo de la folatemia e impide el descenso sérico durante la gestación.

Los folatos se incorporan a los eritrocitos en la médula ósea durante la eritropoyesis; existe alguna pérdida desde los reticulocitos, pero después permanecen dentro del hematíe hasta el final de su vida media. La concentración eritrocitaria es 30 veces más alta que en el plasma y su descenso es prueba evidente de deplección tisular.

Algunos estudios, realizados en mujeres de clase media y bien nutridas, no pudieron demostrar un descenso de los folatos eritrocitarios (FE) durante la gestación. Sin embargo, la mayoría de las observaciones demostraron su descenso, aunque más lentamente que el folato sérico. Los FE disminuyen de forma continua a partir de la semana 18 de gestación en las mujeres que no reciben suplementos de folatos y consumen la dieta habitual de las sociedades occidentales, pero aumentan en aquellas que reciben suplementos de folatos.

Por otra parte, los suplementos farmacológicos impiden el descenso del FE durante la gestación.

Los folatos cruzan con rapidez la placenta humana hacia el feto; tras la administración de 5 mg de ácido pteroilglutámico por vía intravenosa a la madre, los folatos desaparecen con rapidez de la circulación materna, hecho más evidente en las madres hipovitaminémicas, mientras que en sangre fetal aumentan muy rápidamente y permanecen elevados durante varias horas. Esta observación sugiere que existe un mecanismo de transporte activo hacia la circulación fetal, por lo que incluso cuando existe carencia materna importante persiste la captación por el feto. Además, parece ser que la placenta tiene la capacidad de almacenar folatos, ocurriendo la transferencia hacia el feto sólo cuando los receptores tisulares

placentarios están saturados.

En las gestaciones normales a término, los folatos séricos (FS) y FE fetales son más altos que los maternos, existiendo una correlación materno-fetal positiva. En etapas más precoces del embarazo (semanas 14-21) la relación entre los FS y FE de la madre y el feto es similar. La alta concentración en la sangre fetal puede ser debido, al menos en parte, a la existencia de una proteína transportadora con alta afinidad por los folatos diferentes o en cantidades diferentes a las que existe en el organismo materno.

La suplementación farmacológica a la madre durante el embarazo se asocia con niveles más altos de los FS y FE en el nacido. El feto comienza a depositar los folatos en el hígado al final del 3° trimestre. Se estimó que el contenido total de folatos en la unidad feto-placentaria al término de la gestación es de 800 μg .

En el modelo experimental, la deficiencia por un lado y la exposición prenatal a los fármacos antagonistas de los folatos por el otro, se asoció con aumento de malformaciones congénitas en la descendencia. Así por ejemplo, los suplementos administrados al animal reducen la incidencia de defectos del tubo neural (DTN) en la descendencia.

La evidencia de que ciertos factores nutricionales pueden tener un papel en el desarrollo de los DTN (anencefalia, encefalocele y espina bífida) en el ser humano, se identificó por primera vez poco después de la II Guerra Mundial, al observar un aumento en la incidencia de espina bífida y anencefalia en Alemania y Holanda. La posibilidad de que los folatos estuviesen involucrados en este hecho fue señalada en 1964.

Se analizó la relación entre ingreso dietético antes y durante el embarazo y el riesgo de DTN; aunque los estudios realizados tienen importantes limitaciones metodológicas, indicaron que cuando el ingreso dietético es bajo se asocia con aumento en el riesgo de DTN y además, sugirieron la existencia de un defecto genético en el metabolismo de las madres con recién nacidos con DTN.

En un estudio de casos (20 madres con dos o más nacidos con DTN) y controles (20 madres sin antecedente de DTN), el ingreso dietético de tiamina, riboflavina, piridoxina, nicotinamida, folatos totales, vitamina C y vitamina D fueron menores en los casos que en los controles, aunque sin alcanzar significación estadística. La mayoría de los niveles séricos de vitaminas fueron inferiores en los casos que en los controles, pero sólo la concentración de folatos en los eritrocitos fue significativamente inferior (34% más baja en los casos que en los controles). No existe correlación entre el ingreso dietético y el nivel de folatos en suero, tanto en los casos como en los controles. Existe una correlación significativa entre ingreso dietético y folatos en hematíes en los controles ($r = 0,45$), pero no en los casos ($r = 0,18$),

por lo que se sugiere la existencia de un defecto genético en el metabolismo de los folatos en las madres con nacidos del DTN.

En otro estudio de casos y controles que fue diseñado para comprobar la hipótesis de que un ingreso materno adecuado de folatos por la dieta en las primeras 6 semanas de gestación tiene un efecto protector sobre la ocurrencia de DTN en la descendencia; los casos fueron recién nacidos con anencefalia, espina bífida o encefalocele; dos grupos controles: 1) por cada caso, un control con una malformación diferente a un DTN, y 2) por cada caso, dos controles con nacidos sin anomalías. El riesgo de tener un nacido con DTN aumenta según disminuye el ingreso dietético de folatos libre y total en la dieta. Un efecto dosis-respuesta similar se observa también para la ingesta de fibra, calcio, vitamina C y caroteno. Muchos de los alimentos ricos en folatos tienen un alto contenido en fibra, caroteno, riboflavina y vitamina C; en consecuencia una dieta pobre en folato suele ser pobre en otros nutrientes, sin que estos tengan necesariamente una relación causal con los DTN.

Un estudio de cohortes analizó la dieta periconcepcional mediante un cuestionario sobre el consumo de alimentos en 11.944 mujeres que no realizaron suplementación con folatos. Comparando la prevalencia de DTN en la descendencia de las mujeres (11.389) que consumieron $> 100 \mu\text{g}/\text{día}$ de folatos (no especificado si en forma libre o total), con la observada en las 555 mujeres con consumo $< 100 \mu\text{g}/\text{día}$ proporciona un cociente de 0,42 (IC 95% 0,15-1,13). El examen de los datos puede demostrar una tendencia al riesgo, sin que el intervalo de confianza pueda demostrar una relación causal entre ingreso dietético de folatos y DTN en la descendencia.

Durante las dos últimas décadas la hipótesis de que la suplementación periconcepcional de vitaminas y/o folatos reduce el riesgo de DTN ha sido objeto de estudio. Esta suplementación en la mujer con el antecedente de un nacido con DTN se asoció con reducción en la probabilidad de recurrencia del problema. Un ensayo clínico controlado, randomizado y doble ciego, realizado en 111 mujeres con el antecedente de un nacido con DTN, la tasa de recurrencia fue 0/44 en las mujeres que realizaron suplementación periconcepcional con 4 mg/día de ácido fólico (AF) y de 6/67 en las mujeres que no aceptaron la suplementación o la hicieron de una forma incompleta. El pequeño número de observaciones impidió que las diferencias sean significativas.

En otro estudio clínico, los casos fueron mujeres con antecedente de recién nacido con DTN, que aceptaron recibir un suplemento de un preparado multivitamínico que incluía AF a dosis de 0,36 mg/día y los controles mujeres, que con el mismo antecedente,

rechazaron la propuesta. El riesgo de recurrencia en las mujeres suplementadas fue de alrededor de 1/7 que en las no suplementadas.

Además se presentó un informe en que los casos fueron 81 mujeres con el antecedente de un recién nacido con DTN que recibieron 5 mg/día de AF antes y durante el embarazo; el grupo control estuvo formado por 114 mujeres que no recibieron suplementación. Los resultados indican la ausencia de recurrencia de DTN en la descendencia de mujeres que realizaron suplementación preconcepcional con AF. En el grupo control, en 4 casos ocurrió una recurrencia de DTN.

En un ensayo clínico randomizado, doble ciego, con diseño factorial y multicéntrico para conocer si el suplemento periconcepcional con 4 mg/día de AF, un preparado multivitamínico, ambos o ninguno pueden prevenir la recurrencia de los DTN en mujeres con el antecedente. La suplementación se realizó desde el momento de la randomización hasta la semana 12 de gestación. Incluyó 1.195 mujeres con datos sobre el resultado del embarazo actual; en 27 casos tuvieron un nacido con DTN, 6 en los grupos con AF y 21 en los otros dos grupos. El efecto protector del AF fue del 72%, RR 0,28 (IC 95% 0,12-0,71). Los preparados multivitamínicos, sin AF no tuvieron efecto protector, RR 0,80 (IC 95% 0,32-1,72). No observaron efectos adversos causados por la suplementación con AF. Los autores concluyen afirmando que la suplementación con AF permite prevenir el 72% de los DTN, con un intervalo que puede oscilar desde el 29% al 88%.

Sin embargo, menos del 10% de los DTN son recurrentes y más del 95% de los embarazos con DTN ocurren en mujeres sin el antecedente; por esta razón también se investigó la influencia que sobre el riesgo de aparición por primera vez de un nacido con DTN tiene la suplementación con vitaminas y/o folatos, demostrando una disminución del riesgo en las mujeres suplementadas.

Un estudio realizado a partir de los datos del "Atlanta Birth Defects Case-Control Study", que informa de una reducción en la ocurrencia de recién nacidos con DTN en madres que recibieron suplementos periconcepcionales con un preparado multivitamínico.

Se estudió la relación entre el ingreso multivitamínico en general, y de AF en particular, sobre el riesgo de DTN en una cohorte de 23.491 mujeres sometidas a "screening" de alfafetoproteína o amniocentesis alrededor de la semana 16 de gestación. La prevalencia de DTN entre las mujeres que no tomaron suplementos multivitamínicos antes y después de la concepción o sólo antes del diagnóstico del embarazo fue de 3,5/1000. En cambio, la prevalencia entre las mujeres que tomaron suplementos con AF

durante las primeras seis semanas de gestación fue del 0,9/1000.

Otro estudio informa de la ausencia de relación entre la suplementación periconcepcional de preparados multivitamínicos o de AF con la ocurrencia de DTN.

Un estudio controlado y randomizado, prospectivo sobre la eficacia de la suplementación periconcepcional multivitamínica en la reducción de la incidencia de la primera ocurrencia de los DTN. Las mujeres que planificaban su embarazo fueron asignadas al azar a recibir suplemento vitamínico con 0,8 mg de AF o a recibir un suplemento sólo diariamente desde al menos un mes antes de la concepción hasta después de las dos primeras faltas menstruales o más. En las 2.052 mujeres que no recibieron suplementos multivitamínicos ocurrieron 6 casos de nacidos con DTN, mientras que en las 2.104 mujeres que tomaron preparados multivitamínicos conteniendo AF no ocurrió ningún caso.

Otro estudio multicéntrico fue diseñado para determinar si el AF reduce la incidencia de riesgo de aparición por primera vez de DTN en la descendencia. Los casos incluyeron 436 madres con recién nacidos con DTN y sus controles asignados fueron 2.615 madres con recién nacidos con otras malformaciones mayores, en diversas instituciones de salud. El RR para el consumo diario de preparados multivitamínicos que contiene AF durante el periodo periconcepcional (28 días antes y después del último periodo menstrual) fue 0,4 (IC 95% 0,2-0,6). La dosis utilizada con mayor frecuencia fue de 0,4 mg/día. Estos datos sugieren que el ingreso periconcepcional de 0,4 mg/día de AF reduce el riesgo de ocurrencia de lo DTN en alrededor de un 60%.

Un ingreso dietético relativamente alto de folatos también puede reducir el riesgo. El efecto protector parece estar limitado al uso diario durante el periodo periconcepcional; no observaron reducciones apreciables del riesgo cuando la suplementación no es diaria, o se comienza a administrar al segundo mes lunar de gestación, con independencia de la duración. Entre las mujeres que no realizan la suplementación, un ingreso dietético relativamente alto de folatos también parece reducir el riesgo.

Datos del Estudio Colaborativo Español sobre Malformaciones Congénitas, estudio de casos (nacidos con DTN) y controles (nacidos con otras anomalías congénitas), excluyendo aquellos con familiares con DTN, sobre la influencia de los suplementos de polivitaminas y AF en cualquier momento durante el 1º trimestre de la gestación, revelaron que el riesgo relativo indirecto (OR) global fue de 0,69 (IC 95% 0,51-0,94). Un total de 22 de las 54 madres con niños con DTN, y 1.022 de 2.163 madres de niños con otros defectos tomaron diariamente una dosis

igual o superior a 0,3 mg de AF, OR 0,61 (IC 95% 0,38-0,96). El OR para las expuestas a una dosis < 0,3 mg/día de AF fue de 0,76 ($p = 0,2$).

Por otra parte, un estudio randomizado y controlado para conocer el efecto de la suplementación multivitamínica periconcepcional sobre los DTN y otras malformaciones congénitas se llevó a cabo en un grupo de 2.104 mujeres que recibieron un preparado multivitamínico, incluyendo 0,8 mg de AF, mientras que otro grupo de 2.052 mujeres sólo recibió un preparado con elementos traza. El suplemento se realizó diariamente desde al menos un mes antes hasta al menos 2 meses después de la concepción. La tasa de anomalías congénitas fue significativamente inferior en el grupo que recibió preparados multivitamínicos (9,0/1000) que en el grupo que sólo recibió elementos traza (16,6/1000), RR 1,85 (IC 95% 1,02-3,38); la diferencia no puede ser explicada sólo por la reducción en la incidencia de DTN. La suplementación multivitamínica periconcepcional puede reducir no sólo la tasa de DTN sino también la tasa de anomalías congénitas mayores de origen no genético. Se requieren estudios adicionales para identificar el factor responsable de este hecho.

No existen estudios que demuestren de forma definitiva la seguridad materna y fetal de la suplementación con AF; sin embargo, los folatos fueron utilizados ampliamente durante el embarazo sin que se hayan comunicado efectos adversos. Una complicación conocida de la suplementación con AF es el retraso en el diagnóstico de la deficiencia de vitamina B₁₂, que puede conducir a la progresión de las secuelas neurológicas; pero esta complicación es poco probable que ocurra en la mujer en edad reproductiva.

Recomendaciones

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

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia recomienda que la suplementación con folatos debe comenzar al menos un mes antes de la concepción y continuar durante las primeras 10-12 semanas de gestación. El efecto protector parece estar limitado al consumo diario durante el periodo periconcepcional; no existe una reducción apreciable del riesgo cuando el suplemento es irregular o se inicia a partir del segundo mes de la gestación.

La dosis óptima de folatos que reduce el riesgo de aparición de los DTN es desconocida. Hasta que exista otra evidencia, parece prudente recomendar, al menos, las dosis utilizadas en los ensayos clínicos que han demostrado la eficacia de la suplementación: 1) En la mujer con bajo riesgo de tener un

feto con DTN, con el objetivo de prevenir la ocurrencia, al menos 0,8 mg/día, además de una dieta equilibrada, y 2) En la mujer con alto riesgo de tener un feto con DTN, con el objetivo de prevenir la recurrencia, al menos 4 mg/día, además de una dieta equilibrada.

Ante la ausencia de efectos adversos de la dosis recomendada en la población de bajo riesgo, y la existencia de otros beneficios para la salud de una dieta adecuada, todas las mujeres en edad reproductiva capaces de comenzar un embarazo, incluyendo aquellas que toman contraceptivos orales, deben ser informadas de incrementar su ingreso diario de folatos hasta alcanzar los requerimientos periconcepcionales.

No se recomienda la utilización de preparados multivitamínicos, ya que el aumento de la dosis necesario para lograr el aporte recomendado de folatos, tiene riesgos potenciales para la madre y el feto (exceso de vitamina A y D).

Además, recomendaciones similares han sido publicadas por diferentes instituciones sanitarias y socie-

dades profesionales.

En la actualidad, la administración de suplementos farmacológicos de folatos es el método más seguro y eficaz para lograr un aporte adecuado tanto en la mujer de alto riesgo como de bajo riesgo que planifica iniciar un embarazo.

La principal limitación de la suplementación farmacológica es que muchas mujeres no planifican su embarazo, y en consecuencia no realizan una consulta preconcepcional donde recibirían el consejo y las recomendaciones adecuadas sobre la conveniencia de iniciar una suplementación con folatos, desde ese momento hasta el final del primer trimestre de la gestación.

La suplementación farmacológica no sólo requiere conocer las recomendaciones, sino también que la mujer esté motivada para actuar en consecuencia. En la población general, sin factores de riesgo específicos, una gran proporción de embarazos no son planificados y sólo un pequeño número de parejas acuden a realizar una consulta preconcepcional. En consecuencia, para alcanzar una razonable cobertura de la población, se debe realizar una intensa campaña educativa y publicitaria, con puntos de actuación a nivel de medicina general, clínicas de planificación familiar, servicios de salud, etc.

Bibliografía

- Baker H, Frank O, De Angelis B, et al. Role of placenta in maternal-fetal vitamin transfer in humans. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:792-6.
- Bower C, Stanley F. Dietary folate as a risk factor for neural tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Med J Austr* 1989;150:613.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;682-95.
- Chanarin I, Rothman D, et al. Folate status and requirement in pregnancy. *BMJ* 1968;2:390-4.
- Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *BMJ* 1993;306:1645.
- Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;28.
- Economides DL, Ferguson J, MacKenzie IZ, et al. Folate and vitamin B12 concentrations in maternal and fetal blood, and amniotic fluid in second trimester pregnancies complicated by neural tube defects. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:23-5.
- Ek J, Magnus EM. Plasma and red blood cell folate during normal pregnancies. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1981;60:247-51.
- Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Giles AC. An account of 335 cases of megaloblastic anemia of pregnancy and the puerperium. *J Clin Pathol* 1966;19:1-11.
- Giles PF, Harcourt AG, Whiteside MG. The effect of prescribing folic acid during pregnancy on birthweight and duration of pregnancy. A double-blind trial. *Med J Aust* 1971;2:17-21.
- Hall MH, Pirani BB, Campbell D. The cause of the fall in serum folate in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1976;83:132-6.
- Hibbard DE. Plasma and erythrocyte folate concentrations in normal mature infants. *Arch Dis Child* 1973;48:743-5.
- Hibbard ED, Smithells WE. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965;1:1254.
- Iyengar L, Apte SV. Nutrient stores in human foetal liver. *Br J Nutr* 1972;27:313-7.
- Kaminetzky HA, Baker H, Frank O, et al. The effects of intravenously administered water-soluble vitamins during labor in normovitaminemic and hypovitaminemic gravidas on maternal and neonatal blood vitamin levels at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:697-703.
- Laurence KM, James N, Miller MH, et al. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *BMJ* 1981;282:1509.
- Loria A, Vaz-Pinto A, Arroyo P. Nutritional anemia. VI. Fetal hepatic storage of metabolites in the second half of pregnancy. *J Pediatr* 1977;91:569-73.
- Martínez Frías ML, Rodríguez Pinilla E. Suplementos de AF y defectos del tubo neural. *Lancet* (ed esp) 1993;322:116.
- Mills J, Rhoads GG, Simpsom JL, et al. The National Institute of Child Health and Human Development Neural Tube Defect Study Group. The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural tube defects. *N Engl J Med* 1989;321:430.
- Milunsky A, Jick H, Jick SS, et al. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989;262:2847.
- Morgan BLG, Winick M. The effects of folic acid supplementation during pregnancy in the rat. *Br J Nutr* 1978;40:529.
- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131.
- Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, et al. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988;260:3141.
- Navarrete L. Importancia del aporte de folatos y repercusión de los niveles de folatemia sobre la madre y el feto. Experiencia clínica. *Seminarios Internacionales sobre Hierro y Folatos. Repercusiones en la madre y el feto*. Hospital Sta. Cristina. Madrid. 1990;63-84.
- Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR* 1992;41:3-7.
- Smithells RW, Nevin NC, Seller MH, et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defects recurrences. *Lancet* 1983;1:1027.
- SOGC Genetics Committee. Recommendations on the use of folic acid for the prevention of neural tube defects. *J Soc Obstet Gynaecol* 1993; Mar (suppl): 41-6.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1589.
- Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects - 1983-1991. *MMWR* 1991;40:513-6.
- Vergel RG, Sánchez LR, Heredero BL, et al. Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience. *Prenat Diagn* 1990;10:149.
- Vobecky JS, Vobecky J, Shapcott D, et al. Biochemical indices of nutritional status in maternal, cord, and early neonatal blood. *Am J Clin Nutr* 1982;36:630-42.
- Weller MM, Shapiro S, Mitchell AA. Periconceptional folic acid exposure and risk of recurrent neural tube defects. *JAMA* 1993;269:1257.
- Yates JR, Ferguson-Smith A, Shenkin A, et al. Is disordered folate metabolism the basis for the genetic predisposition to neural tube defects? *Clin Genet* 1987;31:279.
- Zamorano AF, Arnalich F, Casas ES, et al. Levels of iron, vitamin B12, folic acid and their binding proteins during pregnancy. *Acta Haematol* 1985;74:92-6.

Fármaco	HEPARINA				
Grupo farmacológico	Anticoagulante				
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

La heparina no cruza la placenta humana. La dosis necesaria para alcanzar un efecto anticoagulante eficaz es mayor durante el embarazo. Este hecho se debe al aumento de las proteínas de unión a heparina (por ejemplo, factor de von Willebrand), del volumen plasmático, de la depuración renal y de la fragmentación de heparina por la placenta, lo que da lugar a la menor biodisponibilidad de la heparina subcutánea.

Algunas mujeres pueden requerir hasta 40.000 unidades por vía intravenosa (IV) en 24 horas para conservar un tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPA) terapéutico y hasta 20.000 unidades por vía subcutánea (SC) cada 8 horas para lograr un TTPA terapéutico (1,5 a 2,5 veces el correspondiente al control) durante todo el intervalo de uso, dada la menor biodisponibilidad por vía SC en comparación con la IV.

La pauta de 5.000 unidades cada 12 horas puede ser insuficiente para lograr una profilaxis adecuada durante el 2º y 3º trimestres de la gestación. Cuando se cuantifica la heparina como actividad contra el factor Xa (análisis de heparina), que puede detectar concentraciones muy bajas de heparina, las embarazadas requieren dosis mayores para lograr el mismo grado de profilaxis que el obtenido con 5.000 unidades cada 12 horas en las no embarazadas.

La dosis promedio necesaria para alcanzar una concentración profiláctica (0,08 a 0,15 U/ml) es de 8.200 unidades SC cada 12 horas. Dada la menor biodisponibilidad durante el embarazo, las dosis IV y SC necesitarían ser mayores para una anticoagulación profiláctica y terapéutica.

La administración a la madre durante el embarazo no se asoció con efectos teratógenos sobre el feto humano.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 65 fueron expuestos durante el 1º trimestre; hallaron 7 (10,8%) malformaciones congénitas de 3 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 4/0,6 malformaciones cardiovasculares, 0/0 labio leporino, 0/0 espina bífida, 1/0 polidactilia, 0/0 defectos de reducción de miembros y 1/0 hipos-

padias. Sólo para las malformaciones cardiovasculares podría ser sugestiva la asociación con la exposición al fármaco, sin embargo otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Los informes sobre la aparición de otros efectos adversos sobre el feto proporcionaron resultados contradictorios. Mientras una extensa revisión concluye afirmando que el fármaco no es claramente más seguro que otros anticoagulantes durante el embarazo, otra llega a una conclusión opuesta.

Un estudio retrospectivo de 100 embarazos consecutivos en 77 mujeres en los que se usó heparina, 98 para la prevención o tratamiento del tromboembolismo venoso y 2 en el tratamiento de válvulas cardíacas protésicas, comunicó que la tasa de resultados adversos fetales y neonatales era comparable a la de embarazos normales.

Aunque parece ser segura para el feto, su uso durante el embarazo se puede asociar con efectos adversos maternos, además de los riesgos de hemorragia o de anticoagulación inadecuada, como trombocitopenia inducida por heparina y osteoporosis.

Se describieron dos formas de trombocitopenia asociada con la heparina; la trombocitopenia no inmunitaria, de aparición precoz, de 2 a 5 días después de iniciar el tratamiento, que se cree secundaria a una activación directa débil por la heparina, pero que no se asocia con efectos adversos y la trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (TIH) secundaria a anticuerpos antiplaquetarios IgG dependientes de heparina que causan una agregación plaquetaria y un riesgo sustancial de complicaciones trombóticas. La incidencia de TIH, confirmada serológicamente, cuando se administra heparina no fraccionada a dosis de 7.500 unidades 2 veces al día en la profilaxis de la cirugía selectiva, es de alrededor del 1% a los 7 días y del 3% a los 14 días.

En las pacientes tratadas se debe realizar recuentos plaquetarios frecuentes entre 5 y 15 días después de iniciar el tratamiento. Como la TIH es un trastorno altamente protrombótico, se debe suspender la heparina y aplicar una estrategia terapéutica alternativa (un heparinoide de bajo peso molecular; el danaparoid sódico fue eficaz en 93% de 88 pacientes con trom-

bocitopenia y trombosis inducidas por heparina).

La osteoporosis inducida por la heparina es una de las complicaciones más frecuentes del uso del fármaco durante el embarazo, sin embargo, las fracturas sintomáticas son poco frecuentes. Un estudio radiográfico prospectivo, con imágenes de columna o cadera postparto, indicó que en el 17% de las embarazadas tratadas con heparina profiláctica existía osteopenia.

Los estudios prospectivos de densitometría ósea demostraron este fenómeno a nivel subclínico, habiéndose observado un descenso del 10% a nivel del fémur proximal en el postparto inmediato. Aunque

la densidad ósea mejora tras interrumpir el tratamiento, aún persistía un descenso evidente a los 6 meses del parto.

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.

La heparina es el anticoagulante ideal durante el embarazo, ya que por su tamaño molecular no cruza la placenta.

Bibliografía

• Barbour L, Kick S, Steiner J, et al. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:862-9. • Brancazio LR, Roperi KA, Stierer R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1240-5. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;760-3. • Caruso A, De Carolis S, Ferrazzani S, et al. Pregnancy outcome in women with cardiac valve prosthesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;54:7-11. • Dahlman TC, Lindvall N, Hellgren M. Osteopenia in pregnancy during long-term heparin treatment: A radiological study post-partum. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:221-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;26. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Flessa HC, Kapsirom AB, Glueck HI, Will JJ, Miller MA, Brinker B. Placental transport of heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1965;93:570-3. • Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsch J, et al. Heparin therapy during pregnancy: Risks to the fetus and mother. *Arch Intern Med* 1989;149:2233-6. • Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68:122-40. • Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, et al. Heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1995;108(4)(suppl):258-75. • King DJ, Kelton JG. Heparin-associated thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1984;100:535-40. • Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): An overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993;70:554-61. • Nageotte MP, Freeman RK, et al. Anticoagulation in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:472. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;145. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1184. • Warkentin TE, Mark N, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-35.

Fármaco	HIERRO					
Grupo farmacológico	Mineral					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
A	A	A	A	A	A	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El hierro (Fe) cruza la placenta por transporte activo. Los niveles séricos en la mujer no embarazada son de 105 µg/dl. En la sangre del cordón umbilical del recién nacido a término de 145-240 µg/dl. Por otra parte, el feto acumula la mayor parte del Fe durante el 3º trimestre; a término contiene 246 mg de Fe en sangre y depósitos corporales.

La deficiencia materna de Fe se asocia con aumento en la incidencia de parto pretérmino, pero no con aumento en la incidencia de malformaciones congénitas y no existe acuerdo sobre su influencia en el peso al nacer.

La sugerencia de que la ingestión de Fe durante el embarazo puede ser teratogénica fue rechazada por

numerosos estudios.

El nivel de Fe materno no modifica la concentración de hemoglobina fetal, salvo que el déficit de Fe materno sea muy intenso; en este caso disminuyen los depósitos fetales de Fe. Los nacidos de madres anémicas tienen bajos depósitos de Fe y mayor tendencia a desarrollar anemia en el primer año de vida.

La sobredosificación durante el embarazo, aparentemente no produce alteraciones, con gestaciones que llegan a término.

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 o del neonato.

Durante el embarazo aumenta las necesidades de Fe para la formación de hemoglobina materna y fetal. Casi 300 mg pasan al feto y la placenta y otros 500 mg si están disponibles, a la formación de la hemoglobina materna.

El mantenimiento de la eritropoyesis fetal es una de las condiciones en las que el feto actúa como un auténtico parásito. Asegura su producción de hemoglobina captando todo el Fe necesario desde la madre. La consecuencia más importante de la deficiencia de Fe materna es la reducción de los depósitos fetales de Fe que se asocia con un aumento en el riesgo de anemia durante la infancia.

La anemia por deficiencia de hierro continúa siendo un problema en muchas partes del mundo. Pocas mujeres tienen reservas adecuadas de hierro para cubrir la mayor necesidad impuesta por el embara-

zo. El ingreso dietético recomendado en las mujeres en edad reproductiva es de 15 mg/día, y durante el embarazo de 30 mg/día.

Para prevenir la anemia por deficiencia de hierro durante el embarazo se recomienda la administración de dosis bajas de hierro durante el segundo y tercer trimestres de la gestación. En las mujeres con reservas adecuadas de hierro no es necesaria la suplementación durante los primeros cuatro meses del embarazo.

La dosis recomendada es de 30 mg de hierro elemental al día. Esta cantidad se encuentra en 150 mg de sulfato ferroso, 300 mg de gluconato ferroso o 100 mg de fumarato ferroso. Es mejor tomar los suplementos de hierro al acostarse o entre las comidas para facilitar su absorción. No se deben tomar con leche, té o café.

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;27. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Institute of Medicine: Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation, Food and Nutrition Board. Nutrition during pregnancy: part I, weight gain: Part II, nutrition supplements. Washington, DC, National Academy Press, 1990 • McElhatton PR, Roberts JC, Sullivan FM. The consequences of iron overdose and its treatment with desferrioxamine in pregnancy. Hum Exp Toxicol 1991;10:251-9. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1595.

Fármaco	MENADIONA					
Sinónimos	Vitamina K ₃					
Grupo farmacológico	Vitamina					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada.

La administración a la mujer embarazada poco antes del nacimiento para prevenir la enfermedad hemorrágica del recién nacido puede causar hiperbilirrubinemia marcada y kernicterus neonatal, especialmente en el nacido pretérmino.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embara-

zo humano no ha sido establecida. Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso en el curso de la gestación o evitar el 1º trimestre.

Como la menadiona y en el menadiol pueden producir toxicidad neonatal, la fitonadiona es el fármaco de elección durante el embarazo.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;997-8. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Lane PA, Hathaway WE. Vitamin K in infancy. J Pediatr 1985;106:351-9.

Fármaco	PROTAMINA					
Grupo farmacológico	Antagonista de la heparina					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	C	C	C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana. Su acción comienza a los 5 minutos luego de la administración y cada 1 mg neutraliza alrededor de 100 mg de heparina.

No se informó que la administración al animal de experimentación tenga efectos teratogénos ni efectos no teratogénicos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o bien otros efectos adversos sobre el feto humano.

Recomendaciones

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1368. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

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.

La utilización durante el embarazo se debe limitar al tratamiento de una anticoagulación excesiva por sobredosificación de heparina. En este caso, el riesgo de hemorragia materna es mayor que los riesgos potenciales para el feto.

Fármaco	TICLOPIDINA, hidrocloruro de					
Grupo farmacológico	Antiplaquetario					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratones, ratas y conejos a dosis superiores a 200, 400 y 200 mg/kg/día respectivamente, no demostró efectos teratogénicos.

La experiencia con el uso durante el embarazo es muy pequeña limitándose a escasos aislados; no existen estudios adecuados.

Se comunicó el caso de una gestante de 38 semanas con infarto de miocardio por oclusión de la arteria coronaria descendiente anterior izquierda, fue expuesta luego de la cirugía junto a aspirina y otros

β -bloqueantes (de tipo no especificado). Luego de 2 semanas se produjo el parto vaginal con un recién nacido vivo, ductus arterioso normal y sin aumento del sangrado materno.

Una mujer con diagnóstico de trombocitopenia esencial más infarto de la pared miocárdica anterior fue tratada con quimioterápicos no especificados hasta la normalización de sus plaquetas. Luego de la cirugía de *bypas* cardíaco recibe 500 mg/día del fármaco junto a 300 mg/día de aspirina. En el 2º trimestre se produjo un aborto espontáneo (6 meses de post-operatorio). Se procede a cambiar la terapéutica por otro antiagregante plaquetario (clopidrogel) y dosis intermitentes de heparina de bajo peso molecular, con lo cual se consiguió una gestación sin com-

plicaciones en su evolución. Los autores desconocen la relación que pudo haber tenido, si la tuviera, la combinación del fármaco con la aspirina en relación al aborto espontáneo.

Otra mujer de 24 años con historia de recambio valvular aórtico mecánico y 2 abortos espontáneos fue tratada antes y hasta la semana 36 de gestación con 300 mg/día del fármaco, 300 mg/día dipiridamol y 81 mg/día de aspirina. Luego fueron reemplazados por heparina por vía intravenosa continua hasta el nacimiento por cesárea electiva a las 38 semanas; nació un niño sano. No objetivaron alteraciones hematológicas tanto en la madre como en el recién nacido.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1582-4. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Klinzing P, Markert UR, et al. Case report: successful pregnancy and delivery after myocardial infarction and essential thrombocythemia treated with clopidogrel. Clin Exp Obstet Gynecol 2001;28:215-6. • Sebastian C, Scherlag M, et al. Primary stent implantation for acute myocardial infarction during pregnancy: use of abciximab, ticlopidine, and aspirin. Cathet Cardiovasc Diagn 1998;45:275-9. • Ueno M, Masuda H, et al. Antiplatelet therapy for a pregnant woman with a mechanical aortic valve: report of a case. Surg Today 2001;31:1002-4.

Fármaco		TRIFLUSAL			
Grupo farmacológico		Antiagregante plaquetario			
FDA			CERP (*)		
1° trim s/d	2° trim s/d	3° trim s/d	1° trim s/d	2° trim s/d	3° trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1278.

Fármaco		UROQUINASA			
Grupo farmacológico		Trombolítico			
FDA			CERP (*)		
1° trim B	2° trim B	3° trim B	1° trim C	2° trim C	3° trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

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.

Sin embargo, ante la escasa información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso en el curso de la gestación o al menos evitar el uso en el 1° trimestre.

Recomendaciones

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

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana. La estreptoquinasa, otra enzima trombolítica, lo hace en mínimas cantidades, y no tiene efectos fibrinolíticos en el feto, aunque los anticuerpos antiestreptoquinasa sí cruzan la placenta y llegan al feto.

La administración al animal de experimentación no tiene efectos teratogénos.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos teratogénos sobre el feto humano. La experiencia clínica es muy limitada.

No existen estudios controlados sobre la eficacia y seguridad durante la gestación. La mayoría de los informes sobre el tratamiento trombolítico durante el embarazo describen el uso de la estreptoquinasa.

Se describieron 6 casos de exposición al fármaco, todos durante el 2º o 3º trimestre de la gestación

por embolismo pulmonar en 3 casos, válvulas cardíacas protésicas trombosadas en 2 y en infarto de miocardio en 1. En todos los casos fueron utilizados además junto a otros fármacos y en ninguno de ellos se observaron efectos teratogénos o efectos fetales adversos, salvo 1 caso de un pequeño desprendimiento de la placenta normalmente inserta, pero sin repercusión sobre la madre o el feto.

Recomendaciones

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

Se ha considerado que el tratamiento trombolítico está contraindicado durante el embarazo, por el riesgo potencial de hemorragia materna y fetal; además está relativamente contraindicado en el parto o en las primeras una a dos semanas postparto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1644-6. • Delclos GL, Davila F. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism in pregnancy: a case report. Am J Obstet Gynecol 1986;155:375-6. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Flossdorf T, Breulmann M, Hopf HB. Successful treatment of massive pulmonary embolism with recombinant tissue type plasminogen activator (rt-PA) in a pregnant woman with intact gravidity and preterm labour. Intensive Care Med 1990;16:454-6. • Jimenez M, Vergnes C, Brottier L, et al. Recurrent thrombosis of an aortic valve prosthesis in a pregnant woman. Treatment with urokinase. J Mal Vasc 1988;13:46-9. • Kramer WB, Belfort M, Saade GR, et al. Successful urokinase treatment of massive pulmonary embolism in pregnancy. Obstet Gynecol 1995;86:660-2. • Ludwig H. Results of streptokinase therapy in deep venous thrombosis during pregnancy. Postgrad Med J 1973;49(Suppl 5):65-7. • Pfeifer GW. Distribution and placental transfer of 131-I streptokinase. Aust Ann Med 1970;19(Suppl):17-8. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:655. • Tissot H, Vergnes C, Rougier P, et al. Fibrinolytic treatment with urokinase and streptokinase for recurrent thrombosis in two valve prostheses for the aortic and mitral valves during pregnancy. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1991;20:1093-6. • Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1995;50:534-41. • Sanchez-Ramos L, Chami YG, Bass TA, et al. Myocardial infarction during pregnancy: management with transluminal coronary angioplasty and metallic intracoronary stents. Am J Obstet Gynecol 1994;171:1392-3.

Fármaco	VITAMINA B12					
Grupo farmacológico	Vitamina					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
A	A	A	A	A	A	
Mayor a las dosis dietéticas recomendadas: C						

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Los niveles séricos en la mujer no embarazada oscilan entre 214 y 1.150 pg/ml. Durante el embarazo descienden progresivamente, 1º trimestre 267-420 pg/ml, 2º trimestre 260-360, pg/ml y 3º trimestre 190-310 pg/ml, para aumentar tras el parto a 433-475 pg/ml.

La vitamina B12 cruza la placenta por transporte activo.

Las demandas fetales se estimaron en 0,3 µg/día y

las concentraciones son más altas en el feto y, en el recién nacido que en la madre.

En el animal de experimentación la deficiencia es teratogénica.

Las investigaciones sobre la etiología de los DTN encontraron bajos niveles del fármaco en las madres de fetos anencéfalos, pero otros reportes no relacionaron este hecho con malformaciones congénitas.

La deficiencia importante de vitamina B12 puede conducir a anemia megaloblástica, cuadro asociado

con infertilidad que responde a la suplementación vitamínica. Por otro lado, es dudoso que la deficiencia se asocie con recién nacidos de bajo peso.

No se encontró relación alguna entre la utilización de dosis altas del fármaco con complicaciones maternas o fetales. Además, la acidemia metilmalónica fetal es tratada con la administración de altas dosis de vitamina B12 a la madre, aunque los resultados no siempre son adecuados.

Recomendaciones

La vitamina B12, a dosis equivalentes al ingreso dietético recomendado, se incluye en la clase A de la clasificación para el uso de los fármacos durante el embarazo; el fármaco ha sido utilizado en un gran número de mujeres durante el embarazo y no se ha informado de ningún efecto peligroso para el curso de la gestación, ni para la salud del feto y del neonato.

El ingreso dietético recomendado en las mujeres

en edad reproductiva es de 2,0 µg/día y en la mujer embarazada de 4 µg/día. Las necesidades durante la gestación se cubren fácilmente a partir de las reservas corporales o de las dietas que incluyan alimentos proteicos de origen animal.

La deficiencia intensa puede causar anemia megaloblástica con infertilidad. La deficiencia moderada es más frecuente y aparentemente no causa riesgo significativo para la madre o el feto.

La deficiencia clínica es rara en mujeres jóvenes y suele ser secundaria a anomalías de la absorción intestinal.

La deficiencia por restricciones dietéticas se puede observar en vegetarianos estrictos a largo plazo, y puede agravarse en los lactantes alimentados por mujeres vegetarianas.

Por otra parte, se recomienda un suplemento de 2 µg/día de vitamina B12 en las mujeres vegetarianas completas.

Bibliografía

- Ampola MG, Mahoney MJ, Nakamura E, et al. Prenatal therapy of a patient with vitamin-B12-responsive methylmalonic acidemia. *N Engl J Med* 1975;293:313.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1724-8.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;28.
- Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frank O, Wallbroehi G, Thomson A, et al. Placental transfer: fetal retention of some vitamins. *Am J Clin Nutr* 1970;23:662-3.
- Lohby AL, Cooperman JM, et al. Physiology of vitamin B12 in pregnancy, the placenta, and the newborn. *Am J Dis Child* 1961;102:753-4.
- Schorah CJ, Smitheils RW, Scott J. Vitamin B12 and anencephaly. *Lancet* 1980;1:880.
- Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. 3rd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1980:348-9.

Fármaco		WARFARINA			
Grupo farmacológico		Anticoagulante cumarínico			
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Los derivados de la cumarina cruzan la placenta humana, alcanzando en sangre fetal niveles similares a los observados en sangre materna.

En la exposición fetal entre las semanas 6 y 12 de gestación, a los derivados de la cumarina se asoció con una embriopatía similar a la condromalacia puntiforme con epífisis punteadas e hipoplasia nasal y de extremidades, conocido también como síndrome de la Warfarina, que afecta 0 a 67% de los fetos (riesgo estimado 5-10%).

Las anomalías esqueléticas vinculadas con embriopatía se creen secundarias a la participación de la

vitamina K en la modificación postraducciona de proteínas, que les permite unirse al calcio, más que a complicaciones hemorrágicas.

Aunque el evitar la exposición durante este tiempo del embarazo puede impedir el riesgo de embriopatía esquelética, se puede presentar hemorragia fetal en cualquier momento de la gestación, incluso cuando el tiempo de protrombina materno se mantiene en los niveles aceptados como terapéuticos, lo que causa una alta tasa de pérdidas fetales.

Además, se comunicaron anomalías del sistema nervioso central (SNC), que incluyen displasia dorsal y ventral, y atrofia cerebelosa, todas en la línea media. Como consecuencia, pueden ocurrir atrofia óptica, microcefalia o retraso mental.

Las anomalías del SNC, aunque menos frecuentes, tienen un significado clínico mayor que el síndrome de la warfarina. La causa está en la hemorragia que impide el crecimiento posterior del mismo. También puede ocurrir aborto, muerte fetal y muerte neonatal.

El hígado inmaduro produce bajas concentraciones de factores de coagulación dependientes de vitamina K, lo que da un efecto anticoagulante mucho mayor a la warfarina durante un período de rápido crecimiento del feto. La tasa de pérdidas fetales por el uso del fármaco es alta: entre 8 y 50%.

El fármaco está contraindicado después de las semanas 34 a 36, cuando la combinación del efecto anticoagulante y los traumatismos del parto pueden causar hemorragia grave en el recién nacido.

Una revisión de 1.325 embarazos de 186 estudios, informó de una incidencia de 16,9% de resultados adversos con el fármaco en comparación con 3% con heparina, después de excluir a aquellos con trastornos maternos de confusión concomitantes, prematuridad y resultados normales.

Recomendaciones

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

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe

otro fármaco eficaz y más seguro.

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

Si el tratamiento anticoagulante es necesario, especialmente durante el 1º trimestre de la gestación, se debe recurrir a la heparina.

A pesar de este hecho, en ocasiones los beneficios esperados son superiores a los riesgos potenciales. De esta forma, el uso durante el embarazo suele restringirse a pacientes con válvulas cardíacas mecánicas entre semanas 12 y 34, debido a la tasa significativa de fracasos con la heparina terapéutica.

En la práctica clínica, debe recordarse que el fármaco hace que decaigan rápidamente las concentraciones plasmáticas de factor VII y proteína C funcionales por sus vidas medias breves (6 a 8 horas), en tanto la disminución de otros factores de coagulación se retarda de 24 a 48 horas. Así, cuando se inicia por primera vez el tratamiento, el efecto anticoagulante inicial precede al efecto antitrombótico (por concentración disminuida de protrombina) por 24 horas. También se vincula con un estado de hipercoagulabilidad transitorio porque la proteína C, que también tiene una vida media breve, disminuye con rapidez.

Por el mismo motivo, las dosis de carga son ineficaces y a menudo poco seguras. Es más seguro empezar con una dosis calculada de 5 mg de warfarina y dar heparina concomitantemente durante al menos 4 ó 5 días.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1747.
- Chong MKB, Harvey D, deSwiet M. Follow-up study of children whose mothers were treated with warfarin during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:1070-3.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;25.
- DeLoughery TG, Goodnight SH. The hypercoagulable states: Diagnosis and management. *Semin Vasc Surg* 1993;6:66-74.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, et al. Heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1995;108(suppl):258-75.
- Lecura F, Desnos M, Taurelle R. Anticoagulant therapy in pregnancy: Report of 54 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:217-21.
- Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, et al. Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. *JAMA* 1980;243:1549-51.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1283.

Fármaco	ABACAVIR					
Grupo farmacológico	Antiretroviral					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer 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.

Fármaco		ACICLOVIR					
Sinónimos		Acicloguanosina					
Grupo farmacológico		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 $1,3 \pm 0,3$), 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 teratogénos, 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 teratogénos y no teratogénos 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, Rouso 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, Jonhson 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.
- Stahlanman 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, Reiff-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 C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 esperadas 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, Rouso 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 B	2º trim B	3º trim B	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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, Rouso 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 SI, 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 Ginecol (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, Lilly JV, et al. Coccidioid 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		BUTOCONAZOL			
Grupo farmacológico		Antimicótico tópico			
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

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 1° 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 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 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 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 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, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:577.

Fármaco	CAPREOMICINA, sulfato de				
Grupo farmacológico	Antituberculoso				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) 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 teratógenos. 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 teratógenos o efectos fetales adversos no teratógenos; 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 estreptomicina 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 GC, 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.

Fármaco	CICLOPIROX				
Sinónimos	Ciclopiroxolamina				
Grupo farmacológico	Antimicótico				
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI

(*) 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 C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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 isoniácida).

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 JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001:445.

Fármaco	CLOROQUINA				
Grupo farmacológico	Antipalúdico				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 teratógenos 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 teratógenos.

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 teratógenos 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 (*)			
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim	
B	B	B	A	A	A	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

fectos 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 C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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, 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. • 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.

Fármaco	DIDANOSINA		
Sinónimos	Didesoxinosina		
Grupo farmacológico	Antivíricos		
FDA			CERP (*)
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim
B	B	B	BI
			BI
			BI

(*) 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 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 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, Rouso 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 (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim A	2º trim A	3º trim 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 teratogénos 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 teratogénos 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, Rouso 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		EFAVIRENZ			
Grupo farmacológico		Antirretroviral			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se 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 JMa, 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 C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 teratogénos 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 teratogénicos, 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, 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;446. • Minkff 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. En: www.AIDSinfo.nih.gov.

Fármaco		ETAMBUTOL, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Antituberculoso			
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 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 teratogénos 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 teratogénos 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 teratogénico 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.

Fármaco	ETIONAMIDA					
Grupo farmacológico	Antituberculoso					
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 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 onfalocele, 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 Farmacoterapéutica. 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.

Fármaco	FLUCITOSINA					
Grupo farmacológico	Antimicótico					
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.

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 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 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. • Curolle 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-fluorouracil 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 C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 teratogénos; no existen estudios adecuados.

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

Una paciente de 22 años con una coccidioidomicosis 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, craneosquis 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 coccidioidomicosis 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 anfotericina 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. • Mastroiacovo 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.

Fármaco	FOSCARNET					
Sinónimos	Foscavir					
Grupo farmacológico	Antivírico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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.

Fármaco	GANCICLOVIR					
Grupo farmacológico	Antivírico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 teratogénos 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 teratogénicos.

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 pértérmino (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.

Fármaco	GRISEOFULVINA					
Grupo farmacológico	Antimicótico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim D	2º trim D	3º trim 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 MF, 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 s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim B1	2º trim B1	3º trim 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 Haloproglin. 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 C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 teratogénos ni otros efectos adversos (ver cloroquina).

No se informó de efectos teratogénos 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, Rouso 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		Antivírico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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, Geffer 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 C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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, Rouso 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 C	2º trim C	3º trim C	1º trim A	2º trim A	3º trim 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 µg/ml y en sangre del cordón umbilical de 0,22 µg/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 µg/ml y en sangre materna de 6,5 µg/ml; el cociente feto/materno de 0,62.

La administración a ratas y conejos no tiene efectos teratogénos, 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 teratogénos 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 teratogena 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 teratogénos 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 JJ, 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		ITRACONAZOL			
Grupo farmacológico		Antimicótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 teratogénos 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 prescripto durante el 1º trimestre, identificando 14 (2,5%) defectos congénitos de 557 nacimientos (10 gemelos). Además observaron 2 defectos congénitos en fetos que finalizaron el embarazo en abortos, pero no todos ellos fueron examinados. El fármaco fue expuesto en 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.

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 (*)			
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 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 1º trimestre; no reportaron malformaciones congénitas mayores de la esperada. Aunque el número de observaciones es pequeño para sacar conclusiones, los datos no sugieren una relación entre la exposición y malforma-

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.

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, Rouso 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 nucleósidos 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. • 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 Ates, 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 JL, 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). • 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		MEFLOQUINA, hidrocloruro de			
Grupo farmacológico		Antipalúdico			
FDA			CERP (*)		
1° trim C	2° trim C	3° trim C	1° trim B3	2° trim B3	3° trim B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La farmacocinética se modifica en la mujer embarazada; durante el 3° 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 teratogénos y es embriotóxica.

No se informó de efectos teratogénos 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 expuestos 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 1° 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 1° 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 1° 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 1° trimestre de la gestación, excepto cuando se viaja 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;45:430-75. • 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 (*)		
1º trim	2º trim	Uso tópico		
C	C	1º trim	2º trim	3º trim
		A	A	A
		Uso sistémico		
		1º trim	2º trim	3º 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 1º 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 1º 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, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;47,53. • Ernest JM. Antimicrobióticos 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 JJ, 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.

Fármaco		NAFTIFINA, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Antimicótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim B1	2º trim B1	3º trim B1

(*) 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 C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 arrojan 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, Rousso 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.
- Minkff 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).

Fármaco		NISTATINA			
Grupo farmacológico		Antimicótico			
FDA		CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim A	2º trim A	3º trim A

(*) 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.
- Heinonen 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.

Fármaco	OXICONAZOL, nitrato de					
Grupo farmacológico	Antimicótico					
FDA			CERP (*)			
1º trim B1	2º trim B1	3º trim B1	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) 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 teratogénos o efectos adver-

sos sobre el feto.

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

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.

Fármaco	PARAAMINOSALICÍLICO, ácido					
Sinónimos	PAS, aminosalicilato sódico					
Grupo farmacológico	Antituberculoso					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim A	2º trim A	3º trim A	

(*) 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 teratogénicos.

Los informes sobre el riesgo teratogénico 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 B₁₂, 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.

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

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.

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 C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 quimiopprofilaxis 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 teratogénos, observándose paladar hendido, pie zambo y micrognatia; así como efectos embriotóxicos y/o fetotóxicos en ratas.

No se informó de efectos teratogénos 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 teratogénos, 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, triantere-no 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 teratogénicos 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 C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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 teratogénicos ni otros

efectos adversos sobre el feto.

No se informó de efectos teratogénicos 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 Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:749.

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana y puede alcanzar niveles similares en sangre fetal que los observados 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 en 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, Rouso 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 (*)		
1° trim D	2° trim D	3° trim D	1° trim X	2° trim X	3° trim 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 1° 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 3° 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, Rouso 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 fetus. 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/m³), 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 C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 1 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, Roussio 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 (Paris)* 1969;269:2147-9.

Fármaco		SECNIDAZOL			
Grupo farmacológico		Antimicótico			
FDA		CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

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.

Fármaco	TERCONAZOL					
Grupo farmacológico	Antimicótico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3	

(*) 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, 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.

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

(*) 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 teratogénos. 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 teratogénos 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		TRIFLURIDINA			
Grupo farmacológico		Antivírico			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 teratogénos aunque causó retraso de la osificación.

No se observaron efectos teratogénos 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 teratogénos 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 RJ. 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		VIDARABINA			
Sinónimos		Arabinósido de adenosina			
Grupo farmacológico		Antivírico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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.

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.

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

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.

Fármaco		ZALCITABINA			
Grupo farmacológico		Antivírico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 teratogénos, embriotóxicos y/o fetotóxicos.

No se dispone de información sobre si la administración del fármaco a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos 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, Rouso 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.

Fármaco	ZIDOVUDINA				
Sinónimos	Azidotimidina, AZT, ZDV				
Grupo farmacológico	Antivírico				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 µg/ml (media 1,3 µg/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 µg/ml.

La mayoría de los estudios demuestran que la administración al animal de experimentación no tiene efectos teratogénos. La administración diaria de 500 mg/kg por VO a ratas y a conejos no tiene efectos teratogénos 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 teratogénos; 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 1º 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 1º 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 teratogénos potenciales durante el 1º 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/ μ 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, Rouso 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 in 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.

Fármaco	ALBENDAZOL				
Grupo farmacológico	Antihelmíntico				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La concentración plasmática es despreciable debido a la mala absorción sistémica, atribuida a una baja solubilidad en agua y a su rápida metabolización a nivel hepático.

Se desconoce si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas por vía oral a 0,10 veces

superiores a las dosis recomendadas en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) durante el periodo de organogénesis, tiene efectos embriotóxicos y a 0,32 veces la DMRHSC tiene efectos teratogénicos produciendo malformaciones esqueléticas.

Por otra parte, la administración a conejos a 0,60 veces la DMRHSC reportó similares hallazgos. Sin

embargo, no se objetivaron los mismos efectos tras la exposición en ratones.

Se observó además efectos no teratogénicos como restricción del crecimiento intrauterino y aumento de las reabsorciones fetales en ratas, sobre todo cuando se utilizan altas dosis por vía oral.

Un informe comunicó la ingestión del fármaco a altas dosis en forma accidental en 10 mujeres durante el 1º trimestre, no halló malformaciones en todos los nacidos incluso al año de vida.

En otro estudio randomizado que incluyó 61 mujeres como parte de una estrategia para la disminución de la anemia debida a parasitosis por helmintos, utilizando una dosis única de 400 mg en el 2º trimestre no demostró efectos atribuibles a su uso.

Una revisión concluyó que el fármaco no debería

utilizarse en el 1º trimestre de la gestación.

Recomendaciones

Como los estudios en animales han revelado efectos teratogénicos sobre el feto y como son escasos los estudios controlados en mujeres gestantes, 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva sobre evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz al menos hasta un mes después de su consumo.

Bibliografía

- Auer H, Aspöck H. Nosology and epidemiology of human toxocarosis—the recent situation in Austria. Wien Klin Wochenschr 2004;116(Suppl 4):7-18.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;34-7.
- Christian P, Khatry SK, West KP Jr. Antenatal anthelmintic treatment, birthweight, and infant survival in rural Nepal. Lancet 2004;364:981-3.
- De Silva, N, Guyatt H, Bundy D. Anthelmintics. A comparative review of their clinical pharmacology. Drugs 1997;53:769-88.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;147.
- Elliott AM, Mairwe H, Quigley MA, et al. Helminth infection during pregnancy and development of infantile eczema. JAMA 2005;294:2032-4.
- Gyapong JO, Chinbuah MA, Gyapong M. Inadvertent exposure of pregnant women to ivermectin and albendazole during mass drug administration for lymphatic filariasis. Trop Med Int Health 2003;8:1093-101.
- Horton J. The use of antiprotozoan and anthelmintic drugs during pregnancy and contraindications. J Infect 1993;26:104-5.
- Montes H, Soetkino R, Carr Locke DL. Hydatid disease in pregnancy. Am J Gastroenterol 2002;97:1553-5.
- Richard Lenoble D, Chandenier J, Duong TH. Antiparasitic treatments in pregnant women and in children in 2003. Med Trop 2003;63:491-7.
- Shrimpton R, Dalmiya N, et al. Micronutrient supplementation in pregnancy. Lancet 2005;366:2001-2.
- Sweetman SC, Blake PS, McMillan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:521.
- Torlese H, Hodges M. Anthelmintic treatment and haemoglobin concentrations during pregnancy. Lancet 2000;356:1083.

Fármaco		AMIKACINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico aminoglucósido			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C
Uso prolongado: D					

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza rápidamente la placenta humana.

Estudios en fetos en abortos electivos tanto en el 1º como en el 2º trimestre, determinaron que el fármaco se distribuye por la mayoría de los tejidos fetales, excepto por cerebro y líquido cefalorraquídeo, alcanzando las concentraciones más altas en riñón y orina.

En el embarazo a término, los niveles del fármaco en sangre del cordón umbilical oscilan entre el 33-50% de los que existen simultáneamente en sangre materna; no se identificó en el líquido amniótico hasta 5 horas después de su administración.

La administración a ratas y ratones no tiene efectos teratogénicos; sin embargo en las primeras produce nefrotoxicidad de acuerdo a la dosis expuesta. 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 teratogénicos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

La lesión del VIII par craneal (ototoxicidad) se comunicó tras la exposición fetal a otros aminoglucósidos, como estreptomycin y kanamicina, aunque no con la amikacina, pero el riesgo potencial existe.

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.

Aunque los aminoglucósidos pueden ser peligrosos para el feto cuando se administran a la mujer embarazada, los beneficios potenciales de estos fármacos en determinadas situaciones clínicas pueden ser su-

periores a los posibles riesgos para el feto.

Debe ser utilizada durante el embarazo sólo 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.

Bibliografía

• Bernard B, Abate M, Thielen P, et al. Maternal-fetal pharmacological activity of amikacin. *J Infect Dis* 1977;135:925. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;55-6. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;67. • Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Mallie JP, Coulon G, Billerey C, et al. In utero aminoglycosides-induced nephrotoxicity in rat neonates. *Kidney Inter* 1988;33:36-44. • Matsuda C, Mori C, Maruno M, et al. A study of amikacin in the obstetrics field. *Jpn J Antibiot* 1974;27:633. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. *Infecciones en urgencias*. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;444.

Fármaco	AMOXICILINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico aminopenicilínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	s/d	A	A	A	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; se sugirió que alcanza niveles terapéuticos incluso después de su administración oral, excepto durante el parto. Cruza la placenta humana, con una tasa de transferencia del 7,62%.

La administración a ratas y ratones a 10 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos sobre el feto.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 3.546 casos de exposición a los derivados de la penicilina durante el 1º trimestre y 7.171 casos expuestos en cualquier etapa de la gestación; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales mayores o menores y exposición en ambos grupos.

Dos estudios analizaron el uso del fármaco en la bacteriuria asintomática durante el embarazo, en ninguno de ellos evidenciaron malformaciones fetales atribuibles a la exposición.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 8.538 nacidos expuestos durante el 1º trimestre de la gestación, reportaron 317 nacidos (3,7%) con malformaciones congénitas mayores de 363 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/

esperadas), 76/85 malformaciones cardiovasculares, 16/14 labio leporino, 6/7 espina bífida, 17/24 polidactilia, 22/22 hipospadias y 9/16 defectos de reducción de miembros. 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 utilización en la mujer embarazada.

El fármaco disminuye los niveles de estríol conjugado plasmático y la excreción urinaria de estríol por destrucción de la flora gastrointestinal e interferencia de la circulación enterohepática de los estrógenos; el estríol vuelve a la normalidad a los dos días de interrumpir el tratamiento; los niveles de estríol libre no se modifican.

Recomendaciones

El fármaco ha sido utilizado en un gran número de mujeres durante el embarazo y no se ha informado de 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.

La posibilidad de teratogénesis parece remota.

Bibliografía

- Akbaraly JP, Guibert S, et al. Transplacental transfer of 5 antibiotics by in vitro human placental perfusion. *Pathol Biol (Paris)* 1985;33:368-72.
- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Amoxicillin/clavulanate potassium. Section 8.12.16. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:276.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;73-4.
- Delaloye JF, Rouso 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.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group, 1977:297.
- Jakobi P, Neiger R, et al. Single-dose antimicrobial therapy in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1148-52.
- Masterton RG, Evans DC, Strike PW. Single-dose amoxicillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy and the puerperium – a controlled clinical trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:498-505.
- Nau H. Clinical pharmacokinetics in pregnancy and perinatology. II. Penicillins. *Dev Pharmacol Ther* 1987;10:174-98.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;19.
- Van Look PFA, Top-Huisman M, Gnodde HP. Effect of ampicillin or amoxycillin administration on plasma and urinary estrogen levels during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1981;12:225.

Fármaco	AMOXICILINA - ÁCIDO CLAVULÁNICO					
Grupo farmacológico	Antibiótico					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim A	2º trim A	3º trim A	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es una combinación de amoxicilina (aminopenicilina) más clavulanato (inhibidor de las betalactamasas). No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada.

La administración de una dosis oral única de 250 mg de amoxicilina y 125 mg de ácido clavulánico, ambos cruzan la placenta humana. En un estudio el pico medio en suero materno y cordón umbilical ocurrió a las 2 horas con valores de 2,2 y 1,23 µg/ml respectivamente, relación feto/materna de 0,56.

Ambos fármacos se identifican en líquido amniótico, con niveles máximos del ácido clavulánico de 0,44 µg/ml a las 5,5 horas de su administración y en un modelo de perfusión de placenta humana “in vitro”, se demostró la transferencia del mismo cuando las concentraciones maternas fueron de 10 a 13 µg/ml pero no cuando fueron de 2 a 6 µg/ml. La relación feto/materna de clavulanato fue de 1/1 cuando obtuvieron altas concentraciones.

La administración a ratones, ratas y cerdos a dosis superiores a las recomendadas en el humano, no tiene efectos adversos teratogénos o no teratogénos.

Numerosos estudios describieron la exposición a la combinación de estos fármacos durante el embarazo en varios tipos de infecciones, sin que se comuniquen efectos adversos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 3.546 casos de exposición a los derivados de la penicilina durante el 1º tri-

mestre y 7.171 casos expuestos en cualquier etapa de la gestación; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales mayores o menores y exposición en ambos grupos.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 8.538 nacidos expuestos a la amoxicilina durante el 1º trimestre de la gestación; 317 nacidos (3,7%) presentaron malformaciones congénitas mayores. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 76/85 malformaciones cardiovasculares, 16/14 labio leporino, 6/7 espina bífida, 17/24 polidactilia, 22/22 hipospadias y 9/16 defectos de reducción de miembros. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

El mismo estudio dispone de información sobre 556 nacidos expuestos al clavulanato durante el 1º trimestre de la gestación; 24 (4,3%) nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 24 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 5/6 malformaciones cardiovasculares, 2/1 labio leporino, 2/0,3 espina bífida, 1/2 polidactilia, 0/1 defectos de reducción de miembros y 1/1 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre el clavulanato y la incidencia total de malformaciones congénitas; únicamente se observó una incidencia mayor de la esperada de espina bífida, pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición a otros fármacos o el azar pudieron intervenir en este hecho.

No se informó de efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la utilización de la amoxicili-

na-clavulanato en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

La amoxicilina disminuye los niveles de estriol conjugado plasmático y la excreción urinaria de estriol por destrucción de la flora gastrointestinal e interferencia de la circulación enterohepática de los estrógenos; el estriol vuelve a la normalidad a los dos días de interrumpir el tratamiento; los niveles de estriol libre no se modifican.

Recomendaciones

El fármaco ha sido utilizado en un gran número de

mujeres durante el embarazo y no se ha informado de 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.

La posibilidad de teratogénesis parece remota.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Amoxicillin/clavulanate potassium. Section 8.12.16. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:276. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;73-4,340-1. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fortunato SJ, Bawdon RE, Swan KF, et al. Transfer of Timetin (ticarcillin and clavulanic acid) across the in vitro perfused human placenta: Comparison with other agents. Am J Obstet Gynecol 1992;167:1595-9. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:297. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;444-5. • Pedler SJ, Bint AJ. Comparative study of amoxicillin-clavulanic acid and cephalixin in the treatment of bacteriuria during pregnancy. Antimicrob Agents Chemother 1985;27:508-10. • Takase Z, Shirafuji H, Uchida M. Clinical and laboratory studies on BRL25000 (clavulanic acid-amoxicillin) in the field of obstetrics and gynecology. Chemotherapy (Tokyo) 1982;30(suppl 2):579-6. • Van Look PFA, Top-Huisman M, Gnodde HP. Effect of ampicillin or amoxycillin administration on plasma and urinary estrogen levels during normal pregnancy. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 1981;12:225.

Fármaco		AMOXICILINA - SULBACTAM			
Grupo farmacológico		Antibiótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es una combinación fija de amoxicilina (aminopenicilina) con sulbactam (inhibidor de las beta-lactamasas).

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, tanto la amoxicilina como el sulbactam cruzan la placenta humana.

La administración al animal de experimentación tanto de amoxicilina como del sulbactam no demostraron efectos teratogénos ni otros efectos adversos sobre el feto.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 3.546 casos de exposición a los derivados de la penicilina durante el 1º trimestre y 7.171 casos expuestos en cualquier etapa de la gestación; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales mayores o menores y exposición en ambos grupos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 8.538 nacidos expuestos durante el 1º trimestre de la gestación, reportaron 317 nacidos (3,7%) con

malformaciones congénitas mayores de 363 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 76/85 malformaciones cardiovasculares, 16/14 labio leporino, 6/7 espina bífida, 17/24 poli-dactilia, 22/22 hipospadias y 9/16 defectos de reducción de miembros. 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 utilización en la mujer embarazada.

Recomendaciones

El fármaco ha sido utilizado en un gran número de mujeres durante el embarazo y no se ha informado de 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.

La posibilidad de teratogénesis parece remota.

Bibliografía

• Benyamini L, Merlob P, Stahl B, et al. The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation. *Ther Drug Monit* 2005;27:499-502. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;73-4,1504-6. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;63. • Keuchkerian SE, Sosa CG, Fernandez A, et al. Effect of amoxicillin sulbactam in threatened preterm labour with intact membranes: a randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119:21-6. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;444,448. • Nau H. Clinical pharmacokinetics in pregnancy and perinatology. II. Penicillins. *Dev Pharmacol Ther*. 1987;10:174-98.

Fármaco	AMPICILINA					
Sinónimos	Aminobencilpenicilina					
Grupo farmacológico	Antibiótico aminopenicilínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim A	2º trim A	3º trim A	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La farmacocinética de la ampicilina se modifica en la mujer embarazada, así cuando se administran las mismas dosis del fármaco por vía oral o intravenosa, en cualquier etapa del embarazo, los niveles séricos son un 50% inferior a los observados en la mujer no gestante. El efecto combinado de un mayor volumen de distribución y del aumento de la velocidad de eliminación renal, duplica la cantidad de fármaco necesaria para alcanzar la misma superficie en la curva de concentración-tiempo.

Cruza la placenta humana y se detecta en sangre fetal a los 30 minutos de su administración a la madre; los niveles fetales del fármaco se equilibran con los maternos en el plazo de 1 hora; en líquido amniótico se detecta a los 90 minutos alcanzado un 20% del nivel máximo en suero materno a las 8 horas.

Tras la administración a la madre a las dosis habituales, los niveles en sangre materna son de $17,0 \pm 9,2 \mu\text{g/ml}$, en sangre del cordón umbilical de $12,1 \pm 8,0 \mu\text{g/ml}$ (relación feto/materna de 0,71) y en las membranas ovulares de $4,7 \pm 4,3 \mu\text{g/g}$ (relación membranas/madre de 0,47).

Durante el 1º y 2º trimestre los niveles en sangre fetal aumentan lentamente hasta alcanzar valores similares a los observados en sangre materna de 1 a 3 horas después de la administración a la madre; después, los niveles fetales son incluso más altos que los maternos.

La concentración en líquido amniótico es baja durante la primera mitad de la gestación; en la segunda mitad aumenta e incluso supera a los niveles maternos a las

6-8 horas después de su administración, pudiendo ser la micción fetal la responsable de los altos niveles en líquido amniótico en esta etapa del embarazo.

La administración de 500 mg cada 4-6 horas por vía intramuscular o intravenosa conduce a niveles adecuados, no así la administración por vía oral.

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

La administración intravenosa al animal de experimentación durante el parto disminuye el tono uterino, la frecuencia, intensidad y duración de las contracciones uterinas.

El Estudio Colaborativo Perinatal incluyó datos sobre 3.546 casos de exposición a los derivados de la penicilina durante el 1º trimestre y 7.171 exposiciones en cualquier periodo de la gestación; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a este grupo de fármacos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 10.011 nacidos fueron expuestos durante el 1º trimestre de la gestación, 441 nacidos (4,4%) presentaron malformaciones congénitas mayores de 426 esperados. Se distribuyeron en 6 categorías (observados/esperados): 116/100 defectos cardiovasculares, 13/16 labio leporino, 6/8 espina bífida, 36/29 polidactilias, 9/17 reducción de miembros y 27/24 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Sólo un estudio retrospectivo sugirió que la exposición fetal a la ampicilina durante el 1º trimestre de

la gestación se asocia con aumento en la prevalencia de malformaciones cardíacas con valores de riesgo de 3,3 (IC 90% 1,3-8,1 $p=0,02$), especialmente de la transposición de los grandes vasos de 7,7 (IC 90% 1,3-38) basados en 2 de 29 niños con esta anomalía. Los datos deben ser interpretados con precaución por el mal diseño del estudio. No se localizaron otros informes que confirmen esta asociación.

Un estudio randomizado de casos y controles incluyó a 62 gestantes expuestas al fármaco en combinación con gentamicina en el tratamiento de la pielonefritis aguda y lo compararon con 58 expuestas a cefazolina y 59 a ceftriaxona. La edad media de inicio del tratamiento fue de 14 a 15 semanas. No hallaron diferencias significativa entre los grupos en relación a la edad gestacional al nacimiento, parto prematuro, peso del neonato, necesidad de ingreso a cuidados intensivos o si fueron admitidos la estadía prolongada.

El fármaco disminuye los niveles de estriol conjugado plasmático y la excreción urinaria de estriol por destrucción de la flora gastrointestinal e interferencia de la circulación enterohepática de los estrógenos. Los

valores de estriol vuelven a la normalidad a los 2 días de la interrupción del tratamiento. Los niveles de estriol libre no se modifican por la ampicilina.

La administración intraparto no modifica la evolución del trabajo de parto, a pesar de las observaciones en este sentido realizadas en el animal de experimentación.

Recomendaciones

El fármaco ha sido utilizado en un gran número de mujeres durante el embarazo y no se ha informado de 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.

La posibilidad de teratogénesis parece remota.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;82-3. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Gilstrap III LC, Bawdon RE, Burris J. Antibiotic concentration in maternal blood, cord blood and placental membranes in chorioamnionitis. Obstet Gynecol 1988;72:124-5. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977;297. • Mattison DR. Physiological variations in pharmacokinetics during pregnancy. In: Fabro S, Scialli AR, eds. Drug and chemical action in pregnancy. New York: Marcel Dekker, 1986;37. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;444. • Nau H. Clinical pharmacokinetics in pregnancy and perinatology. II. Penicillins. Dev Pharmacol Ther 1987;10:174-198. • Philipson A. Pharmacokinetics of ampicillin during pregnancy. J Infect Dis 1977;136:370. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;20. • Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, et al. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. Am J Epidemiol 1979;109:433. • Van Look PFA, Top-Huisman M, Gnodde HP. Effect of ampicillin or amoxycillin administration on plasma and urinary estrogen levels during normal pregnancy. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 1981;12:225. • Wing DA, Hendershott CM, et al. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol 1998 ;92:249-53.

Fármaco		AMPICILINA - SULBACTAM			
Grupo farmacológico		Antibiótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	BI	BI	BI

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es una combinación fija de ampicilina (aminopenicilina) con sulbactam (inhibidor de las beta-lactamasas). La farmacocinética de la ampicilina no cambia por la coadministración con sulbactam y no difiere de la mujer no gestante luego de la administración de 1 gr de ampicilina y 0,5 gr de sulbactam (ver ampicilina).

Cruza la placenta humana y se detecta en sangre fetal a los 30 minutos de la administración a la madre; los niveles fetales del fármaco se equilibran con los

maternos en el plazo de una hora; en líquido amniótico se detecta a los 90 minutos alcanzando un 20% del nivel máximo en suero materno a las 8 horas.

Tras la administración a la madre a la dosis habitual, los niveles medios de ampicilina y sulbactam en sangre materna son de 6,2 $\mu\text{g/ml}$ y 7,3 $\mu\text{g/ml}$, en sangre del cordón umbilical de 6,0 $\mu\text{g/ml}$ y 9,7 $\mu\text{g/ml}$ y en las membranas ovulares de 2,4 $\mu\text{g/g}$ y 3,6 $\mu\text{g/g}$ respectivamente.

La concentración en líquido amniótico es baja

durante la primera mitad de la gestación; en la segunda mitad aumenta e incluso supera a los niveles maternos a las 6-8 horas después de su administración, pudiendo ser la micción fetal la responsable de los altos niveles en líquido amniótico en esta etapa del embarazo.

El fármaco se utilizó en un amplio número de gestantes durante el 2º o 3º trimestre sobre todo en la profilaxis de infecciones por rotura prematura de membranas o bien como terapéutica en infecciones, sin que se comunicaran efectos fetales adversos.

La administración de ampicilina intraparto no modifica la evolución del trabajo de parto, a pesar de las observaciones en este sentido realizadas en el animal de experimentación.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1504-6. • Chamberlain A, White S, Bawdon R, et al. Pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1993;168:667-73. • Cox SM, Bohman VR, et al. Randomized investigation of antimicrobials for the prevention of preterm birth. Am J Obstet Gynecol 1996;174:206-10. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;63. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Gilstrap III LC, Bawdon RE, Burris J. Antibiotic concentration in maternal blood, cord blood and placental membranes in chorioamnionitis. Obstet Gynecol 1988;72:124. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977;297. • Lovett SM, Weiss JD, Diogo MJ, et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial of ampicillin-sulbactam for preterm premature rupture of membranes in women receiving antenatal corticosteroid therapy. Am J Obstet Gynecol 1997;176:1030-8. • Maberry MC, Gilstrap III LC. Terapéutica antibiótica transparto en sospecha de infección amniótica. Clin Obstet Ginecol (ed esp) 1991;2:335. • Mattison DR. Physiological variations in pharmacokinetics during pregnancy. In: Fabro S, Scialli AR, eds. Drug and chemical action in pregnancy. New York: Marcel Dekker, 1986;37. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;444,448. • Nau H. Clinical pharmacokinetics in pregnancy and perinatology. II. Penicillins. Dev Pharmacol Ther 1987;10:174-98. • Philipson A. Pharmacokinetics of ampicillin during pregnancy. J Infect Dis 1977;136:370. • Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, et al. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. Am J Epidemiol 1979;109:433. • Van Look PFA, Top-Huisman M, Gnodde HP. Effect of ampicillin or amoxycillin administration on plasma

Recomendaciones

El fármaco ha sido utilizado en un gran número de mujeres durante el embarazo y no se ha informado de 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.

La posibilidad de teratogénesis parece remota.

Fármaco	AZITROMICINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico macrólido					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	BI	BI	BI	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco tiene una afinidad alta por los tejidos; la concentración tisular es de 10 a 100 veces más alta que en suero; la vida media de 35 horas después de una dosis única y de 48 horas después de dosis múltiples. Los altos niveles tisulares y la vida media prolongada hacen posible que el fármaco se pueda administrar en una sola dosis al día y durante pautas de corta duración.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana al término de la gestación como lo demostraron en un estudio que analizó 20 mujeres, concentraciones maternas a las 6 (n=2), 12 (n=7), 24 (n=5), 72 (n=5) o 168 (n=1) horas respectivamente

antes del nacimiento por cesárea electiva, que recibieron una dosis de 1 gr por vía oral. Las concentraciones maternas en los grupos fueron 311, 144, 63, 60 y <10 ng/ml respectivamente y el promedio en sangre de cordón para los mismos grupos fue de 16, 26, 27, 19 y <10 ng/ml respectivamente.

En modelos placentarios "in vivo" utilizando un cotiledón, el promedio de transferencia trasplacentaria del fármaco fue de 2,6%, calculado como la razón entre los niveles venosos fetal y arterial materno.

La administración a ratas y ratones a dosis superiores, tóxicas en el ser humano no tiene efectos adversos teratogénos o no teratogénos.

Se reportaron algunos estudios que utilizaron el fármaco durante el embarazo, la mayoría en el trata-

miento de cervicitis por chlamydias que complica el embarazo (1 gr por vía oral una sola dosis), no reportando efectos teratogénicos o bien otros efectos fetales adversos o no teratogénicos. Sin embargo en sólo uno de ellos documentaron que la exposición al fármaco fue en el 1º trimestre de la gestación.

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 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 11 gestaciones

durante el 1º trimestre, resultando 1 interrupción voluntaria del embarazo y 10 recién nacidos aparentemente normales, todos de término.

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 pocos estudios clínicos realizados en la mujer embarazada que han recibido el fármaco no indican aumento del riesgo de anomalías o de otros efectos adversos. Por lo tanto aunque la posibilidad de riesgo fetal es muy remota, se debe utilizar con precaución durante el embarazo en especial en el 1º trimestre.

• Adair CD, Gunter M, Stovall TG, et al. Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol* 1998;91:165-8. • Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;140-2. • Bush MR, Rosa C. Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:61-3. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;65. • Edwards M, Rainwater K, Carter S, et al. Comparison of azithromycin and erythromycin, for Chlamydia cervicitis in pregnancy (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:419. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heikkinen T, Laine K, et al. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:770-5. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;444. • Ramsey PS, Values MB, Vasdev GM, et al. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:714-8. • Rosenn M, Macones GA, Silverman N. A randomized trial of erythromycin and azithromycin for the treatment of Chlamydia infection in pregnancy (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:410. • Wehbeh H, Ruggiero R, Ali Y, et al. A randomized clinical trial of a single dose of zithromycin in the treatment of Chlamydia among pregnant women (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:361. • Wehbeh H, Ruggiero R, Shahem S, et al. Single-dose azithromycin for Chlamydia in pregnant women. *J Reprod Med* 1998;43:509-14. • 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		AZLOCILINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B2	B2	B2	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana, alcanzando en sangre fetal niveles superiores al 50% de los existentes en sangre materna.

No se dispone de información si la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos, teratogénos o de otro tipo.

No se informó de efectos teratogénos o bien otros efectos adversos sobre el feto, 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 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.

El fármaco sólo debe ser utilizado durante el embarazo cuando sea necesario o los beneficios potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kafetzis DA, Brater C, Fanourgakis JE. Maternal-fetal transfer of azlocillin. J Antimicrob Chemother 1983;12:157.

Fármaco	AZTREONAM					
Grupo farmacológico	Antibiótico					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco no se absorbe en el tubo digestivo. Las valoraciones farmacocinéticas y clínicas durante el periodo perinatal demostraron excelente distribución en suero materno. En la gestación a término tras la administración de 1 gr por vía intravenosa (IV) en 60 minutos, los niveles máximos en suero materno de 32,2 µg/ml se observó a los 26 minutos, descendiendo a 2,9 µg/ml a las 5 horas. Se elimina principalmente en la orina en su forma activa, con niveles urinarios de 10 a 100 veces mayores que en suero.

Cruza la placenta, identificándose en sangre fetal y en líquido amniótico. Tras la administración de 1 gr en perfusión por vía IV continua durante 1 hora, alcanza una concentración en de 17 µg/ml a los 36 minutos y de 4-6 µg/ml a las 5 horas en sangre del cordón umbilical; el transporte hacia el líquido amniótico es más lento, siendo los niveles medios de 9,9 µg/ml a las 6 horas y de 3,3 µg/ml a las 16 horas.

La administración a ratas a 15 veces superiores la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH)

y en conejos a 5 veces la DMRH, no tiene efectos embriotóxicos, fetotóxicos o teratogénicos.

No se informó de efectos teratogénos ni otros efectos adversos sobre el feto 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 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. No existen pruebas de riesgo en el ser humano.

El fármaco sólo se puede utilizar durante el embarazo cuando sea claramente necesario, no exista otro fármaco más seguro o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos fetales.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;142-3. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Ito K, Hirose R, Tamaya T, et al. Pharmacokinetic and clinical studies on aztreonam in the perinatal period. Jpn J Antibiotic 1990;43:719. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;27. • Yamamoto T, Yasuda J, Okada H, et al. Pharmacokinetic and clinical studies on aztreonam in the perinatal period in obstetrics and gynecology. Jpn J Antibiot 1990;43:727.

Fármaco	BACAMPICILINA, hidrocloreuro de					
Sinónimos	Carampicilina					
Grupo farmacológico	Antibiótico aminopenicilina					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim A	2º trim A	3º trim A	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Tras su absorción intestinal se hidroliza a ampicilina, por lo que cabe esperar que sea similar a la de este fármaco.

Se desconoce si cruza la placenta humana, sin embargo dada su conversión a ampicilina, cabe esperar que lo haga al igual que este fármaco así como su farmacocinética en el feto también sea similar (ver ampicilina).

La administración a ratones y ratas a 25 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano basado en el peso corporal, no tiene efectos teratogénos u otros efectos adversos.

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

De 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 3.546 existió exposición al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación, sin que los datos sugieran relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a este grupo de fármacos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 30 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 2 (6,7%)

recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de lo esperado. Si bien no se especificó el tipo de malformación no evidenciaron malformaciones en 6 categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, hipospadias o defectos de reducción de miembros. Los datos son insuficientes para proporcionar conclusiones.

No se informó de efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la utilización de 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 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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;144. • Delaloye JF, Rouso 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. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977;297. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;444.

Fármaco		BACITRACINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico polipeptídico			
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. El fármaco no tiene absorción intestinal significativa.

Tras la aplicación tópica sobre piel o membranas mucosas no tiene absorción sistémica significativa. Se desconoce si cruza la placenta humana.

No se informó que la administración al animal de

experimentación tenga efectos teratogénos, u otros efectos adversos.

Sólo un estudio reportó exposición al fármaco en 18 mujeres durante el 1º trimestre de la gestación y no demostró asociación con malformaciones congénitas. Sin embargo en el mismo no se aclaró la vía utilizada ya que primariamente el fármaco lo fue en forma tópica pero también hay presentaciones para la vía parenteral.

No se dispone de información sobre otros efectos

adversos sobre el feto, 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; 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.

No se ha demostrado que los preparados tópicos causen efectos adversos sobre el feto.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;144-5.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977:297,301.

Fármaco		BENCILO, benzoato de			
Grupo farmacológico		Antiparasitario tópico, escabicida			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. Un derivado del fármaco, el alcohol bencílico, tiene absorción cutánea y se relaciona con efectos sistémicos neurotóxicos.

No se dispone de información 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 y los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- Folster-Holst R, Ruffli T, Christophers E. Treatment of scabies with special consideration of the approach in infancy, pregnancy and while nursing. Hautarzt 2000;51:7-13.
- Gurevitch AW. Scabies and lice. Pediatr Clin North Am 1985;32:987-1018.

Fármaco		CARBENICILINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim A	2º trim A	3º trim A

(*) 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, identificándose en sangre fetal y líquido amniótico; se distribuye en la mayoría de los tejidos fetales.

Tras una dosis de 4 gr por vía intramuscular, los niveles máximos del fármaco a las 2 horas tanto en suero materno como en el feto son similares; los niveles en líquido amniótico son en promedio del 7-11% a los observados en sangre materna.

La administración a ratones a dosis de 200 mg/kg, a

ratas a dosis de 500 o 1000 mg/kg y a monos a 500 mg/kg no demostró efectos teratogénicos.

No se informó de efectos teratogénicos asociados con la utilización durante el embarazo; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 3.546 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 7.171 en cualquier etapa de la gestación. En ambos grupos analizados los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales mayores o menores y exposición a este grupo de fármacos.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 31 fueron expuestos durante el 1º trimestre, 5 (16,1%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 1 esperado, uno de los cuales fue

una malformación cardiovascular de 0,5 esperados. No observaron anomalías en otras 5 categorías clasificadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia, hipospadias y defectos de reducción de miembros. El número de exposiciones es muy pequeño para sacar conclusiones.

Recomendaciones

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.

Bibliografía

• Biro L, Ivan E, Elek E, et al. Data on the tissue concentration of antibiotics in man. Tissue concentrations of semi/synthetic penicillin in the fetus. In Z Pharmacol Ther Toxicol 1970;4:321-4. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;226-7. • Elek E, Ivan E, Arr M. Passage of penicillin from mother to fetus in humans. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1972;6:223. • 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. • Matsuda S. Transfer of antibiotics into maternal milk. Biol Res Preg 1984;5:57. • O'Brien TE. Excretion of drugs in human milk. Am J Hosp Pharm 1974;31:844. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;43.

Fármaco		CEFACTOR			
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico 2º generación			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	BI	BI	BI

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas y ratones a 12 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénicos ni otros efectos adversos. Similares informes se reportaron luego de la administración a hurones a 3 veces superiores.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.325 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 75 (5,7%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 56 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 19/13 malformaciones cardiovasculares, 8/2 labio leporino, 1/0,7 espina bífida, 1/4 polidactilia, 3/3 hipospadias y

2/2 defectos de reducción de miembros. Los datos sugieren una posible asociación entre la exposición al cefactor y la incidencia de anomalías congénitas en su conjunto, específicamente con las anomalías cardiovasculares y labio leporino. Sin embargo, otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pueden haber influido en los datos.

Un estudio húngaro de casos y controles analizó la asociación entre la exposición a diversas cefalosporinas, entre ellas el fármaco durante el embarazo y defectos congénitos. No hallaron riesgo aumentado de malformaciones congénitas con su uso.

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos fetales no teratogénicos; no existen estudios adecuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras 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 no indican efectos peligrosos directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gesta-

ción o el desarrollo peri y postnatal.

La experiencia clínica con el uso durante el embarazo de las cefalosporinas es amplia, sin que se haya comunicado un aumento de efectos adversos fetales.

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;241-2. • Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1289-96. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;63. • 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. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;47. • Takase Z. Clinical and laboratory studies of cefaclor in the field of obstetrics and gynecology. Chemotherapy (Tokyo) 1979;27(suppl):666-72.

Fármaco	CEFADROXILO					
Grupo farmacológico	Antibiótico cefalosporínico 1º generación					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI	

(*) 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 se identifica tanto en sangre fetal como en líquido amniótico. Tras la administración de 500 mg por vía oral a la madre en la gestación a término, los niveles medios del fármaco en sangre del cordón umbilical a las 2,5 horas son de 4,6 µg/ml, alrededor de un 40% de los niveles observados simultáneamente en sangre materna; la concentración máxima en líquido amniótico de 4,4 µg/ml se observa a las 10 horas.

La administración a ratas y ratones a 1/1 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano, no tiene efectos adversos teratogénos ni otros efectos adversos no teratogénos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 722 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 27 (3,7%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 30 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 1/1 malformaciones cardiovasculares, 0/1 labio leporino, 0/0,5 espina bífida, 2/2 polidactilia, 1/2 hipospadias y 2/1

defectos de reducción de miembros; los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Otro informe analizó la administración de 1 g/día por vía intravenosa durante 10 días administradas a 12 gestantes en el 1º trimestre con el diagnóstico de bacteriuria asintomática, no hallaron efectos adversos.

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos fetales no teratogénos; no existen estudios adecuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras 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 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 el embarazo de las cefalosporinas es amplia, sin que se haya comunicado un aumento de efectos adversos fetales.

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;242-3. • Delaloye JF, Rouso

P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;63. V 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. • Nathorst-Boos J, Philipson A, et al. Renal elimination of ceftazidime during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995;172:163-6. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;48. • Takase Z, Shirafuji H, Uchida M. Experimental and clinical studies of cefadroxil in the treatment of infections in the field of obstetrics and gynecology. Chemotherapy (Tokyo) 1980;27(suppl 2):424-31.

Fármaco	CEFALEXINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico cefalosporínico 1º generación					
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 en la mujer embarazada; cruza la placenta humana sólo cerca del término de la gestación, identificándose en sangre fetal y en menores concentraciones en líquido amniótico.

Tras la administración de 1 gr del fármaco a la mujer gestante a término, los niveles más altos en sangre materna fueron de 34 µg/ml a la hora, en sangre de cordón umbilical de 11 µg/ml a las 4 horas y de 13 µg/ml a las 6 horas.

La administración a ratas y ratones a 5 y 10 veces superiores a las recomendadas en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos.

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

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 3.613 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 176 (4,9%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 154 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 44/36 malformaciones cardiovasculares, 11/5 labio leporino, 3/2 espina bífida, 3/10 polidactilia, 8/9 hipospadias y 1/6 defectos de reducción de miembros. Los datos sugieren una posible asociación entre la exposición al fármaco y la incidencia de anomalías congénitas en su conjunto, específicamente con las anomalías cardiovasculares y labio leporino. Sin embargo, otros factores como la enfermedad materna, la exposición

simultánea a otros fármacos y el azar, pueden haber influido en los datos.

Numerosos reportes se presentaron analizando la exposición a la cefalexina durante varias etapas de la gestación sin que alguno de ellos demuestre efectos teratogénicos.

Un estudio húngaro de casos y controles analizó la asociación entre la exposición a diversas cefalosporinas durante el embarazo y su relación con defectos congénitos. Se incluyeron un total de 308 mujeres que recibieron tratamiento con el fármaco, no hallando un riesgo aumentado de malformaciones congénitas con su uso.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos fetales no teratógenos; no existen estudios adecuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras 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 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 el embarazo es amplia, sin que se haya comunicado un aumento del riesgo de anomalías o de otros efectos adversos, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;267-9. • Brumfitt W, Pursell R.

Double-blind trial to compare ampicillin, cephalexin, co-trimoxazole, and trimethoprim in treatment of urinary infection. Br Med J 1972;2:673-6. • Campbell-Brown M, McFadyen IR. Bacteriuria in pregnancy treated with a single dose of cephalexin. Br J Obstet Gynaecol 1983;90:1054-9. • Creatsas G, Pavlatos M, et al. A study of the kinetics of cephalixin and cephalexin in pregnancy. Curr Med Res Opin 1980;7:43-6. • Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1289-96. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;63. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Jakobi P, Neiger R, et al. Single-dose antimicrobial therapy in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1987;156:1148-52. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;445. • Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. Clin Infect Dis 1992;14:810-4. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;49.

Fármaco		CEFALORIDINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico 1º generación			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim A	2º trim A	3º trim A

(*) 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 se identifica en sangre fetal. Tras la administración de 1 gr por vía intravenosa a la madre, los niveles del fármaco en sangre fetal de 1-15 µg/ml son menores que los observados en sangre materna de 20 µg/ml; la relación feto/materna es 0,05-0,75.

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

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

estudios adecuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras durante el embarazo.

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.

La experiencia clínica con el uso de la cefaloridina durante el embarazo es amplia, sin que se haya comunicado un aumento de efectos adversos fetales. Sin embargo, no se recomienda su uso durante el embarazo por el riesgo elevado de nefrotoxicidad (necrosis tubular renal) al existir otros antibióticos con la misma eficacia y más seguros.

Bibliografía

• Barr W, Graham RM. Placental transmission of cephaloridine. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1967;74:739 • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:274.

Fármaco		CEFALOTINA <i>sódica</i>			
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico 1º generación			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim A	2º trim A	3º trim A

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta hu-

mana y se identifica en sangre fetal distribuyéndose ampliamente por los tejidos fetales. Tras la administración de 1 gr por vía intramuscular a la madre, los

niveles del fármaco en sangre fetal de 2,2-2,8 µg/ml son menores que en sangre materna de 7,8-32,0 µg/ml. El cociente feto/materno es de 0,08-0,28.

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

No se ha informado de efectos teratogénos asociados con la utilización en la mujer embarazada, ni de otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

Las cefalosporinas se consideran relativamente seguras durante el embarazo.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;269-70. • Cunningham FG, Morris GB, Mickal A. Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinical review. Obstet Gynecol 1973;42:112-7. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Harris RE, Glistrap IC. Prevention of recurrent pyelonephritis during pregnancy. Obstet Gynecol 1974;44:637-41. • MacAulay MA, Charles D. Placental transfer of cephalotin. Am J Obstet Gynecol 1968;100:940. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;445. • Moro M, Andrews M. Prophylactic antibiotics in cesarean section. Obstet Gynecol 1974;44:688-92. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;50. • Sheng KT, Huang NN, Promadhattavedi V. Serum concentrations of cephalotin in infants and children and placental transmission of the antibiotic. Antimicrob Agents Chemother 1964;200-6.

Fármaco		CEFAMANDOL					
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico 2º generación					
		FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
B	B	B	BI	BI	BI		

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada o en el feto humano; cruza la placenta humana.

La administración a ratas a dosis 10 - 20 veces superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

Los β-lactámicos que contienen la cadena lateral N-metil-tio-tetrazole (MTT), como cefamandol, cefmetazol, cefoperazona, cefotetan y moxalactam cuando se administran a ratas prepuberales, a dosis de 1,5 a 8 veces mayores que las habituales en el ser humano, tienen efectos adversos sobre el testículo. El efecto se localiza en los túbulos seminíferos, con un 50-100% de falta de desarrollo normal de los espermatozoides y túbulos seminíferos durante la madurez sexual. Aunque estos resultados se limitan a animales recién nacidos, algunos autores recomiendan evitar su uso en embarazadas y lactantes, hasta que nuevas investigaciones confirmen estos hechos

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 el embarazo es amplia, sin que se haya comunicado un aumento del riesgo de anomalías o de otros efectos adversos, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

en el ser humano.

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.

Además, como la cadena lateral MTT modifica el metabolismo hepático de la vitamina K, en raras ocasiones se puede asociar con alteraciones de la coagulación materna como tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado y/o hipoprotrombinemia, con o sin hemorragia clínica. Sin embargo, el moxalactam es el agente asociado con más frecuencia con complicaciones hemorrágicas.

Un estudio húngaro de casos y controles analizó la asociación entre la exposición a diversas cefalosporinas, entre ellas el fármaco durante el embarazo y defectos congénitos. No hallaron riesgo aumentado de malformaciones congénitas con su uso.

No informó de efectos teratogénos asociados con

la utilización del fármaco ni de otros efectos adversos sobre el feto, en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras 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 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.

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;243-4. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;63. • Manson JM, Zolna LE, Kang YJ, et al. Effects of cefonicid and other cephalosporin antibiotics on male sexual development in rats. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:7. • Martens MG. Cefalosporinas. Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales (ed esp) 1989;2:279. • 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;51.

Fármaco		CEFAPIRINA <i>sódica</i>			
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico 1º generación			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI

(*) 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.

Tras la administración de 1 gr por vía intramuscular a la mujer con gestación a término, los niveles más altos en sangre materna fueron de 17 µg/ml a la 0,5 hora; en sangre de cordón umbilical de 10 µg/ml a las 4 horas y de 13 µg/ml a las 6 horas.

La administración a ratas y ratones a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos. Los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó de efectos teratogénos o efectos adversos fetales, asociados en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras 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 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.

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;270-1. • Creatsas G, Pavlatos M, Lolis D, et al. A study of the kinetics of cephapirin and cephalixin in pregnancy. Curr Med Res Opin 1980;7:43. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;63. • 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.

Fármaco	CEFAZOLINA				
Grupo farmacológico	Antibiótico cefalosporínico 1º generación				
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI

(*) 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 gestaciones precoces la distribución del fármaco es limitada y considerada menor que las reportadas en el 2º o 3º trimestre.

En 7 pacientes (10 procedimientos) en que se realizaron transfusiones fetales intravasculares por isoimmunización Rh en fetos hidróticos y no hidróticos, se administraron 2 gr por vía intravenosa antes del procedimiento entre las semanas 23 y 32; los niveles medios del fármaco en sangre materna fueron de $121 \pm 50 \mu\text{g/ml}$, en sangre fetal en fetos hidróticos de $18,4 \pm 3,37 \mu\text{g/ml}$, en los fetos no hidróticos de $21,02 \pm 17,8 \mu\text{g/ml}$ y en líquido amniótico de $0,9 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$.

Tras la administración de 500 mg a la madre al término de la gestación luego de 15 a 70 minutos, los niveles en sangre de cordón fueron de 35 a 69% de la concentración materna y la concentración máxima en el líquido amniótico de $8 \mu\text{g/ml}$ se observa a las 2,5 horas.

Tras la administración a la madre de 2 gr por vía intravenosa, los niveles del fármaco en sangre fetal de $39,6 \mu\text{g/ml}$ son menores que en sangre materna de $132 \mu\text{g/ml}$. La concentración en sangre fetal es un 30% de la observada simultáneamente en la sangre materna.

La administración a ratas, ratones y conejos de hasta 25 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos, ni otros

efectos adversos.

No se informó de efectos teratogénos o efectos adversos sobre el feto asociados con la utilización en la mujer embarazada en cualquier trimestre de la gestación; no existen estudios adecuados.

Un estudio randomizado de casos y controles incluyó a 58 gestantes expuestas al fármaco en el tratamiento de la pielonefritis aguda y lo compararon con 62 gestantes expuestas a gentamicina más ampicilina y 59 a ceftriaxona. La edad media de inicio del tratamiento fue de 14 a 15 semanas. No hallaron diferencias significativas entre los grupos en relación a la edad gestacional al nacimiento, parto prematuro, peso del neonato, necesidad de ingreso a cuidados intensivos o la estadía prolongada, si fueron admitidos.

Las cefalosporinas se consideran relativamente seguras 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 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 perinatal.

La experiencia clínica con el uso durante el embarazo es amplia, sin que se haya comunicado un aumento del riesgo de anomalías o de otros efectos adversos, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

Bibliografía

- Bawdon RE, Cunningham FG, Quirk JG, et al. Maternal and fetal pharmacokinetics of moxalactam given intrapartum. Am J Obstet Gynecol 1982;144:546.
- Bernard B, Barton L, et al. Maternal-fetal transfer of cefazolin in the first twenty weeks of pregnancy. J Infect Dis 1977;1360:377-82.
- Brown CEL, Christmas JT, Bawdon RE. Placental transfer of cefazolin and piperacillin in pregnancies remote from term complicated by Rh isoimmunization. Am J Obstet Gynecol 1990;163:938-43.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;244-5.
- Cho N, Ito T, Saito T, et al. Clinical studies on cefazolin in the field of obstetrics and gynecology. Chemotherapy (Tokyo) 1970;18:770-7.
- Dekel A, Elian Y, Gibor Y, et al. Transplacental passage of cefazolin in the first trimester of pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1980;10:303.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;63.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Hirsch HA. Antibiotic concentrations in the mother and the fetus. J Perinat Med 1981;9(suppl):38S.
- 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;52. • Sanchez-Ramos L, McAlpine KJ, Adair CD, et al. Pyelonephritis in pregnancy once-a-day ceftriaxone vs multiple doses of cefazolin. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:129-33. • Von Kobyletzki D, Reither K, Gellen J, et al. Pharmacokinetic studies with cefazolin in obstetrics and gynecology. *Infection* 1974;2(suppl):60-7. • Wing DA, Hendershott CM, et al. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998 ;92:249-53.

Fármaco		CEFEPIMA, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico 4º generación			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración en el periodo de organogénesis a ratas, ratones y conejos a 1 a 4 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano, no tiene efectos adversos teratogénos ni efectos adversos no teratogénos.

No hay reportes de su uso durante el embarazo; sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras durante el embarazo.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;247-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;63. • Kai S, Kohmura H, Ishikawa K, et al. Reproductive and developmental toxicity studies on cefepime dihydrochloride administered subcutaneously to rats during the prenatating, gestation and lactation periods. *Jpn J Antibiot* 1992;45:642-60. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. *Infecciones en urgencias*. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;445. • Newton ER, Yeomans ER, Pastorek JG, et al. Randomized comparative study of cefepime and cefotaxime in the treatment of acute obstetric and gynaecological infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;32(Suppl B):195-204.

Fármaco		CEFIXIMA			
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico 3º generación			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI

(*) 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 identificándose en sangre fetal y líquido am-

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.

No se identificó su uso durante el embarazo. Aunque la posibilidad de riesgo fetal es muy remota, se debe utilizar con precaución durante el embarazo.

niótico, relación feto/materna de 0,2-0,5.

La administración a ratas y ratones a 125 y 400 veces superiores a la dosis terapéutica en el adulto humano respectivamente, no tiene efectos teratogénos ni

otros efectos adversos.

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 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 11 gestantes durante el 1º trimestre, resultando 2 abortos espontáneos, 1 interrupción voluntaria del embarazo, 7 recién nacidos normales (1 prematuro) y 1 pérdida en el seguimiento. Los escasos datos no sugieren asociación entre el fármaco y malformaciones congénitas.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Cefixime. Section 8.12.06. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:103. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:248. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:63. • 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. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:53. • 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 Gynecol 1998;105:882-9.

No se informó de otros efectos adversos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras 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 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.

No existen pruebas de riesgo en el ser humano y no existen estudios adecuados.

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

Fármaco	CEFMETAZOL					
Grupo farmacológico	Antibiótico cefalosporínico 2º generación					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	BI	BI	BI	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratas y perros a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos.

Los β -lactámicos que contienen la cadena lateral N-metil-tio-tetrazole (MTT), como el cefmetazol, cefamandol, cefoperazona, cefotetan y moxalactam cuando se administran a ratas prepuberales, a dosis de 1,5 a 8 veces mayores que las habituales en el ser humano, tienen efectos adversos sobre el testículo.

El efecto se localiza en los túbulos seminíferos, con 50-100% de falta de desarrollo normal de los espermatozoides y túbulos seminíferos durante la madurez sexual. Aunque estos resultados se limitan a animales recién nacidos, algunos autores recomiendan evitar su uso en embarazadas y lactantes, hasta que nuevas investigaciones confirmen estos hechos en el ser humano.

Además, como la cadena lateral MTT modifica el metabolismo hepático de la vitamina K, en raras ocasiones se puede asociar con alteraciones de la coagulación materna como tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado y/o hipoprotrombinemia, con o sin hemorragia clínica. Sin embargo, el moxalactam es el agente asociado con más frecuencia con compli-

caciones hemorrágicas.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización del cefmetazol en la mujer embarazada, ni de otros efectos adversos sobre el feto; no existen estudios adecuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras durante el embarazo.

Recomendaciones

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;249. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Manson JM, Zolna LE, Kang YJ, et al. Effects of cefonicid and other cephalosporin antibiotics on male sexual development in rats. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:7. • Martens MG. Cefalosporinas. Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales (ed esp) 1989;2:279. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;54. • Sanford JP, Gilbert DN, Gerberding JL, Sande MA (eds). Guía de Terapéutica Antimicrobiana (ed esp). Antimicrobial Therapy Inc: Dallas. 1994;107.

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.

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

Fármaco		CEFONICID <i>sódico</i>			
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico 2º generación			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni en el feto humano; cuza la placenta humana.

La administración a ratas, ratones y conejos a dosis 40 veces superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos.

No se informó de efectos teratógenos o efectos adversos fetales asociados con la utilización en la mujer

embarazada; no existen estudios adecuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras 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 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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;249-50. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;55.

Fármaco		CEFOPERAZONA <i>sódica</i>			
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico 3º generación			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Tras la administración de una dosis de 2 gr a la mujer embarazada, la vida media del fármaco es de 152 minutos, similar a la que se observa en la mujer no gestante, de 2 horas.

Un modelo experimental de perfusión de placenta humana "in vitro" sugirió el paso del fármaco por difusión simple a favor de un gradiente de concentración.

Tras la administración de 1 gr por vía intramuscular o por vía intravenosa a la madre, los niveles en sangre del cordón umbilical son de 34,4% y 33,2% respectivamente, de los observados simultáneamente en sangre materna; los niveles más altos se observan a la hora y se identifica en el líquido amniótico alcanzando niveles de 3-4 µg/ml a las 6 horas de su administración.

Cuando se utiliza en perfusión intravenosa continua de 1 gr en 2 o 4 veces cada 12 horas produce niveles más altos en sangre del cordón umbilical, aproximadamente 40-48% de los maternos y en líquido amniótico niveles de 3,8-8,8 µg/ml.

Otro estudio informó que la administración de 1 gr por vía intravenosa a la madre, produjo niveles en sangre del cordón umbilical mayores en alrededor del 45% de los observados simultáneamente en sangre materna a los 70 minutos (25 µg/ml vs 56,1 µg/ml) y la concentración máxima en líquido amniótico entre 2,4 a 4,8 µg/ml a los 180 minutos.

La administración a ratas y monos a dosis 10 - 20 veces superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

Los β-lactámicos que contienen la cadena lateral N-metil-tio-tetrazole (MTT), como cefoperazona, cefamandol, cefmetazol, cefotetan y moxalactam cuando se administran a ratas prepuberales, a dosis de 1,5 a 8 veces mayores que las habituales en el ser humano, tienen efectos adversos sobre el testículo. El efecto se localiza en los túbulos seminíferos, con 50-100% de falta de desarrollo normal de los espermatozoides y túbulos seminíferos durante la madu-

rez sexual. Aunque estos resultados se limitan a animales recién nacidos, algunos autores recomiendan evitar su uso en embarazadas y lactantes, hasta que nuevas investigaciones confirmen estos hechos en el ser humano.

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.

Además, como la cadena lateral MTT modifica el metabolismo hepático de la vitamina K, en raras ocasiones se puede asociar con alteraciones de la coagulación materna como tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado y/o hipoprotrombinemia, con o sin hemorragia clínica. Sin embargo, el moxalactam es el agente asociado con más frecuencia con complicaciones hemorrágicas.

Un estudio húngaro de casos y controles analizó la asociación entre la exposición a diversas cefalosporinas durante el embarazo y defectos congénitos, entre ellas la cefoperazona. No hallaron un riesgo aumentado de malformaciones congénitas con su uso.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos fetales no teratogénos; no existen estudios adecuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras 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 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 el embarazo es amplia, sin que se haya comunicado un aumento del riesgo de anomalías o de otros efectos adversos, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;250-1.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1289-96.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fortunato SJ, Bawdon RE, Baum M. Placental transfer of cefoperazone and sulbactam in the isolated "in vitro" perfused human placenta. Am J Obstet Gynecol 1988;159:1002-6.
- Gonik BG, Feldman S, Pikerling LK, et al. Pharmacokinetics of cefoperazone in the parturient. Antimicrob Agents Chemother 1986;30:874.
- Matsuda S, Tanno M, Kashiwagura T, et al. Placental transfer of cefoperazone (T-1551) and a clinical study of its use in obstetrics and gynecological infections. Curr Chemo Infect Dis 1979;2:167-8.
- 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;56.
- Shimizu K. Cefoperazone: absorption, excretion, distribution and metabolism. Clin Ther 1980;3(Special Issue):60-79.

Fármaco	CEFORANIDA					
Grupo farmacológico	Antibiótico cefalosporínico 2º generación					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI	

(*) 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.

No hay datos disponibles sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos.

No se informó de efectos teratogénos o de otros efectos adversos asociados con la utilización de la ceforanida en la mujer embarazada; no existen estudios ade-

cuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras 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 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.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;251.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	CEFOTAXIMA sódica					
Grupo farmacológico	Antibiótico cefalosporínico 3º generación					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Durante el 2º trimestre de la gestación el fármaco cruza la placenta humana rápidamente.

La administración a las dosis habituales causa niveles séricos menores en la mujer embarazada que en la no gestante. Tras la administración a la madre de 1 gr por vía intravenosa, la concentración en sangre fetal es 1,9 µg/ml, en tanto que la materna de 8,2 µg/ml, implicando que los niveles en sangre fetal son 23% menores de los maternos.

Luego de la administración de dosis múltiples, el fármaco alcanza en líquido amniótico concentraciones con actividad microbiológica iguales o superiores a las existentes en suero materno.

La administración a ratas y ratones a dosis 20 veces superiores a las recomendadas en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratogénos, ni em-

briotóxicos.

Un estudio húngaro de casos y controles analizó la asociación entre la exposición a diversas cefalosporinas durante el embarazo y defectos congénitos entre ellas la cefotaxima. No hallaron un riesgo aumentado de malformaciones congénitas con su uso.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos fetales no teratogénos; no existen estudios adecuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras 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 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 el embarazo es amplia, sin que se haya comunicado un aumen-

to del riesgo de anomalías o de otros efectos adversos, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Cefotaxime. Section 8.12.06. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:118. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;251-2. • Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, cas-control study. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1289-96. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;63. • Dinsmoor MJ, Gibbs RS. Importancia de los nuevos antimicrobianos en obstetricia y ginecología. Clin Obstet Ginecol (ed esp) 1988;2:412. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kafetzis DA, Lazarides CV, Sifas CA, et al. Transfer of cefotaxime in human milk from the mother to fetus. J Antimicrob Chemother 1980;6(suppl A):135-41. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;445. • Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;57

Fármaco	CEFOTETÁN					
Grupo farmacológico	Antibiótico cefalosporínico 2º generación					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI	

(*) 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.

Se identifica en sangre fetal, alcanzando niveles terapéuticos en sangre del cordón umbilical y en líquido amniótico. Tras la administración de 1 gr por vía intravenosa, los niveles del fármaco en sangre del cordón umbilical alcanzan los valores más altos a las 4 horas de 12,5 µg/ml; los niveles en líquido amniótico son paralelos a los observados en sangre del cordón, alcanzando 8,1 µg/ml a las 4 horas.

La administración a ratas y monos a dosis 20 veces superiores a las recomendadas en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos fetales.

Los β-lactámicos que contienen la cadena lateral N-metil-tio-tetrazole (MTT), como cefotetan, cefoperazona, cefamandol, cefmetazol y moxalactam cuando se administran a ratas prepuberales, a dosis de 1,5 a 8 veces mayores que las habituales en el ser humano, tienen efectos adversos sobre el testículo. El efecto se localiza en los túbulos seminíferos, con 50-100% de falta de desarrollo normal de los espermatozoides y túbulos seminíferos durante la madu-

rez sexual. Aunque estos resultados se limitan a animales recién nacidos, algunos autores recomiendan evitar su uso en embarazadas y lactantes, hasta que nuevas investigaciones confirmen estos hechos en el ser humano.

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.

Además, como la cadena lateral MTT modifica el metabolismo hepático de la vitamina K, en raras ocasiones se puede asociar con alteraciones de la coagulación materna como tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado y/o hipoprotrombinemia, con o sin hemorragia clínica. Sin embargo, el moxalactam es el agente asociado con más frecuencia con complicaciones hemorrágicas.

No se informó de efectos teratogénos o efectos fetales adversos asociados con la utilización de cefotetan en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras durante el embarazo.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el emba-

razo 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.

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

Bibliografía

• Bergogne-Berezin R, Berthelot O, Ravina JH, et al. Study of placental transfer of cefotetan (abstract). Program and Abstract of the 25th Interscience Conference of Antimicrobial agents and Chemotherapy, Minneapolis, MN, September 20-October 2, 1985;144. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;252. • Cho N, Fukunaga K, Kunii K, et al. Fundamental and clinical study of cefotetan (YMO9330) in the field of obstetrics and gynecology. Chemotherapy (Tokyo) 1982;30(suppl 1):832-42. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Motomura R, Teramoto C, Souda Y, et al. Fundamental and clinical study of cefotetan (YMO9330) in the field of obstetrics and gynecology. Chemotherapy (Tokyo) 1982;30(suppl 1):882-7.

Fármaco		CEFOXITINA sódica			
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico 2º generación			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La farmacocinética se modifica en la mujer embarazada, con la administración de 2 gr por vía intravenosa (30 minutos) cada 8 horas, en gestantes entre las semanas 19 y 21, los niveles del fármaco en suero materno no difieren significativamente de los observados en la mujer no gestante. En líquido amniótico oscilaron entre 2,3-6,7 µg/ml, concentraciones adecuadas para inhibir al 50% de las enterobacterias y sólo el 20-30% de las cepas de Bacteroides fragilis.

Otro estudio, realizado en gestaciones a término utilizando la misma dosis, detectó niveles séricos mucho más bajos que en la mujer no gestante, menores de 4,8 µg/ml a la hora y media después de la administración del fármaco.

La discrepancia es probablemente debida a las diferencias en la composición de los compartimentos corporales en cada edad de la gestación.

Se reportó además que luego de la administración del fármaco a dosis habituales, los niveles en sangre materna fueron de $24,0 \pm 26,3$ µg/ml, en sangre del cordón umbilical de $8,5 \pm 7,0$ µg/ml, relación cor-

dón/madre de 0,35 y en las membranas ovulares de $11,5 \pm 8,8$ µg/gr relación membranas/madre 0,47.

La administración a ratas a dosis 3 veces la máxima recomendada en el ser humano (DMRH) no demostró efectos teratogénos y en tanto que la administración a éstas como a ratones a 7,5 la DMRH manifestó una ligera disminución del peso fetal.

No se informó de efectos teratogénos, ni de otros efectos fetales adversos, asociados con la utilización de cefoxitina en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras 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 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.

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

Bibliografía

• Bergogne-Berezin E, Lambert-Zechovsky N, Rouvillois JL. Etude du passage transplacentaire des betalactamines. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1979;8:359. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;254-5. • Delaloye JF, Rousoo P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;63. • Fabre González E, González de

Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Giamarellou H, Gazis J, Petrikos G, et al. A study of cefoxitin, moxalactam, and ceftazidime kinetics in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1983;147:914. • Gilstrap III LC, Bawdon RE, Burris J. Antibiotic concentration in maternal blood, cord blood and placental membranes in chorioamnionitis. Obstet Gynecol 1988;72:124. • Gonik B, Cotton D, Feldman S, et al. Comparative pharmacokinetics of cefoxitin in postpartum normotensive and pregnancy-induced hypertensive patients. Am J Obstet Gynecol 1984;148:1088. • 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;58. • Sanford JP, Gilbert DN, Gerberding JL, Sande MA (eds). Guía de Terapéutica Antimicrobiana (ed esp). Antimicrobial Therapy Inc: Dallas. 1994;107.

Fármaco		CEFPODOXIMA <i>proxetilo</i>			
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico 3º generación			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No hay datos disponibles sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis 2 veces superiores a las recomendadas en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos.

No hay reportes del uso de la cefpodoxima en la mujer embarazada, sin embargo las cefalospori-

nas se consideran relativamente seguras 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 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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;255-6. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;63. • 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.

Fármaco		CEFPROZIL			
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico 2º generación			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI

(*) 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, ratones y conejos a dosis 8,5, 18,5 y 0,8 veces superiores a la máxima utilizada

por mg/m² diariamente en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratogénos, ni otros efectos fetales adversos.

No hay reportes del uso de la cefprozil en la mujer embarazada, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras 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 no indican efectos peli-

gros 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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;256. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;63. • 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. • Shyu WC, Shah VR, Campbell DA, et al. Excretion of cefprozil into human breast milk. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:938.

Fármaco	CEFRADINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico cefalosporínico 1º generación					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	BI	BI	BI	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La farmacocinética se modifica en la mujer embarazada. Los niveles plasmáticos cuando se administra el fármaco por vía oral o intravenosa en cualquier etapa del embarazo, son 50% inferiores a los observados en la mujer no gestante.

Cruza la placenta humana rápidamente, identificándose en sangre fetal y en líquido amniótico. La administración a la madre de 1 gr por vía intravenosa entre las semanas 15 y 30 de gestación produce niveles terapéuticos del fármaco en sangre fetal a los 40 minutos.

En el embarazo a término, la administración a la madre de 2 gr por vía oral durante dos días o más, concentra al fármaco en el líquido amniótico alcanzando niveles de 3 a 15 µg/ml. En tanto que por vía intravenosa, 17 minutos antes del nacimiento, se asocia con altos niveles del fármaco en sangre del cordón umbilical de 29 µg/ml y bajos en líquido amniótico de 1,1 µg/ml.

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénos, ni otros efectos adversos. No existen estudios adecuados sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos.

Sólo existe información sobre un estudio de farmacovigilancia, el "Michigan Medicaid" que reportó

229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 339 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 27 (8,0%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 14 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 9/3 malformaciones cardiovasculares, 0/0,5 labio leporino, 0/0 espina bífida, 1/1 polidactilia, 1/1 hipospadias y 0/0,5 defectos de reducción de miembros. Los datos sugieren una asociación entre la exposición a la cefradina y la incidencia tanto de anomalías congénitas totales como de anomalías cardiovasculares. Sin embargo, otros factores como la enfermedad materna que requiere el tratamiento con el fármaco, utilización simultánea de otros fármacos o el azar, pueden estar involucrados.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos fetales no teratogénos; no existen estudios adecuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras 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 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.

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;271-2. • Craft Y, Forster TC. Materno-fetal cephradine transfer in pregnancy. Antimicrob Agents Chemother 1978;14:924-6. • 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. • Mischler TW, Corson SL, Bolognese RJ, et al. Presence of cephradine in body fluids of lactating and pregnant women. Clin Pharmacol Ther 1974;15:214. • Mischler TW, Corson SL, Larrañaga A, et al. Cephradine and epicillin in body fluids of lactating and pregnant women. J Reprod Med 1978;21:130-6. • Lange IR, Rodeck C, Cosgrove R. The transfer of cephradine across the placenta. Br J Obstet Gynaecol 1984;91:551-4. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;59.

Fármaco		CEFTAZIDIMA			
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico 3º generación			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La farmacocinética se modifica en la mujer embarazada. En un estudio se administraron 2 gr por vía intravenosa (30 minutos) cada 8 horas en gestantes entre las semanas 19 y 21; los niveles en suero materno fueron un 50% de los observados en la mujer no embarazada; sin embargo, como la concentración mínima inhibitoria del antibiótico frente a las enterobacterias es muy baja, los niveles del fármaco son adecuados frente a la mayoría de los gérmenes en casos de bacteriemia, por lo que no está indicado un ajuste de la dosis.

El fármaco cruza la placenta humana, identificándose en sangre fetal y en líquido amniótico.

Durante el 1º trimestre de la gestación la administración de 2 gr por vía intravenosa se asocia con concentraciones en tejido placentario de 12 mg/kg en 1 hora y 13 mg/kg en 4 horas, en tanto que en líquido amniótico de 0,5 µg/ml en 1 hora y 2,8 µg/ml en 4 horas.

Por otra parte, en gestantes entre las semanas 19 y 21 se administró 1 gr por vía intramuscular cada 8 horas; los niveles en líquido amniótico oscilaron entre 1,1-5,5 µg/ml, llegando al 80% de los medidos

en el suero materno 4 horas después de su administración; la concentración es suficiente para inhibir casi todas las especies de enterobacterias y a muchas de la cepas de Pseudomonas aeruginosa, pero es poco eficaz frente al Bacteroides fragilis.

La administración a ratas y ratones a dosis 40 veces superiores a la recomendada en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

No se informó de efectos teratogénos o efectos fetales adversos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras 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 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.

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;257-8. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;63. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Giamarellou H, Gazis J, Petrikos G, et al. A study of cefoxitin, moxalactam, and ceftazidime kinetics in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1983;147:914-9. • Jorgensen NP, Walstad RA, Molne K. The concentrations of ceftazidime and thiopental in maternal plasma, placental tissue and amniotic fluid in early pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1987;66:29-33. • 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;60.

Fármaco		CEFTIZOXIMA			
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico 3º generación			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	BI	BI	BI

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana, identificándose en sangre fetal y en líquido amniótico.

La administración a la madre de 2 gr por vía intravenosa cada 8 horas se asocia con niveles de $11,96 \pm 2,35 \mu\text{g/ml}$ en suero materno, $24,54 \pm 4,78 \mu\text{g/ml}$ en cordón umbilical y $43,45 \pm 4,97 \mu\text{g/ml}$ en líquido amniótico.

Se concentra en el compartimiento fetal alcanzando concentraciones más altas en sangre fetal y en líquido amniótico que en la sangre materna a partir de la 1º hora tras su administración. Los niveles alcanzados son superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias frente a la mayoría de las bacterias gram negativas ($< 1 \mu\text{g/ml}$) y de los anaerobios sensibles ($< 16 \mu\text{g/ml}$). El cociente de la concentración en sangre feto/materna es de 1,6; en líquido amniótico/sangre materna de 2,9 y en líquido amniótico/sangre fetal de 1,8.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;259-60. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fortunato SJ, Bawdon RE, Welt SI, et al. Steady-state cord and amniotic fluid ceftizoxime levels continuously surpass maternal levels. Am J Obstet Gynecol 1988;159:570-3. • Gerding DN, Peterson LR. Comparative tissue and extravascular fluid concentrations of ceftizoxime. J Antimicrob Chemother 1982;10(suppl C):105-16. • 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;61.

La administración a ratas y conejos a dosis 2 veces superiores a la máxima diaria humana basada en la superficie corporal respectivamente, no tiene efectos teratogénos, ni otros efectos adversos.

No se informó de efectos teratogénos o de otros efectos adversos, asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados, sin embargo las cefalosporinas se consideran relativamente seguras 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 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.

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

Fármaco		CEFTRIAXONA			
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico 3º generación			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	BI	BI	BI

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La administración de 2 gr por vía intravenosa en dosis única diariamente por 10 días, en 9 gestantes entre 28 y 40 semanas tratadas por pielonefritis o corioamnionitis, no observó acumulación del fármaco y la farmacocinética fue similar a la encontrada en igual número de mujeres no gestantes.

Cruza la placenta humana; luego de la administración de 1 o 2 gr por vía intravenosa, sus niveles más altos en sangre del cordón umbilical se observan a

las 4 horas; las concentraciones oscilan entre 19,6 y 40,6 $\mu\text{g/ml}$ a las 1-8 horas. Los niveles más altos en líquido amniótico se observan a las 6 horas, oscilando entre 2,2 y 23,4 $\mu\text{g/ml}$ a lo largo de las 24 horas siguientes a la administración del fármaco.

La concentración del fármaco en la primera orina emitida por el neonato de estas mujeres oscila entre 6-92 $\mu\text{g/ml}$.

La vida media de 6-9 horas es la más prolongada de todas las cefalosporinas, en sangre del cordón umbilical de 7 horas, en líquido amniótico de 6,8 horas y en placenta de 5,4 horas, idéntica a la observada en sangre materna.

La administración a ratas, ratones y monos a dosis 20 veces superiores a las recomendadas en el ser humano para los primeros y de 3 veces superiores respectivamente, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

Sólo existe información de un estudio de farmacovigilancia, el "Michigan Medicaid" que reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 60 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 4 (6,7%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 3 esperados, incluyendo 3 anomalías cardiovasculares de 1 esperada. No observaron otras anomalías consignadas en otras 5 categorías como labio leporino, espina bífida, polidactilia, hipospadias y defectos de reducción de miembros. Los datos sugieren una asociación entre la exposición y las malformaciones cardiovasculares; sin embargo otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pueden haber influido en los

datos.

Las cefalosporinas en general son consideradas seguras durante el embarazo. La dosis de 1 gr del fármaco administrado diariamente ha sido utilizada en el tratamiento de la pielonefritis aguda en la segunda mitad del embarazo, no demostrando efectos adversos fetales no teratogénos.

Un estudio randomizado de casos y controles incluyó a 59 gestantes que fueron expuestas al fármaco en el tratamiento de la pielonefritis aguda y lo compararon con 62 gestantes expuestas a gentamicina más ampicilina y 58 a cefalotina. La edad media de inicio del tratamiento fue de 14 a 15 semanas. No hallaron diferencias significativa entre los grupos en relación a la edad gestacional al nacimiento, parto prematuro, peso del neonato, necesidad de ingreso a cuidados intensivos o si fueron admitidos con estadía prolongada.

Una gestante de 20 años, con endocarditis causada por *Neisseria sicca* fue tratada durante 4 semanas con el fármaco en la última parte del 3º trimestre de la gestación; nace un recién nacido de término pequeño para la edad gestacional, sin embargo los autores atribuyen el bajo peso a la enfermedad materna.

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.

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

Bibliografía

- Bourget P, Fernandez H, Quinquis V, et al. Pharmacokinetics and protein binding of ceftriaxone during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:54-9.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;260-2.
- Deger R, Ludmir J. *Neisseria sicca* endocarditis complicating pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1992;37:473-5.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Graber H, Magyar T. Pharmacokinetics of ceftriaxone in pregnancy. *Am J Med* 1984;77:117-8.
- Kafetzis DA, Brater DC, Fanourgakis JE, et al. Ceftriaxone distribution between maternal blood and fetal blood and tissues at parturition and between blood and milk postpartum. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:870-3.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;445.
- Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;62.
- Sanchez-Ramos L, McAlpine KJ, Adair CD, et al. Pyelonephritis in pregnancy once-a-day ceftriaxone vs multiple doses of cefazolin. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:129-33.
- Wing DA, Hendershott CM, et al. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998 ;92:249-53.

Fármaco		CEFUROXIMA			
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico 2º generación			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	BI	BI	BI

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La farmacocinética se modifica en la mujer embarazada. Tras la administración de una dosis intravenosa

de 750 mg a la gestante se observa en comparación con el estado no gestacional que los niveles plasmáticos son significativamente inferiores, disminución del 20% en la 1 hora y del 50% entre 1 y 5 horas; la vida media es más corta y tanto el aclaramiento como la recuperación del fármaco en la orina son más altos.

Los datos sugieren que la dosis habitualmente recomendada es inadecuada para lograr niveles eficaces durante el embarazo.

Cruza la placenta humana, identificándose en sangre fetal y líquido amniótico. Cuando se administra una dosis de 750 mg por vía intramuscular a la madre, el cociente de la concentración en sangre feto/materna es de 0,33-0,50. Los niveles en sangre fetal de 6,0 $\mu\text{g/ml}$ y en tejido miometrial de 1,5 $\mu\text{g/ml/gr}$ de tejido; son menores que en sangre materna de 12-18 $\mu\text{g/ml}$. En el líquido amniótico alcanza una concentración de 17,0-18,6 $\mu\text{g/ml}$ a las 3-5 horas después de la administración.

La administración a ratas a dosis 9 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) y a ratones a 23 veces la DMRHSC no tiene efectos teratogénos, ni otros efectos adversos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 143 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 3 (2,1%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 6 esperados; no observaron

malformaciones congénitas en 6 categorías como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, hipospadias o defectos de reducción de miembros. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio húngaro de casos y controles analizó la asociación entre la exposición a diversas cefalosporinas, entre ellas el fármaco durante el embarazo y defectos congénitos. No hallaron riesgo aumentado de malformaciones congénitas con su uso.

Otro estudio analizó 106 gestaciones expuestas durante el 1º trimestre al fármaco y lo comparó con similar número de controles; no halló diferencias significativas en las malformaciones mayores y menores, nacimientos vivos al término de la gestación, abortos espontáneos, edad gestacional al nacimiento, vía del parto, peso fetal, prematuridad o enfermedad de membrana hialina. Solo se observó un aumento significativo en las interrupciones voluntarias del embarazo que podría deberse a una mala interpretación de la información sobre el riesgo de la gestación ante la exposición al fármaco.

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 Cefuroxime. Section 8.12.06. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:149.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;262-3.
- Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R, et al. First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. Br J Clin Pharmacol 2000;50:161-5.
- Craft I, Mullinger BM, Kennedy MRK. Placental transfer of cefuroxime. Br J Obstet Gynaecol 1981;88:141-5.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1289-96.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;63.
- 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.
- Philipson A, Stienstedt G. Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982;142:823-8.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;63.

Fármaco		CICLACILINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico aminopenicilínico			
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 en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana. Tras su absorción intestinal se hidroliza a ampicilina.

No hay datos disponibles si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 3.546 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 7.171 en cualquier etapa de la gestación. Para ambos grupos los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a este grupo de fármacos.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid”

reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 9 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 2 (22,2%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 0,4 esperados, ambos con malformaciones cardíacas de 0,1 esperadas. El número de casos es muy pequeño para sacar cualquier conclusión.

No se informó de efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la utilización del fármaco en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados (ver ampicilina).

Recomendaciones

El fármaco o sus derivados fueron utilizados en un gran número de mujeres durante el embarazo; no se informó de algún efecto peligroso para el curso de la gestación, ni para la salud del feto o del neonato.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;393. • 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.

Fármaco	CINOXACINO				
Grupo farmacológico	Antibiótico quinolónico				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 y conejos a dosis 10 veces superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos.

Los estudios en animales pre-puberales demostraron que las quinolonas pueden tener efectos adversos sobre el cartílago en desarrollo. Los animales más jóvenes parecen ser más afectados que los de mayor edad y es más evidente después de períodos de exposición breves al fármaco. La lesión cartilaginosa se manifiesta como erosión no inflamatoria y derrame seroso que después produce degeneración cualitativa y cuantitativa del tejido cartilaginoso. El cartílago es incapaz de regeneración y la lesión puede conducir a una artrosis deformante crónica.

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 informó de efectos adversos fetales teratogénos y no teratogénos asociados con la utilización de las quinolonas en el embarazo humano. Sin embargo, no existen estudios adecuados sobre los riesgos de la utilización de las quinolonas en el embarazo humano.

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 peri y postnatal.

Sin embargo, de acuerdo con las observaciones en animales prepuberales, no se recomienda la administración de quinolonas a la mujer durante el embarazo por el riesgo potencial de lesión del cartílago fetal en desarrollo. Este grupo de fármacos sólo se puede utilizar durante el embarazo cuando sea claramente

necesario, no exista otro fármaco más seguro o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos fetales.

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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;323. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Saravanos K, Duff P. Quinolonas. Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales (ed esp) 1992;3:515.

Fármaco		CIPROFLOXACINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico fluorquinolónico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim BI	2º trim BI	3º trim BI

(*) 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 se identifica en el líquido amniótico. Luego de la administración de 200 mg por vía intravenosa cada 12 horas (dos dosis), en 20 mujeres gestantes entre las semanas 19 y 25 de gestación, la relación líquido amniótico/sangre materna fue de 0,43 a las 4 horas, 1,44 a las 8 horas y 10,0 a las 12 horas.

La administración a ratas y ratones a dosis 6 veces superiores a las recomendadas en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratogénos ni de otros efectos adversos.

Los estudios en animales pre-puberales demostraron que las quinolonas pueden tener efectos adversos sobre el cartílago en desarrollo. Los animales más jóvenes parecen ser más afectados que los de mayor edad y es más evidente después de períodos de exposición breves al fármaco. La lesión cartilaginosa se manifiesta como una erosión no inflamatoria y derrame seroso que después produce degeneración cualitativa y cuantitativa del tejido cartilaginoso. El cartílago es incapaz de regeneración y la lesión puede conducir a una artrosis deformante crónica.

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

La industria farmacéutica presentó datos de 103 gestaciones expuestas al fármaco, 63 fueron recién normales, 52 expuestos en el 1º trimestre, 7 en el 2º o 3º trimestre y 4 desconocidos. Además registraron 10 abortos espontáneos durante el 1º trimestre, 4 muertes fetales - 1 en el 3º trimestre y 8 malformaciones congénitas.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 132 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 3 (2,3%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 6 esperados, 1 espina bífida pero no se hallaron otras, como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, polidactilia, hipopodias o defectos de reducción de miembros. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición al fármaco y las anomalías congénitas.

Se describieron 7 gestaciones con fiebre tifoidea resistente a múltiples fármacos en quienes se utilizó el fármaco durante el 2º o 3º trimestre. Todas finalizaron con recién nacidos vivos normales y a los 5 años de vida no evidenciaron daño a nivel del cartílago de las articulaciones.

Otro estudio, el "European Network of the Teratology Information Services" (ENTIS) analizó el curso de 549 embarazos expuestos a fluoroquinolonas, 70 al fármaco. Del total, 509 fueron expuestas durante el 1º trimestre, 22 posteriormente y 18 ocurrieron en edades gestacionales desconocidas. Resultaron 415 recién nacidos vivos, 390 expuestos durante el 1º trimestre, 356 de término (1 gemelar), 15 prematuros, 6 pequeños para la edad gestacional, 20 malformaciones congénitas (19, 4,9% durante el 1º trimestre) y 18 con desórdenes postnatales. Además 56 abortos espontáneos o muertes fetales (1 malformado), 39 interrupciones voluntarias del embarazo (4 malformados). Los autores concluyeron que la tasa de malformaciones halladas no superaba a la esperada para la población basados en estudios epidemiológicos previos.

El "Toronto Motherisk Program" reportó 134 casos, 68 expuestos al fármaco, mayoritariamente durante

las primeras 13 semanas de gestación; comparados con controles sin exposición al fármaco, no hallaron diferencias significativas en las variables analizadas como abortos, nacidos vivos, evolución anormal, tasa de cesáreas, peso al nacer, edad gestacional, ganancia de peso materna o enfermedad de membrana hialina.

Un estudio multicéntrico analizó 200 gestaciones expuestas a fluoroquinolonas, 105 al ciprofloxacina (dosis de 500-1000 mg), 93 a norfloxacina (400-800 mg) y 2 a ofloxacina (200-400 mg), principalmente indicadas por infección urinaria (69,4%) o bien respiratorias (24%). Lo compararon con 200 gestantes en un grupo control. No reportaron diferencias significativas entre los grupos cuando analizaron la vía del parto, bajo peso al nacer, prematuridad, síndrome de dificultad respiratoria ni malformaciones congénitas (3 de 133 para el grupo de casos y 5 de 188 para los controles; $p=0,54$). Las malformaciones informadas fueron para el primero, 2 casos de comunicación interventricular y 1 caso de persistencia del ductus arterioso; los controles fueron 2 comunicación interventricular, 1 comunicación interauricular con estenosis de la válvula pulmonar, 1 hipospadias y 1 dislocación de la cadera. También analizaron la motricidad gruesa mediante la escala de Denver, no reportando diferencias entre los grupos.

Otro informe, realizado a partir de un pequeño número de observaciones, indica que el uso durante el 1º trimestre de la gestación no parece asociarse con

aumento del riesgo de malformaciones o problemas musculoesqueléticos en el recién nacido; sin embargo, es necesario un control a largo plazo e imágenes de resonancia magnética de las articulaciones para excluir lesiones osteocartilaginosas sutiles.

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

Recomendaciones

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

Sin embargo, de acuerdo con las observaciones en animales prepuberales, no se recomienda la administración de las quinolonas a la mujer durante el embarazo por el riesgo potencial de lesión del cartílago fetal en desarrollo. Este grupo de fármacos sólo se puede utilizar durante el embarazo cuando sea claramente necesario, no exista otro fármaco más seguro o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos fetales.

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

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for ciprofloxacin. Section 8:22. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:440.
- Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, et al. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:535-8.
- Bomford JA, Ledger JC, O'Keefe BJ, et al. Ciprofloxacin use during pregnancy. *Drugs* 1993;45(Suppl3):461-2.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:323-8.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:67.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Giamerellou H, Kolokythas E, Petrikos G, et al. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med* 1989;87(suppl 5A):49S.
- Koul PA, Wani JL, Wahid A. Ciprofloxacin for multiresistant enteric fever in pregnancy. *Lancet* 1995;346:309-7.
- Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1336-9.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001:445.
- Pastuszak A, Andreou R, Schick B, et al. New postmarketing surveillance data supports a lack of association between quinolone use in pregnancy and fetal and neonatal complications. *Reprod Toxicol* 1995;9:584.
- Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:67.
- Saravanos K, Duff P. Quinolonas. *Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales* (ed esp) 1992;3:515.
- Schaefer C, AmouraElefant E, Vial T, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69:83-9.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:294.

Fármaco		CLARITROMICINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico macrólido			
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; cruza la placenta humana.

La administración al animal de experimentación proporciona resultados contradictorios. Algunos estudios en ratas tanto por vía oral como intravenosa a dosis 1,3 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) no causa efectos teratogénicos; sin embargo en otros estudios utilizando el mismo animal de experimentación a 1,2 veces superiores la DMRHSC indican un pequeño aumento en la incidencia de anomalías cardiovasculares.

En conejos, tanto por vía oral o como intravenosa a 17 veces la DMRHSC produce muerte fetal intrauterina pero no efectos teratogénicos cuando se administra durante el período de organogénesis. En tanto, en ratones ocurre una leve incidencia de paladar hendido cuando se administran por vía oral a 2-4 veces la DMRHSC.

La administración a monos a 2,4 veces superiores la DMRHSC puede causar aborto y crecimiento intrauterino retardado.

Un estudio (abstract) presentado en el IX Conferencia Internacional de la Organización del Servicio de Información en Teratología comunicó el seguimiento de 34 gestaciones expuestas al fármaco durante el 1º trimestre o inicios del 2º por infecciones respiratorias altas. De ellas 5 estaban en seguimiento al momento de la presentación; de las 29 restantes 4 (14%) finalizaron en aborto espontáneo y un número

similar en interrupciones voluntarias del embarazo (IVE), 20 (69%) nacidos normales y 1 (3%) con una marca marrón de 0,5 cm a nivel de la sien. Sin embargo como el seguimiento fue corto no se pudo excluir alguna malformación congénita.

Un estudio multicéntrico comparó 157 gestaciones expuestas al fármaco, 122 (78%) en el 1º trimestre, con un número similar de casos sin exposición, mayoritariamente por infecciones respiratorias. Resultaron en abortos espontáneos en 22 expuestos vs 11 controles, $p=0,04$; IVE 11 vs 3, $p=0,04$; nacidos vivos 123 vs 143, $p=0,003$; nacidos muertos 1 vs 0, ns; malformaciones mayores 3 vs 2, ns; malformaciones menores 7 vs 7, ns. Las malformaciones encontradas no siguieron un patrón definido en ambos grupos. Las diferencias significativas en los abortos espontáneos pudieron deberse a factores de confusión que según los autores se debería tener en cuenta para otros estudios.

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

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos teratogénicos sobre el feto y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente 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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;338-40. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;65. • Eniarson A, Phillips E, Mawji F, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. Am J Perinatol 1998;15:523-5. • 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. • Schick B, Hom M, Librizzi R, Sonnenfeld A. Pregnancy outcome following exposure to clarithromycin (abstract). Reprod Toxicol 1996;10:162. • Witt A, Sommer EM, Cichna M, et al. Placental transfer of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics. Am J Obstet Gynecol 2003;188:816-9.

Fármaco	CLINDAMICINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico					
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

Los niveles séricos luego de administrar la misma dosis del fármaco, en diferentes etapas de la ges-

tación, son similares en la mujer embarazada y no embarazada. Cruza la placenta humana.

Tras administrar una dosis de 200 mg por vía endovenosa a la madre, los niveles en sangre del cordón fueron un 46% de los observados simultáneamente en sangre materna.

Cuando se utilizó la vía oral a dosis múltiples, los niveles en sangre fetal de 0,7 µg/ml fueron de casi un 25%, en líquido amniótico de 0,82-1,07 µg/ml, 30% de las concentraciones en la madre; el fármaco se concentra en el hígado fetal.

En otro estudio luego de administrar el fármaco a la madre a las dosis habituales, los niveles en sangre materna fueron de 1,67 ± 1,95 µg/ml, en sangre del cordón umbilical de 0,26 ± 0,08 µg/ml (cordón/madre 0,15) y en las membranas ovulares de 1,86 ± 1,31 µg/gr (membranas/madre 1,11).

La administración a ratones y ratas a dosis 1,1 y 2,1 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal, no tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos.

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

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 647 fueron expuestos a la clindamicina sistémica y tópica durante el 1º trimestre; 31 (4,8%) recién

nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 28 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 5/6 malformaciones cardiovasculares, 0/1 labio leporino, 1/0,5 espina bífida, 1/2 polidactilia, 3/2 hipospadias y 0/1 defectos de reducción de miembros. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

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 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 es válida la preocupación en cuanto al efecto secundario potencial de colitis pseudomembranosa, se trata de un problema raro que reacciona bien a la interrupción de clindamicina y al tratamiento del trastorno producido por clostridium con vancomicina o metronidazol.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;343-4.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;50,66.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gilstrap III LC, Bawdon RE, Burris J. Antibiotic concentration in maternal blood, cord blood and placental membranes in chorioamnionitis. Obstet Gynecol 1988;72:124-5.
- Gray J, Weaver R, Bollert J, et al. The oral toxicity of clindamycin in laboratory animals. Toxicol Appl Pharmacol 1972;21:516.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;445.
- Philipson A, Sabath LD, Charles D: Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. N Engl J Med 1973;288:1219-21.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;73.
- Rehu M, Jahkola M. prophylactic antibiotics in caesarean section: effect of a short preoperative course of benzyl penicillin or clindamycin plus gentamicin on postoperative infectious morbidity. Ann Clin Res 1980;12:45-8.
- Weinstein AJ, Gibbs RS, Gallagher M. Placental transfer of clindamycin and gentamicin in term pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1976;124:688-91.

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética

ca en la mujer embarazada, cruza la placenta humana con niveles plasmáticos fetales de 30 a 106% de los

observados simultáneamente en sangre materna.

La administración a primates a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano (DSH) no se asocia con anomalías congénitas, mientras que en ratas, conejos y ratones aumenta ligeramente el riesgo teratogénico. Además se asocia con edema fetal generalizado en un número variable de miembros de la camada (12-71%) cuando se administra a ratas a DSH.

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

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 98 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 348 en cualquier etapa de la gestación. No observaron relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de fármacos.

En una serie formada por 22 pacientes en diferentes etapas de la gestación con pielonefritis aguda tratada con cloranfenicol, no observó anomalías en los nacidos.

Se describió también el caso de una mujer con diagnóstico de fiebre tifoidea que recibió el fármaco durante el 2º trimestre a dosis de 2 gr/día por 14 días, finalizando el embarazo con un recién nacido de término sin anomalías aparentes.

La administración de altas dosis del fármaco a niños prematuros o neonatos puede presentar una manifestación tóxica denominada el "síndrome gris", caracterizada por distensión abdominal con o sin vómitos, color grisáceo, flacidez, hipotermia, cianosis pálida progresiva, respiración irregular y colapso vasomotor que causa la muerte en pocas horas o días.

El cuadro se asocia con niveles altos de cloranfenicol en sangre (superiores a 90 µg/ml) y se debería a la

inmadurez del sistema enzimático de la glucuroniltransferasa hepática, que impide la metabolización del cloranfenicol por un lado y por otro la escasa filtración glomerular en estos niños de corta edad, causando su acumulación a niveles tóxicos.

La recuperación normalmente es completa si el fármaco se retira rápidamente después del inicio, pero hasta un 40% de los niños con el síndrome completo están en peligro de morir.

Este síndrome también podría verse en recién nacidos cuyas madres fueron expuestas al fármaco al final de la gestación, por lo que es preferible evitar el uso durante la última semana antes del parto y durante la lactación.

No se demostró que los preparados tópicos de cloranfenicol causen efectos adversos sobre el feto.

Recomendaciones

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

No se recomienda la utilización durante el embarazo salvo cuando sea claramente necesario, como en infecciones graves causadas por microorganismos sensibles o cuando otros antibióticos más seguros no son eficaces.

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.

Debe evitarse su uso especialmente durante el último trimestre de la gestación y durante el parto por el riesgo potencial de causar el "síndrome gris" en el neonato.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7ª ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;278-80.
- Courtney KD, Valerio DA. Teratology in the macaca mulatta. Teratology 1968;1:163.
- Cunningham FG, Morris GB, Mickal A. Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinical review. Obstet Gynecol 1973;42:112-7.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fritz H, Hess R. The effect of chloramphenicol on the prenatal development of rats, mice and rabbits. Toxicol Appl Pharmacol 1971;19:667.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:297.
- Mackler B, Grave R, Tippit DF, et al. Studies of the development of congenital anomalies in rats. 3. Effects of inhibition of mitochondrial energy systems on embryonic development. Teratology 1975;12:391.
- 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;80.
- Scout WC, Warner RF. Placental transfer of chloramphenicol. JAMA 1950;142:1331-2.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:304.

Fármaco	CLORTETRACICLINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico tetraciclínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D	
			Por vía tópica: 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, aunque lo hace en el animal de experimentación.

La administración a ratas y conejos no tiene efectos teratógenos o efectos adversos fetales.

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

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 14 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; los datos no sugieren relación entre el fármaco y las malformaciones congénitas mayores y menores, aunque el número de observaciones es muy pequeño para sacar conclusiones definitivas y requiere ser confirmado.

La exposición del feto humano a las tetraciclinas se puede asociar con tinción del esmalte dental, anomalías en el desarrollo de los dientes y retraso del crecimiento óseo, así como causar toxicidad hepática materna, con hígado graso agudo (ver tetraciclina).

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Tetracyclines. Section 8:12.24. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:310. • 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, 2005:298-9. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Guilbeau JA, Schoenbach EB, Schaub IG, et al. Aureomycin in obstetrics. Therapy and prophylaxis. JAMA 1950;143:520. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:297. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001:445. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:306. • Tubaro E. Possible relationship between tetracycline stability and effect on foetal skeleton. Br J Pharmacol 1964;23:445.

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 se recomienda la utilización durante el embarazo por el riesgo de efectos adversos fetales como tinción y anomalías en el desarrollo de los dientes y retraso del crecimiento óseo; o maternos como hígado graso agudo. Sin embargo, los beneficios potenciales del fármaco en ciertas condiciones pueden hacer aceptable su uso a pesar de los posibles riesgos para la madre y el feto.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

Cuando se administra por vía tópica, la seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida. No se describió que los preparados tópicos aplicados sobre la piel de la madre, ni los oftálmicos, tengan efectos adversos fetales.

Fármaco	CLOXACILINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico penicilínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim A	2º trim A	3º trim A	

(*) 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 conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

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

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluye datos sobre 3.546 casos de exposición a los derivados de la penicilina durante el 1º trimestre y 7.171 en cualquier etapa de la gestación; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a este grupo de fármacos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 46 fueron expuestos durante el 1º trimestre, 3 (6.5%) nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 2 esperados; entre ellos 3 malfor-

maciones cardíacas de 0,5 esperadas y 1 hipospadias de ninguna esperada. Los datos indican un número de anomalías cardiovasculares superior al esperado, pero otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

No se informó de efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la utilización durante el embarazo; 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.

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.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Penicillinase-resistant Penicillins. Section 8:12.16. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:239.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:360-1.
- Brown DM, Harper KH, Palmer AK, et al. Effect of antibiotics upon pregnancy in the rabbit (abstracts). Toxicol Appl Pharmacol 1968;12:295.
- 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.
- 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, 1992:86.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:307.

Fármaco	COLISTINA, sulfato de					
Sinónimos	Sulfato de Polimixina E					
Grupo farmacológico	Antibiótico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 por vía intraperitoneal o por vía intramuscular, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no se asocia con anomalías morfológicas mayores. Sin embargo, la administración a conejos produce pie equino-varo así como aumento en la reabsorción embrionaria.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratogénos ni otros efectos

fetales adversos; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

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

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Monograph for Colistimethate. Section 8.40. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;331. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;383-4. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • MacAulay MA, Charles D. Placental transmission of colistimethate. Clin Pharmacol Ther 1967;8:578-86. • Mensa J, Gatell JM, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;445. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:307-8. • Tomizawa S, Kamada K. Colistin sodium methanesulfonate on fetuses of mice and rats. Oyo Yakuri 1973;7:1047.

Fármaco	Co-TRIMOXAZOL					
Sinónimos	Trimetoprin, Sulfametoxazol + trimetoprima					
Grupo farmacológico	Antibiótico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es una combinación fija de sulfametoxazol y trimetoprima en una proporción de 5 a 1.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana. Tras la administración a la madre los niveles de trimetoprima en sangre fetal y en líquido amniótico son de un 80% y los de sulfametoxazol un 50% de los observados simultáneamente en sangre materna.

Algunas observaciones sugieren que la administración de trimetoprima y sulfametoxazol, solas o en combinación, a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, pueden tener efectos teratogénos causando un aumento en la incidencia de paladar hendido.

Cuando se administra a conejos a 6 veces superiores la dosis terapéutica en el ser humano, se asoció con aumento del número de reabsorciones, muertes fetales y malformaciones en algunos estudios.

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.

Las observaciones clínicas en el ser humano sugieren que la administración de trimetoprima o sulfametoxazol, solos o combinados, no aumenta la incidencia de anomalías congénitas; sólo un informe no publicado sugiere que se puede asociar con aumento de anomalías fetales; no existen estudios adecuados.

Un estudio retrospectivo informó del resultado en 186 embarazos expuestos al fármaco o a placebo; la incidencia de anomalías congénitas fue del 3/66 (4,5%) en las primeras y del 4/120 (3,3%) en las úl-

timas.

En otra serie de 35 nacidos cuyas madres recibieron cotrimoxazol durante el primer 1º de la gestación la incidencia de anomalías congénitas fue similar a las que recibieron placebo.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 2.296 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 126 (5,5%) nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 98 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 37/23 malformaciones cardiovasculares, 3/4 labio leporino, 1/1 espina bífida, 7/7 polidactilia, 7/5 hipospadias y 3/4 defectos de reducción de miembros. Los datos sugieren una asociación entre la exposición y la incidencia de anomalías cardiovasculares. Sin embargo, otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieran haber influido en los datos.

Se publicó además una relación entre los defectos del tubo neural (DTN) y la exposición al fármaco. En dos gestantes con diagnóstico de VIH, tratadas al inicio de la gestación para la profilaxis de la infección por *Pneumocystis carinii* y otros antirretrovirales, observaron un recién nacido con hemivertebra a nivel de S2 y en el otro espina bífida y ventrículomegalia.

Otro estudio multicéntrico de casos y controles que involucró a 80 hospitales terciarios o maternidades de cuatro ciudades de los EEUU, determinaron que el consumo previo de ácido fólico reduciría la aparición de malformaciones congénitas cardiovasculares, labio leporino o anomalías urinarias cuando la madre es expuesta a fármacos antifolatos como el co-trimoxazol, metotrexate, sulfasalacina, pirimetamina, triantereno o aminoterina.

Un informe adicional de los mismos autores evaluaron el uso del fármaco resultando que su exposición estaba relacionada con malformaciones cardiovasculares RR 4,2 (IC95% 1,5-11,5). Sin embargo por el bajo número de exposiciones no podían llegar a la misma conclusión con el labio leporino o malformaciones del tracto urinario.

Otro estudio, de casos y controles, utilizando la misma base de datos que los autores anteriores, incluyeron 1.242 niños con DTN (espinas bífidas, anencefalia o encefalocele) y 6.660 niños con defectos congénitos sin exposición previa a los folatos o multivitaminas. Basados en la exposición a 5 casos informaron OR ajustado al trimetoprim de 4,8 (IC 95% 1,5-16,1). Considerando todos los antagonistas del ácido fólico (carbamecequina, fenobarbital, fenitoína, sulfasalazina, trianterono y trimetoprim) basados en 27 exposiciones obtuvieron OR 2,9 (IC 95% 1,7-4,6).

No se dispone de información sobre si la administración de trimetoprima a la mujer embarazada se asocia con efectos adversos fetales no teratogénos. Sin embargo, el sulfametoxazol como otras sulfonamidas, la administración cerca del término del embarazo se puede asociar con ictericia, anemia hemolítica y potencialmente con kernicterus neonatal. Este hecho se debería a la capacidad del fármaco de desplazar a las proteínas plasmáticas unidas a la bilirrubina.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no fue 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.

Cuando se considera la utilización del cotrimoxazol durante el 1º trimestre o cerca del término del embarazo, se debe discutir con la gestante los riesgos teratogénos potenciales o de kernicterus neonatal; además en los nacidos de las madres que han recibido tratamiento con sulfonamidas se deben realizar controles hematológicos seriados.

Se debe considerar además que la trimetoprima y el sulfametoxazol pueden interferir con el metabolismo del ácido fólico.

Su utilización durante la gestación está limitada a la profilaxis y tratamiento de infecciones graves que amenazan la vida como la neumonía por *Pneumocystis carinii*; no se recomienda su uso en el tratamiento de otras infecciones durante el embarazo.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Monograph for Co-trimoxazole. Section 8:40. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;49.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1632-6.
- Brumfitt W, Pursell R. Double/blind trial to compare ampicillin, cephalexin, co-trimoxazole, and trimethoprim in treatment of urinary infection. *Br Med J* 1972;2:673.
- Brumfitt W, Pursell R. Trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of bacteriuria in women. *J Infect Dis* 1973;128(Suppl):S657-63.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol* 2001;15:637-46.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;65.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Hernandez-Díaz S, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and risk of birth defects. *N Engl J Med* 2001;344:934-5.
- Hernandez-Díaz S, Werler MM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343:1608-14.
- Hernandez-Díaz S, Werler MM, et al. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001;153:961-8.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;445.
- Reeves DS, Wilkinson PJ. The pharmacokinetics of trimethoprim and trimethoprim/sulfonamide combinations, including penetration into body tissues. *Infection* 1979;7(Suppl4):S330-41.
- Reid DWJ, Caille G, Kaufmann NR. Maternal and transplacental kinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole, separately and in combination. *Can med Assoc J* 1975;112:67s-72s.
- Richardson MP, Osrin D, Donaghy S, et al. Spinal malformations in the fetuses of HIV infected women receiving combination antiretroviral therapy and co-trimoxazole. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;93:215-7.
- Sperling RS, Stratton P, et al. Treatment options for human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 1992;79:443-8.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:373-5.

Fármaco		DELTAMETRINA			
Grupo farmacológico		Antiparasitario tópico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. Se conoce que ejerce efectos sistémicos tipo estrogénico.

La administración a animales de experimentación no demostró efectos uterotróficos significativos ni alteraciones en el producto de la concepción.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer durante el embarazo tiene efectos adversos fetales teratogénos o no teratogénos.

Bibliografía

• Andrade AJ, Araujo S, Santana GM, et al. Reproductive effects of deltamethrin on male offspring of rats exposed during pregnancy and lactation. Regul Toxicol Pharmacol 2002;36:310-7. • Presibella KM, Kita DH, Carneiro CB, et al. Reproductive evaluation of two pesticides combined (deltamethrin and endosulfan) in female rats. Reprod Toxicol 2005;20:95-101. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1654.

Fármaco	DEMECLOCICLINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico tetraciclínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
D	D	D	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

No hay datos disponibles sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos, sin embargo puede tener efectos embriotóxicos y causar retraso en el desarrollo óseo.

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 90 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; los datos sugieren una relación entre el fármaco y las malformaciones congénitas, aunque el número de observaciones es pequeño para sacar conclusiones definitivas y requieren ser confirmados.

La exposición del feto humano a las tetraciclinas se puede asociar con tinción del esmalte dental, anomalías en el desarrollo de los dientes y retraso del crecimiento óseo, así como causar toxicidad hepática

Bibliografía

• 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

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.

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

materna, con hígado graso agudo (ver tetraciclina).

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos fetales no teratogénos; 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 se recomienda la utilización durante el embarazo por el riesgo de efectos adversos fetales (tinción y anomalías en el desarrollo de los dientes y retraso del crecimiento óseo) y maternos (hígado graso agudo). Sin embargo, los beneficios potenciales del fármaco en ciertas condiciones pueden hacer aceptable su uso a pesar de los posibles riesgos para la madre y el feto.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;435. • 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. • 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;95. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:310-1.

Fármaco		DICLOXACILINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico penicilínico			
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 en la mujer embarazada; cruza la placenta humana identificándose en sangre fetal y líquido amniótico. Tras la administración de 500 mg por vía intramuscular a la madre, los niveles máximos en sangre fetal de 3,4 µg/ml se observaron a las 2 horas (8% de los niveles maternos); el nivel más alto en líquido amniótico de 1,8 µg/ml se identificó a las 6 horas.

La administración a conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

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

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 3.546 casos de exposición a los derivados de la penicilina durante el 1º trimestre y 7.171 en cualquier etapa de la gestación. Para ambos grupos los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a este grupo de fármacos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 46 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 1 (2,2%)

recién nacido presentó una malformación congénita mayor. No se observaron anomalías congénitas en 6 categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, hipospadias o defectos de reducción de miembros. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición al fármaco y las anomalías congénitas, aunque el número de observaciones es pequeño para obtener conclusiones definitivas.

No se informó sobre efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la utilización durante el embarazo; 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.

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.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;466.
- Brown DM, Harper KH, Palmer AK, et al. Effect of antibiotics upon pregnancy in the rabbit (abstracts). Toxicol Appl Pharmacol 1968;12:295.
- Depp R, Kind A, Kirby W, et al. Transplacental passage of methicillin and dicloxacillin into the fetus and amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol 1970;107:1054-7.
- 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.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;98.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:311.

Fármaco	DILOXANIDA, furoato de				
Grupo farmacológico	Amebicida luminal				
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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. Tras la administración oral tiene una absorción sistémica muy escasa.

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

No se informó que la exposición a la mujer embarazada tenga efectos teratógenos ni otros efectos fetales adversos; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

• Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:764-5.

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.

Fármaco	DOXICICLINA				
Grupo farmacológico	Antibiótico tetraciclínico				
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

No hay datos disponibles sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos, aunque puede tener efectos embriotóxicos y causar retraso en el desarrollo óseo.

Un informe comunicó el resultado de la exposición del fármaco en 43 mujeres infértiles con infección por micoplasmas, a dosis de 100-300 mg/día por 10 días en las etapas iniciales del 1º trimestre de la gestación. No se observaron malformaciones congénitas y los nacidos fueron normales al año de edad.

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

1.795 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 78 (4,3%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 76 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 20/18 malformaciones cardiovasculares, 0/3 labio leporino, 2/1 espina bífida, 7/5 polidactilia, 0/3 defectos de reducción de miembros y 4/4 hipospadias; los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

La exposición del feto humano a las tetraciclinas se puede asociar con tinción del esmalte dental, anomalías en el desarrollo de los dientes y retraso del crecimiento óseo así como causar toxicidad hepática materna, con hígado graso agudo (ver tetraciclina).

El fármaco se une en menor grado con el calcio que otras tetraciclinas y mancha el esmalte sólo en el 4% de los nacidos pretérmino tratados al nacer, que fue-

ron vigilados hasta el año de edad.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene otros 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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;518-9. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;61. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Forti G, Benincori C. Doxycycline and the teeth. Lancet 1969;1:782. • Horne HW Jr, Kundstein RB. The role of mycoplasma among 81 consecutive pregnancies: a prospective study. Int J Fertil 1980;25:315. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:312-3.

No se recomienda la utilización durante el embarazo por el riesgo de efectos adversos fetales (tinción y anomalías en el desarrollo de los dientes y retraso del crecimiento óseo) y maternos (hígado graso agudo). Sin embargo, los beneficios potenciales del fármaco en ciertas condiciones puede hacer aceptable su uso a pesar de los posibles riesgos para la madre y el feto.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

Fármaco	ENOXACINO					
Grupo farmacológico	Antibiótico fluoroquinolónico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	B1	B1	B1	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada 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 13 veces superiores a la máxima diaria por mg/m² en el ser humano, no tiene efectos teratógenos o efectos adversos fetales no teratógenos. Sin embargo, la administración a conejos por vía intravenosa a dosis muy altas que producen toxicidad materna aumenta la tasa de pérdidas post-implantación y de fetos enanos, además de evidenciar un aumento de anomalías congénitas no especificadas.

Como se observó con otras quinolonas, la administración de múltiples dosis del fármaco a ratas y perros pre-puberales produce lesión permanente del cartílago de crecimiento y erosión en las articulaciones que deben soportar peso.

La lesión cartilaginosa se manifiesta como una erosión no inflamatoria y derrame seroso que después produce degeneración cualitativa y cuantitativa del tejido cartilaginoso. El cartílago es incapaz

de regeneración y la lesión puede conducir a una artrosis deformante crónica.

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

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 post-natal.

Sin embargo, de acuerdo con las observaciones en animales prepuberales, no se recomienda la administración de las quinolonas a la mujer durante el embarazo, por el riesgo potencial de lesión del cartílago fetal en desarrollo. Este grupo de fármacos sólo se puede utilizar durante el embarazo cuando sea claramente necesario, no exista otro fármaco más seguro y los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos fetales. 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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;561-3. • 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. • Product information: Physicians' Desk Reference. Penetrex (R). Montvale: NJ. Medical Economics Data, 1993;1921. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;313.

Fármaco	ERITROMICINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico macrólido					
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 en la mujer embarazada; cruza la placenta humana en pequeñas cantidades y se identifica en sangre fetal en concentraciones estimadas en 2 a 10% de las correspondientes en sangre materna. Este fenómeno podría deberse a que durante el embarazo las concentraciones varían notablemente comparándolas con aquellas en mujeres no gestantes.

La administración a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

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

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 79 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 230 en cualquier etapa de la gestación. Los datos no sugirieron relación alguna entre anomalías fetales y exposición al fármaco.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 6.972 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 320 (4,6%) recién nacidos reportaron malformaciones congénitas mayores de 297 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 77/70 malformaciones cardiovasculares, 14/11 labio leporino, 1/3 espina bífida, 22/20 polidactilia, 14/12 defectos de reducción de miembros y 11/17 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio de casos y controles incluyó datos de 5.015 recién nacidos con malformaciones cardíacas sin cromosomopatías y lo compararon usando datos del "Swedish Medical Birth Registry" con 577.730

nacidos que representaban la totalidad de nacimientos en Suecia durante los años 1995 al 2001, con el objeto de identificar la exposición de fármacos en las gestaciones tempranas y su relación con las cardiopatías congénitas. En relación al fármaco hallaron 27 casos en 1.588 exposiciones OR 1,91 (IC 95% 1,30-2,80).

Por otra parte, no se demostró que los preparados oftálmicos ni tópicos tengan efectos adversos teratogénos.

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

Salvo el uso del esatolato de eritromicina que fue evaluado en 161 gestantes expuestas durante 3 semanas o más desde el 2º trimestre, 14% aproximadamente, se evidenciaron efectos de hepatotoxicidad con elevación de la aspartato amino transferasa sérica que disminuyeron al suspender el consumo en comparación con el 3% de las gestantes expuestas a placebo. Por tal motivo los autores sugieren que no debería utilizarse durante la gestación.

Este hecho se observa con menor frecuencia con el éster etilsuccinato.

Recomendaciones

El fármaco ha sido utilizado en un gran número de mujeres durante el embarazo; no se informó de algún efecto peligroso para el curso de la gestación ni para la salud del feto o del neonato.

La experiencia clínica durante el embarazo es amplia, sin que se haya comunicado aumento de efectos adversos fetales.

Sólo el estolato de eritromicina por sus efectos secundarios de hepatotoxicidad no debería utilizarse en ningún momento del embarazo.

Bibliografía

• American Medical Association: Macrolides and lincosamides. In Annual Drug Evaluations, ed 7th, 1991;1273. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;588-90. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;50,65. • 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. • Kallen BA, Olausson PO. Maternal drug use early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod Toxicol 2003;17:255-61. • McCormack WM, George H, Donner A, et al. Hepatotoxicity of erythromycin estolate during pregnancy. Antimicrob Agents Chemother 1977;12:630-5. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446. • Philipson A, Sabath LD, Charles D. Erythromycin and clindamycin absorption and elimination in pregnant women. Clin Pharmacol Ther 1976;19:68-77. • Philipson A, Sabath LD, Charles D. Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. N Eng J Med 1973;288:1219. • Product information. Erythrocin (R). Physicians' Desk Reference. 1993;524. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;117. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;313-7.

Fármaco	ESPECTINOMICINA					
Sinónimos	Actinospectacin					
Grupo farmacológico	Antibiótico					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B1	2º trim B1	3º trim 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. No se absorbe por el tracto intestinal.

La administración al animal de experimentación no tiene efectos teratógenos.

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

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1479. • CDC. 1989 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR. Morb Mort Week Rep 1989;38:S-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;69. • 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;118.

Fármaco	ESPIRAMICINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico macrólido					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim A	2º trim A	3º trim A	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacoci-

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.

No existen estudios adecuados sobre la utilización en la mujer embarazada, pero la experiencia clínica no indica riesgo de efectos adversos sobre el feto.

nética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana y se identifica en la sangre fetal. Tras la ad-

ministración de 2 gr/día los niveles en la sangre materna son de 1,19 $\mu\text{g/ml}$, en sangre fetal de 0,63 $\mu\text{g/ml}$ y en placenta de 2,75 $\mu\text{g/ml}$; cuando la dosis aumenta a 3 gr/día, los niveles observados son de 1,69, 0,78 y 6,2 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. La relación sangre fetal/sangre materna es de 0,5; los niveles tisulares placentarios son de 2 a 4 veces más altos que en la sangre materna.

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

El fármaco fue utilizado ampliamente en el tratamiento de la toxoplasmosis primaria y de las infec-

ciones bucofaríngeas durante el embarazo sin que se comuniquen efectos teratogénos o efectos fetales adversos no teratogénicos; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

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

La experiencia clínica con el fármaco no indica que su utilización durante el embarazo se asocia con aumento del riesgo de efectos adversos fetales.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1479-80. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;65. • Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: A prospective study of 378 pregnancies. N Eng J Med 1974;290:1110-6. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Garin JP, Pellerat J, et al. Bases théoriques de la prévention de la toxoplasmose congénitale chez la femme enceinte par la spiramycine. Lyon Méd 1969;1:21. • Lee RV. Parásitos y embarazo: Problemas del paludismo y toxoplasmosis. Clin Perinatol (ed esp) 1988;2:357. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446.

Fármaco		ESTIBOGLUCONATO DE SODIO			
Grupo farmacológico		Antiparasitario			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación o a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos no teratogénicos.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles 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

• Matzdorff AC, Matthes K, et al. Visceral leishmaniasis with an unusually long incubation time. Dtsch Med Wochenschr 1997;122:890-4. • Meinecke CK, Schottelius J, et al. Congenital transmission of visceral leishmaniasis (Kala Azar) from an asymptomatic mother to her child. Pediatrics 1999;104:65. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446. • Thakur CP, Sinha GP, et al. The treatment of kala-azar during pregnancy. Natl Med J India. 1993;6:263-5.

Fármaco		ESTREPTOMICINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico aminoglucósido			
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana alcanzando niveles en sangre fetal alrededor del 50% de los existentes simultáneamente en sangre materna; también se identifica en el líquido amniótico.

La administración al animal de experimentación no tiene efectos teratogénos así como no se pudo demostrar que el fármaco causa pérdida de la audición en los fetos de ratas y ratones expuestos durante la gestación.

No se describieron efectos teratogénos asociados con la exposición fetal a la estreptomicina.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 135 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 355 en cualquier etapa de la gestación. En ambos casos no se evidenció aumento en el número de malformaciones congénitas.

La administración a la madre a dosis altas y durante períodos prolongados de tiempo, como las pautas utilizadas en el tratamiento de la tuberculosis, se asocia con pérdida de la audición sensorial-neural y lesión vestibular en los recién nacidos.

Los informes que asocian la estreptomicina y la dihidroestreptomicina con pérdida de la audición congénita son varios, entre los que cabe citar en el caso de una mujer tratada con 30 gr de estreptomicina durante el 8º mes de gestación y el recién nacido presentó sordera diagnosticada a los 2,5 meses de vida.

Otro caso clínico publicado relata 2 niños con sordera congénita cuyas madres fueron tratadas con 1 gr/día durante los últimos 4 meses del embarazo en un caso y de la semana 6 a la 14 en otro.

Sin embargo, un informe no apoya esta asociación luego de concluir que la audición fue normal en 50 niños expuestos "in utero" a la estreptomicina o a la dihidroestreptomicina.

Un estudio analizó 206 embarazos expuestos al fármaco y observó anomalías en la función del VIII par craneal en el 17% de los nacidos; desde una lesión vestibular hasta hipoacusia leve y sordera bilateral profunda.

De todos modos, al parecer el fármaco actúa independientemente a los períodos críticos de la embriogénesis, por lo que la duración del período de exposición necesaria para causar la lesión es muy variable. Aunque la susceptibilidad se prolonga durante todo el embarazo, la exposición precoz parece ser más lesiva.

En general, la incidencia de ototoxicidad congénita, coclear o vestibular, tras la exposición fetal es baja (6-8%), especialmente cuando se realiza un cálculo adecuado de la dosis y la duración del tratamiento.

En la actualidad no es posible el diagnóstico prenatal seguro del déficit auditivo y los neonatos deben ser evaluados tras el nacimiento.

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 y no existe otro fármaco eficaz o más seguro. La mujer en edad reproductiva debe utilizar un método contraceptivo eficaz durante el tratamiento con este fármaco.

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.

No se recomienda la utilización en el tratamiento de la tuberculosis durante el embarazo. Las pacientes que se encuentran bajo tratamiento antituberculoso deben ser asesoradas sobre la conveniencia de evitar el embarazo hasta que se complete el tratamiento. Si la mujer se plantea un embarazo y está siendo tratada con estreptomicina, ésta debe ser substituida por otro fármaco antituberculoso.

Si es imprescindible la utilización durante el embarazo, se recomienda no superar la dosis de 20 gr en la 2º mitad de la gestación. La posología habitual es de 0,5-1 gr/día, asociado con uno o más tuberculos-táticos (isoniazida, etambutol o rifampicina); reducir la dosis a 1 gr de 2 a 3 veces por semana. Finalizar el tratamiento cuando aparecen síntomas de toxicidad.

dad, los organismos se hacen resistentes o se logra la curación.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1490-2. • Conway N, Birt BD. Streptomycin in pregnancy: Effect of fetal ear. Br Med J 1965;2:260. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;66. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Leroux ML. Existe-t-il une surdité congénitale acquise due à la streptomycine. Q Ann Otolaryngol 1950;67:194-6. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446. • Suzuki Y, Takeuchi S. Etude expérimentale sur l'influence de la streptomycine sur l'appareil auditif du fœtus après administration de doses variées à la mère enceinte. Keio L Med 1961;10:31. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;121. • Robinson GC, Cambon KG. Hearing loss in infants of tuberculosis mothers treated with streptomycin during pregnancy. N Eng J Med 1964;271:949. • Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, et al. Treatment of tuberculosis during pregnancy. Am Rev Respir Dis 1980;122:65. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:319. • Varpela E, Hietalahti J, Aro MJT. Streptomycin and dihydrostreptomycin medication during pregnancy and their effect on the child's inner ear. Scand J Resp Dis 1969;50:101. • Woltz J, Willey M. Transmission of streptomycin from maternal blood to the fetal circulation and the amniotic fluid. Proc Soc Exp Biol Med 1945;60:106-7.

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

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La administración a gestantes de término en trabajo de parto de 1 gr por vía intramuscular produjo concentraciones medias en sangre materna de 14,24 µg/ml a los 30 minutos; 23,32 µg/ml a los 90 minutos y 15,86 µg/ml a los 120 a 210 minutos. En tanto que las concentraciones medias en sangre del cordón umbilical fueron de 1,58, 5,35 y 11,5 µg/ml respectivamente.

Por otra parte, se registraron concentraciones séricas maternas del fármaco de 20,5 µg/ml luego de administrar a 4 gestantes de 28 a 32 semanas, 3 gr por vía oral.

La administración a ratas a dosis 9 y 1,4 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basado en el peso corporal o superficie corporal respectivamente, no demostró efectos teratogénicos.

Se describieron numerosos reportes de exposición al fármaco durante los tres trimestres de la gestación, sin reportar malformaciones congénitas o efectos fetales no teratogénicos.

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 1º 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, pero no todos ellos fueron examinados. El fármaco fue expuesto en 2 gestantes durante el 1º trimestre, ambos con recién nacidos aparentemente sanos y de término.

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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;700-2. • De Andrade J, Mendes Carvalho Lopes C, Carneiro da Silva D, et al. Fosfomicin trometamol single-dose in the treatment of uncomplicated urinary tract infections

in cardiac pregnant or non pregnant women. A controlled study J Bras Ginec 1994;104:345-51. • De Cecco L, Ragni N. Urinary tract infections in pregnancy: Monuril single-dose treatment versus traditional therapy. Eur Urol 1987;13(Suppl 1):108-13. • Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;69. • Ferreres L, Paz M, et al. New studies on placental transfer of fosfomicin. Chemotherapy. 1977;23(Suppl 1):175-9. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446. • Moroni M. Monuril in lower uncomplicated urinary tract infections in adults. Eur Urol 1987;13(Suppl 1):101-4. • 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. • Zinner S. Fosfomicin trometamol versus pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. Chemotherapy 1990;36(Suppl 1):50-2.

Fármaco		FURAZOLIDONA			
Grupo farmacológico		Antibacteriano, antiprotozoario			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B1	2º trim B1	3º trim 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 al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénos; no se dispone de información si tiene efectos adversos fetales no teratogénos.

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

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 132 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre. No se observaron relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de fármacos.

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

Existe el riesgo teórico que puede causar anemia hemolítica intrauterina si se administra en el mo-

mento del parto en neonatos 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 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.

El fármaco sólo se puede utilizar durante el embarazo cuando sea claramente necesario, no exista otro fármaco más seguro o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos fetales.

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.

En la mayoría de sus indicaciones existen otros fármacos más seguros.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;704. • 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;299-302. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;137.

Fármaco	GENTAMICINA, sulfato de					
Grupo farmacológico	Antibiótico aminoglucósido					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La farmacocinética se modifica durante el embarazo y el puerperio como consecuencia del aumento del flujo sanguíneo renal, de la tasa de filtración glomerular, del volumen plasmático y los cambios en el volumen del líquido extracelular.

Los estudios al respecto en la mujer embarazada indican que para mantener niveles terapéuticos en sangre se necesitaban dosis de 3 a 11,6 mg/kg/día; esta última es algo más de 2 veces la dosis máxima recomendada en el adulto (5 mg/kg/día). Se estima que alrededor del 50% de las pacientes obstétricas alcanzan concentraciones séricas sub-terapéuticas cuando se utilizan regímenes fijos de administración del fármaco.

En el 94% de las pacientes la vida media es inferior a las 2,5-4 horas, que parecen ser normales en los adultos con función renal normal.

El 78% de las pacientes requirieron un intervalo de dosificación de 6 horas para mantener niveles terapéuticos del fármaco, en vez del intervalo habitualmente utilizado de 8 horas.

La monitorización de rutina de los niveles séricos, aunque parece ser el método ideal, no parece ser necesario en las pacientes obstétricas que reciben un 1 mg/kg por dosis, cuando existe una buena respuesta clínica al tratamiento antibiótico, no existen anomalías de la función renal y no existe un cultivo positivo de bacilos gramnegativos anaerobios. Esta monitorización se recomienda cuando se utilizan dosis superiores a 1 mg/kg por dosis, existe insuficiencia renal o bacteriemia por bacilos anaerobios gramnegativos.

Por otro lado, en la preeclampsia, suele estar retardada la velocidad de eliminación de los aminoglucósidos, aumentando el riesgo de reacciones tóxicas.

Cruza la placenta humana rápidamente, hallando concentraciones de 0,95 µg/ml, en sangre del cordón umbilical de $2,2 \pm 0,87$ µg/ml (cordón/madre 0,62) y en las membranas ovulares de $13,9 \pm 0,0$ µg/gr (membranas/madre 3,97).

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratógenos ni evidencia alteraciones de nefrotoxicidad en las primeras. 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.

Se reportó el caso de una mujer de 34 años que desconocía su estado de gravidez (7 semanas) cuando fue expuesta a 300 mg/día por 10 días del fármaco. Debido a una reacción alérgica al mismo, recibió 50 mg/día de prednisolona por 5 días. Nació a la semana 37 de gestación un niño de 2.950 gr. A los 4,5 años de vida fue evaluado por talla corta, hallando que el crecimiento era menor al percentil 5, además se observó alteración en la funcionalidad renal. Se realizó ecografía informando riñones pequeños para la edad (< 5 percentil) con aumento de la ecoestructura, disminución marcada de la diferenciación corticomedular y pequeños quistes bilaterales. Los autores desconocen la causa exacta de esta displasia renal, además de una potencial carga genética, pero también especulan que la asociación del fármaco con los corticoides, basados en la información en animales de experimentación, podría ser la responsable de la mala nefrogenesis.

Un estudio randomizado de casos y controles incluyó 62 gestantes expuestas al fármaco en combinación con ampicilina en el tratamiento de la pielonefritis aguda y lo compararon con 58 gestantes expuestas a cefazolina y 59 a ceftriaxona. La edad media de inicio del tratamiento fue de 14-15 semanas. No hallaron diferencias significativas entre los grupos en relación a la edad gestacional al nacimiento, parto prematuro, peso del neonato, necesidad de ingreso a cuidados intensivos o admitidos la estadía prolongada.

Un estudio poblacional húngaro de casos y controles evaluó la teratogenicidad de los aminoglucósidos (en administración parenteral gentamicina, estreptomina, torbamicina y en administración oral la neomicina), incluyó 22.865 mujeres con fetos con malformaciones congénitas y comparados con 38.151 mujeres con fetos normales. Hallaron un total de 38 casos y 42 controles expuestos al grupo de fármacos, de los cuales 19 correspondían a la gentamicina, 0,08% y 0,05% respectivamente, OR 1,7 (IC 95% 0,9-3,2). No hallaron diferencias significativas cuando se analizó la exposición durante el 2º o 3º trimestre para cualquiera de los aminoglucósidos expuestos, a pesar de que la muestra era pequeña.

Por otra parte, tampoco se demostró que los preparados tópicos causen malformaciones congénitas.

No se informó de efectos fetales adversos no teratogénos asociados con la utilización de la gentamicina en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados, ni bien controlados.

La lesión del VIII par craneal (ototoxicidad) se comunicó tras la exposición fetal a otros aminoglucósidos, como estreptomycin y kanamicina, aunque no con la gentamicina, pero el riesgo potencial existe. En la actualidad no es posible el diagnóstico prenatal seguro del déficit auditivo y los neonatos deben ser evaluados tras el nacimiento.

Se informó de un caso de potenciación del bloqueo neuromuscular inducido por el sulfato de magnesio en un neonato expuesto a 24 gr de este fármaco en las últimas 32 horas del embarazo. El nacido fue tratado con el fármaco por una sepsis a las 12 horas de vida; tras la segunda dosis del antibiótico el estado del neonato empeoró, apareciendo un paro respiratorio; se realizó reanimación inmediata con éxito, recuperándose el nacido sin secuelas.

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.

La gentamicina, como el resto de los aminoglucósidos, 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.

No existen estudios adecuados ni bien controlados, sobre la utilización de los aminoglucósidos en la mujer embarazada, pero la experiencia clínica no indica riesgo de efectos adversos sobre el feto cuando se utilizan durante periodos cortos de tiempo.

El feto es susceptible a los efectos ototóxicos y nefrotóxicos de estos fármacos, pero sólo se ha informado de lesión del VIII par craneal fetal con pérdida de la audición sensorio-neural y lesión vestibular en los nacidos de madres a las que se administraron estreptomycin y kanamicina, en general a dosis altas y durante periodos prolongados de tiempo durante el embarazo.

No existen informes de otros efectos teratogénos con la utilización de otros aminoglucósidos por vía parenteral, oral o tópica, pero el riesgo potencial existe.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;720-2.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. Scand J Infect Dis 2000;32:309-13.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;67.
- Duff P, Jorgensen JH, Gibbs RS, et al. Serum gentamicin levels in patients with post-cesarean endomyometritis. Obstet Gynecol 1983;61:723.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gilstrap III LC, Bawdon RE, Burris J. Antibiotic concentration in maternal blood, cord blood and placental membranes in chorioamnionitis. Obstet Gynecol 1988;72:124-5.
- Hulton SA, Kaplan BS. Renal dysplasia associated with in utero exposure to gentamicin and corticosteroids. Am J Med Genet 1995;58:91-3.
- L'Hommedieu CS, Nicholas D, Armes DA, et al. Potentiation of magnesium sulfate-induced neuromuscular weakness by gentamicin, tobramycin, and amikacin. J Pediatr 1983;102:629-31.
- McNeely SG, Beitel R, Lee M, et al. Delayed gentamicin elimination in patients with severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1985;153:793.
- Mensa J, Gatell JMA, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446.
- Phillips Y. Aminoglucósidos. Lancet (de esp) 1982;1:449.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;140.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;328.
- Wing DA, Hendershott CM, et al. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol 1998;92:249-53.
- Zaske DE, Cipoll RJ, Strate RG, et al. Rapid gentamicin elimination in obstetric patients. Obstet Gynecol 1980;56:559.
- Yoshioka H, Monma T, Matsuda S. Placental transfer of gentamicin. J Pediatr 1972;80:121-3.

Fármaco						
IMIPENEM - CILASTATINA						
Grupo farmacológico						
Antibiótico						
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

El fármaco es una combinación fija de imipenem, antibiótico carbapenem y cilastatina, inhibidor de la dehidropeptidasa, a su vez inactivador del imipenem a nivel renal.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana identificándose en sangre fetal y líquido amniótico. Los niveles en sangre del cordón oscilan entre el 42-106% para el imipenem y del 48-1987% de la cilastatina de los observados simultáneamente en sangre materna. La concentración de imipenem en líquido amniótico es de 0,88 a 4,43 mg/l.

La administración a conejos y ratas a dosis 2 y 30 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano (DMRH) respectivamente de imipenem y a 10 y 33 veces superiores a la DMRH respectivamente de cilastatina, no tiene efectos teratogénos.

Hallazgos similares fueron reportados a 11 veces la DMRH en ratones. En tanto que en monos a dosis

entre 40 mg/kg/día (bolo endovenoso) o 160 mg/kg/día (vía subcutánea) causa emesis, pérdida del apetito, pérdida de peso, diarrea, abortos y muerte materna en algún caso.

No se informó de efectos teratogénos o bien otros efectos adversos sobre el feto, asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados. Tres informes afirmaron que su uso durante el embarazo es seguro y efectivo.

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 existen pruebas de riesgo en el ser humano, no existen estudios adecuados.

El fármaco sólo se puede utilizar durante el embarazo cuando sea claramente necesario, no exista otro fármaco más seguro o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos fetales.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;809-10.
- Clissold ST, Todd PA, Campoli-Richards DM. Imipenem-cilastatin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1987;33:183.
- Cho N, Fukunaga K, Kunii K, et al. Studies on imipenem/cilastatin sodium in the perinatal period. *Jpn J Antibiot* 1988;41:1758-73.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;64.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heikkilä A, Renkonen OV, Erkkola R. Pharmacokinetics and transplacental passage of imipenem during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2652-5.
- Hirabayashi K, Okada E. Pharmacokinetic and clinical studies of imipenem/cilastatin sodium in the perinatal period. *Jpn J Antibiot* 1988;41:1797-804.
- Matsuda S, Suzuki M, Oh K, et al. Pharmacokinetic and clinical studies on imipenem/cilastatin sodium in the perinatal period. A study of imipenem/cilastatin sodium in the perinatal co-research group. *Jpn J Antibiot* 1988;41:1731-41.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446.
- Product information. Primaxin (R). Physicians' Desk Reference. 1993;1585.

Fármaco	IDOQUINOL					
Sinónimos	Diyodohidroxiquina, diiodohidroxiquinoleína					
Grupo farmacológico	Amebicida					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim D	2º trim D	3º trim D	

(*) 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. Se absorbe poco por el tracto gastrointestinal (< 8%).

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

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 169 casos de exposición

al fármaco durante el 1º trimestre; 10 recién nacidos tuvieron una anomalía congénita, lo que representa un riesgo relativo de (RR) de 0,88. En 3 se observaron luxación congénita de cadera, RR 6,6, pero esta asociación requiere confirmación.

Se describieron dos casos clínicos de exposición durante el embarazo. El primero de ellos, gestante con diagnóstico de acrodermatitis enteropática tratada durante el 2º y 3º trimestre, el recién nacido presentó enanismo acondroplásico y murió a los 30 minutos de vida.

El segundo caso, una mujer con similar diagnóstico tratada desde el 1º trimestre del embarazo (dosis de hasta 6,5 gr/día), tuvo un nacido normal a término, sin alteraciones a las 6 semanas de vida.

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

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como los datos en la mujer embarazada son muy escasos y no existen estudios disponibles 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.

Algunos autores manifestaron que está contraindicado durante la gestación, pero otros argumentan que a pesar de estas observaciones, el fármaco ha sido utilizado durante el embarazo en el tratamiento de la amebiasis intestinal sin aparente riesgo fetal y es recomendado, como una alternativa a la paromomicina cuando se requiere un fármaco luminalmente activo.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for iodoquinol. Section 8.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:35.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;843-4.
- 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.
- Katzung BG, Erlich KS. Drugs used in bacterial, fungal, & viral infections. In: Drug Therapy. 2th ed. Katzung BG, ed. Appleton & Lange, 1991;1(12) 135.
- Lee RV. Infestaciones por protozoarios en el embarazo. En: Gleicher N, ed. Medicina Clínica en Obstetricia. Buenos Aires: Ed Panamericana, 1989:701.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:764.
- Vedder JS, Griem S. Acrodermatitis enteropathica (Danbolt-Closs) in five siblings: efficacy of diodoquin in its management. J Pediatr 1956;48:212-9.
- Verburg DJ, Burd LI, Hoxtell EO, et al. Acrodermatitis enteropathica and pregnancy. Obstet Gynecol 1974;44:233-7.

Fármaco		IVERMECTINA			
Grupo farmacológico		Antiparasitario, antihelmíntico			
FDA		CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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

La administración a ratones, ratas y conejos a dosis 0,2; 8,1; y 4,5 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal, demostraron efectos teratogénicos como labio leporino.

Otros estudios en modelos animales tratados a dosis 3 veces superiores a las terapéuticas (0,6 mg/kg) observaron mínimas alteraciones hematológicas, no se detectó alteraciones en los embriones ni abortos.

Un estudio incluyó a 203 gestantes expuestas al fármaco inadvertidamente, la mayoría durante las 12 primeras semanas, demostró que las tasas de mal-

formaciones mayores, de abortos espontáneos y de mortinatos fue similar a la obtenida en mujeres no tratadas.

En otro estudio, en que 110 mujeres recibieron el fármaco de manera accidental durante el embarazo, no se informaron de efectos adversos sobre el feto.

Recomendaciones

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

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;871-3.
- Chamberlain PL, Fowler BA, Sexton MJ, et al. Preliminary studies of offspring exposure to phenylbutazone and ivermectin during the perinatal period in a Holstein cow-calf model. Toxicol Appl Pharmacol 2003;187:198-208.
- Chippaux JP, Gardon-Wendel N, et al. Absence of any adverse effect of inadvertent

ivermectin treatment during pregnancy. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993;87:318. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;148. • Dupouy-Camet J, Yera H, Tourte-Schaefer C. Ivermectin use in tropical medicine Arch Pediatr 2003;10(Suppl 5):545s-549s. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Gyapong JO, Chinbuah MA, Gyapong M. Inadvertent exposure of pregnant women to ivermectin and albendazole during mass drug administration for lymphatic filariasis. Trop Med Int Health 2003;8:1093-101. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446. • Maduka CU, Nweke LN, Miri ES, et al. Missed treatment opportunities, for pregnant and breast-feeding women, in onchocerciasis mass-treatment programmes in south-eastern Nigeria. Ann Trop Med Parasitol 2004;98:697-702. • Mercier P, Alves-Branco F, et al. Evaluation of the safety of ivermectin-praziquantel administered orally to pregnant mares. Am J Vet Res 2003;64:1221-4. • Pacque M, Muñoz B, Poetschke G, et al. Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution. Lancet 1990;336:1486-9. • Richard-Lenoble D, Chandenier J, Duong TH. Antiparasitic treatments in pregnant women and in children in 2003 Med Trop (Mars) 2003;63:491-7. • Richard-Lenoble D, Chandenier J, Gaxotte P. Ivermectin and filariasis. Fundam Clin Pharmacol 2003;17:199-203. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:526.

Fármaco		JOSAMICINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico macrólido			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) 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 adversos fetales teratogénos o bien otros efectos 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 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.

Sólo se debe utilizar durante el embarazo cuando sea claramente necesaria o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

No se dispone de información de estudios clínicos sobre la utilización en la mujer embarazada.

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;65. • 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.

Fármaco		KANAMICINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico aminoglucósido			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim X	2º trim X	3º trim X

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, pero luego de la administración oral tiene una absorción intestinal muy pequeña.

Cruza la placenta humana identificándose en sangre

fetal y líquido amniótico. Tras la administración de 500 mg por vía intramuscular (IM) a la madre con una gestación a término, el fármaco se detecta a los 15 minutos en sangre del cordón umbilical; el nivel medio entre las 3-6 horas es de 6 µg/ml; en el líquido amniótico el fármaco no se detecta hasta 1 hora después de su administración, aumentando progre-

sivamente la concentración en las 6 horas siguientes, media 5,5 µg/ml.

La administración al animal de experimentación no tiene efectos teratogénos.

En cinco pacientes con interrupción de la gestación entre las semanas 11-12, que habían sido tratadas con el fármaco entre las semanas 6-8 de embarazo, el examen de los embriones no puso en evidencia anomalías en el desarrollo.

La exposición del feto humano se asoció con lesión del VIII par craneal (ototoxicidad); excepto por este hecho no se describieron otros efectos adversos sobre el feto humano.

Un informe de una gestante tratada con 1 gr/día por vía IM durante 4 días; tanto la madre como el nacido tuvieron pérdida completa de la audición.

En un estudio retrospectivo de 391 gestantes que

recibieron 50 mg/kg del fármaco durante periodos prolongados de tiempo en el embarazo, 9 (2,3%) nacidos desarrollaron pérdida de la audición.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

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

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

Bibliografía

- Bevelander G, Cohan SQ. The effect on the rat of transplacentally acquired tetracycline. *Biol Neonate* 1962;4:365.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;874.
- Good R, Johnson G. The placental transfer of kanamycin during late pregnancy. *Obstet Gynecol* 1971;38:60-2.
- Jones HC. Intrauterine ototoxicity. A case report and review of literature. *J Natl Med Assoc* 1973;65:201-3.
- Nishimura H, Tanimura T. *Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1976:131.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;158.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:335.

Fármaco	LEVOFLOXACINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico quinolónico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se 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 por vía oral a dosis 3 o 18 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal (DMRHSC) o bien por vía endovenosa a 1 o 5 veces superiores la DMRHSC no demostró efectos teratogénicos.

Como se observó con otras quinolonas, la administración de múltiples dosis a ratas y perros prepuberales produjo lesión permanente del cartílago de crecimiento y erosión en las articulaciones que deben soportar peso.

La lesión cartilaginosa se manifiesta como una erosión no inflamatoria y derrame seroso que después produce degeneración cualitativa y cuantitativa del

tejido cartilaginoso. El cartílago es incapaz de regeneración y la lesión puede conducir a una artrosis deformante crónica.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

Sin embargo, de acuerdo con las observaciones en animales prepuberales, no se recomienda la administración de las quinolonas a la mujer durante el embarazo, por el riesgo potencial de lesión del cartílago fetal en desarrollo.

Este grupo de fármacos sólo se puede utilizar durante el embarazo cuando sea claramente necesario, no exista otro fármaco más seguro o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos fetales.

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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;912-3. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;67. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;446.

Fármaco		LIMECICLINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Es un derivado de la tetraciclina (ver tetraciclina).

Recomendaciones

Ver tetraciclina.

Bibliografía

ver tetraciclina.

Fármaco		LINCOMICINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico macrólido			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim A	2º trim A	3º trim A

(*) 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 tras la administración de dosis múltiples de 600 mg por vía intramuscular a la madre, los niveles en sangre fetal son de un 25% de los observados simultáneamente en sangre materna.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos teratogénos o efectos fetales adversos.

No se informó de efectos teratogénos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Un estudio de 302 recién nacidos de gestantes tratadas en diferentes etapas de la gestación con 2 gr/día

por 7 días no demostró aumento en la incidencia de malformaciones congénitas, efectos adversos, ni alteraciones en el desarrollo hasta los 7 años de edad.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; no se disponen de estudios en el animal de experimentación que indiquen 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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;920. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;66. • Duignan NM, Andrews J, Williams JD. Pharmacological studies with lincomycin in late pregnancy. Br Med J 1973;3:75-8. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Medina A, Fiske N, Hjelt-Harvey Y, et al. Absorption, diffusion, and excretion of a new antibiotic, lincomycin. Antimicrob Agents Chemother 1963;189-96. • Mickal A, Panzer JD. The safety of lincomycin in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1975;121:1071-4. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;165.

Fármaco		LOMEFLOXACINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico quinolónico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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, pero por el bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas, conejos y monos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no demostró tener efectos teratogénicos.

Como se observó con otras quinolonas, la administración de múltiples dosis del fármaco a ratas y perros pre-puberales produce lesión permanente del cartílago de crecimiento y erosión en las articulaciones que deben soportar peso.

La lesión cartilaginosa se manifiesta como una erosión no inflamatoria y derrame serosos que después produce degeneración cualitativa y cuantitativa del tejido cartilaginoso. El cartílago es incapaz de regeneración y la lesión puede conducir a una artrosis deformante crónica.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos terató-

genos efectos fetales adversos; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

Sin embargo, de acuerdo con las observaciones en animales prepuberales, no se recomienda la administración de las quinolonas a la mujer durante el embarazo, por el riesgo potencial de lesión del cartílago fetal en desarrollo.

Este grupo de fármacos sólo se puede utilizar durante el embarazo cuando sea claramente necesario, no exista otro fármaco más seguro o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos fetales.

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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;934-6.67. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;67. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Product Information: Physicians' Desk Reference. Maxaquin (R). Montvale: NJ. Medical Economics Data, 1993;2589.

Fármaco		LORACARBEF			
Grupo farmacológico		Antibiótico cefalosporínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B1	2º trim B1	3º trim 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 a ratas, ratones y conejos a dosis 4, 10 y 4 veces superiores a las recomendadas en el ser humano basados en la superficie corporal respectivamente, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos fetales.

No se informó de efectos teratogénos o de otros

efectos adversos fetales, 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 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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;939. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Product information. Lorabid (R). Physicians' Desk Reference. 1993;1317.

Fármaco		MEBENDAZOL			
Grupo farmacológico		Antihelmíntico			
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. El fármaco tiene una absorción intestinal muy pequeña cuando se administra por vía oral, 2-10%. No se informó si cruza la placenta humana.

La administración de una dosis oral única de 10 mg/kg del fármaco a ratas tiene efectos teratogénos.

No se informaron efectos teratogénos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 64 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 4 (6,3%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 3 esperados, uno de los cuales fue una reducción de miembros de ninguno esperado. No se reportaron anomalías en otras 5 categorías clasificadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia o hipospadias. Aunque el número de observaciones es muy pequeño los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Otro estudio de casos y controles analizó 5.275 gestantes expuestas al fármaco y las comparó con 1.737 gestantes no expuestas. Reportaron que no hallaron diferencias significativas en la tasa de malformaciones congénitas mayores cuando fueron expuestas en

cualquier momento de la gestación. Cuando compararon las tasas de nacidos muertos o mortalidad perinatal reportaron disminución de estas variables en el grupo de expuestos.

Un estudio más reciente de cohorte incluyó 192 gestaciones expuestas al fármaco, 71,5% en el 1º trimestre, informaron que las tasas de malformaciones congénitas mayores, abortos espontáneos o el peso al nacimiento no presentaron diferencias significativas.

No se informó de efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

En un número limitado de mujeres que recibieron el fármaco de forma inadvertida durante el 1º trimestre del embarazo no se observó una incidencia de abortos espontáneos mayor que la existente en la población general.

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, 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 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. Monograph for Mebendazole. Section 8.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;37.
• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;976-8. • de Silva NR, Sirisena JL, Gunasekera DP, et al. Effect of mebendazole therapy during pregnancy on birth outcome. Lancet 1999;353:1145-9. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;147. • Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to mebendazole: a prospective controlled cohort study. Am J Obstet Gynecol 2003;188:282-5. • 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. • Product information. Vermox (R). Physicians' Desk Reference. 1993;1177. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;175. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;528.

Fármaco		MEROPENEM			
Grupo farmacológico		Antibiótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga. La administración a ratas y monos a dosis 1,8 y 3,7 veces superiores a las recomendadas en el ser humano respectivamente, no demostró efectos teratogénicos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1007-8. • Chimura T, Banzai M, et al. Pyogenic sacroiliitis in pregnancy. Jpn J Antibiot 2001;54:491-6. • Chimura T, Murayama K, Oda T, et al. Clinical effects of meropenem on infectious diseases in obstetrics and gynecology. Jpn J Antibiot 2001;54:1-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;64. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Harrison MP, Moss SR, Featherstone A, et al. The disposition and metabolism of meropenem in laboratory animals and man. J Antimicrob Chemother 1989;24(Suppl A):265-77. • Hnat M, Bawdon RE. Transfer of meropenem in the ex vivo human placenta perfusion model. Infect Dis Obstet Gynecol. 2005;13:223-7. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447.

Fármaco		METAMPICILINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico aminopenicilínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
s/d	s/d	s/d	A	A	A

(*) 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. Luego de la absorción intestinal se hidroliza a ampicilina, por lo que cabe esperar que sea similar a la de este fármaco.

No hay datos disponibles sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o efectos adversos fetales no teratogénos.

Bibliografía

- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		METENAMINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico urinario			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	A	A	A

(*) 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 conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos fetales adversos.

No se informó de efectos teratogénos asociados con la administración a la mujer embarazada.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 49 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 299 casos expuestos en cualquier etapa de la gestación; los datos no sugirieron relación entre anomalías congénitas fetales y exposición al fármaco.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 209 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 8 (3,8%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 9 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 1/2 mal-

No se informó si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o efectos no teratogénos; no existen estudios adecuados (ver Ampicilina).

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 (ver Ampicilina).

formaciones cardiovasculares, 1/0,5 labio leporino, 0/0 espina bífida, 1/1 polidactilia, 1/0,5 defectos de reducción de miembros y 0/0,5 hipospadias. Los datos no sugieren asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

No se informó de efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Por otra parte, se demostró que el fármaco disminuye la excreción urinaria de estrógenos; pero los niveles de estriol libre no se modifican.

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.

En la mayoría de sus indicaciones existen otros fármacos más eficaces.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Monograph for Methenamine. Section 8:36. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;486. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1025-6. • 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. • Kivinen S, Tuimala R. Decreased urinary oestriol concentrations in pregnant women during hexamine hippurate treatment. Br Med J 1977;2:682. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447. • Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos

Fármaco	METICILINA sódica					
Grupo farmacológico	Antibiótico					
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 en la mujer embarazada; cruza la placenta humana, identificándose en sangre fetal y líquido amniótico.

Luego de la administración de 500 mg por vía endovenosa, los niveles máximos en sangre fetal de 10,5 µg/ml y en sangre materna de 13,0 µg/ml se observaron a los 30 minutos; el equilibrio entre los dos compartimentos ocurrió en el plazo de 1 hora; a las 2 horas la concentración media es de 3,2 µg/ml; en líquido amniótico, los niveles son de 1,5 µg/ml a las 2 horas y de 5,1 µg/ml a las 6 horas.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización durante el embarazo; no existen estu-

dios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 3.546 casos de exposición a los derivados de la penicilina durante el 1º trimestre; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a este grupo de fármacos.

No se informó de efectos adversos fetales no teratógenos asociados con la utilización de la meticilina durante el embarazo; no existen estudios adecuados.

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.

La experiencia clínica con el uso durante el embarazo es amplia y no indica que se asocie con un aumento de efectos adversos fetales.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1026-7. • Depp R, Kind A, Kirby W, et al. Transplacental passage of methicillin and dicloxacillin into the fetus and amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol 1970;107:1054-7.
- 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. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447.

Fármaco	METRONIDAZOL					
Grupo farmacológico	Antibiótico, antiamebicida, antitricomoniásico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La farmacocinética es similar en la mujer embarazada y no embarazada. La administración por vía oral (VO) o intravenosa (IV) produce niveles sanguíneos similares, en tanto que la administración por vía vaginal o rectal se asoció con absorción escasa y bajos

niveles séricos. Se demostró además que cruza la placenta humana.

Luego de la administración a la madre entre las semanas 8 y 14 de gestación, el fármaco se identificó en placenta, hígado, corazón, riñón, músculo, cerebro y hueso fetales.

Se describió que una gestante sometida a interrupción voluntaria del embarazo (IVE) antes de la semana 12, recibió una dosis de 2 gr por VO, los niveles en plasma materno fueron de 13,4 $\mu\text{g/ml}$ y en tejido placentario de 6,6 $\mu\text{g/gr}$, con un cociente placenta/plasma de 0,49, a las 9 horas de la administración del fármaco; los niveles del metabolito hidroxilado fueron de 56,6 $\mu\text{g/ml}$ y 1,8 $\mu\text{g/gr}$ respectivamente.

En 9 gestantes en las mismas condiciones, pero que recibieron una dosis única de 400 mg por la misma vía una hora antes de la IVE, los valores medios en plasma fueron de 2,7 $\mu\text{g/ml}$, en placenta de 1,6 $\mu\text{g/gr}$ y en tejidos fetales de 2,5 $\mu\text{g/gr}$; el cociente placenta/plasma fue de 0,57 y el feto/plasma de 0,87 (2 casos).

En la segunda mitad de la gestación, se observaron resultados similares, alcanzando niveles en sangre fetal de alrededor del 50% de los observados en sangre materna una hora después de la administración por VO del fármaco o equivalentes cuando se administra por vía IV.

La administración a ratones a dosis 0,1 veces superiores a las recomendadas en el ser humano (DSRH) y a ratas a 5 veces la DSRH no tiene efectos teratogénos.

Algunas observaciones sugirieron que es mutágeno en bacterias y carcinógeno en roedores, como en los ratones, a los que luego de administrarles dosis altas y durante largo tiempo observaron una mayor incidencia de linfomas y adenomas pulmonares; mientras que a ratas, mayor incidencia de hepatocarcinoma y tumores mamarios. Estos hechos no fueron demostrados en el ser humano, pero algunos autores lo consideran y no recomiendan su exposición durante la gestación.

Un estudio retrospectivo de cohorte de niños con cáncer y expuestos al fármaco en la vida intrauterina incluyó 328.746 niños menores de 5 años de edad; 8,1% de la cohorte fueron expuestos al fármaco y el 91,9% no lo fue. Reportaron 952 niños con cáncer que no debieron ser sometidos a terapia radiante o quimioterapia previo al diagnóstico pero sólo 175 reunieron los criterios de inclusión del estudio. No se evidenció relación con el cáncer en general, leucemia o tumores del sistema nervioso central, sólo para el neuroblastoma informaron de una posible asociación con la exposición al fármaco, pero los autores recomendaron esperar la confirmación por otros estudios.

Por otra parte, salvo casos aislados cuya relación causa-efecto no se comprobó, no se informó de efectos teratogénos asociados con la administración a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Un estudio involucró a 1.469 gestantes de las cuales 206 fueron expuestas durante el 1º trimestre. No se halló asociación con malformaciones congénitas, abortos o muertes fetales.

Otro estudio indicó la ausencia de efectos teratogénos en 597 mujeres con tricomoniasis tratadas durante el embarazo; 62 casos durante el 1º trimestre de la gestación.

Existe un informe que comunicó la aparición de anomalías craneofaciales, holotelencefalia y labio leporino con paladar hendido en 2 nacidos de madres tratadas por amebiasis entre las semanas 5 y 7 de gestación, sin embargo también fueron expuestas a la diyodohidroquinoleína.

Otro informe de 1.020 casos de vaginitis tratadas durante el 1º trimestre del embarazo, manifestó que el riesgo relativo de anomalías congénitas en los nacidos expuestos y no expuestos fue de 0,92 (IC 95% 0,7-1,2); estos datos no sugieren asociación con anomalías fetales. También recogieron información sobre 122 nacidos con hendidura palatina; ninguno estuvo expuesto al fármaco.

Un estudio comparó una cohorte de 1.322 gestantes tratadas desde 30 días antes hasta 120 días después del primer día del último periodo menstrual, con otras 1.328 no expuestas durante el mismo periodo de tiempo. Hallaron 96 casos de malformaciones congénitas en el primer grupo y 80 en el segundo, OR 1,2 (IC 95% 0,9-1,6). Los datos no sugieren aumento tanto en la incidencia total de malformaciones congénitas como de malformaciones específicas, en los recién nacidos expuestos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 2.445 fueron expuestos durante el 1º trimestre, 100 (4,1%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 97 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 23/24 malformaciones cardiovasculares, 8/4 labio leporino, 1/1 espina bífida, 4/7 polidactilia, 2/4 defectos de reducción de miembros y 7/6 hipospadias. Sólo para el labio leporino puede sospecharse una asociación con la exposición al fármaco, pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Se comunicaron los resultados de un metaanálisis sobre si la exposición durante el 1º trimestre del embarazo se asocia con aumento del riesgo teratogénico. Siete estudios fueron incluidos en el análisis; seis prospectivos (253 mujeres expuestas) y uno retrospectivo (1.083 mujeres expuestas). El OR de los expuestos frente a los no expuestos cuando se reunieron todos los estudios fue de 0,93 (IC 95% 0,73-1,18) y cuando se reunieron sólo los estudios prospectivos fue de 1,02 (IC 95% 0,48-2,18). Los autores concluyeron afirmando que el metronidazol no pareció estar asociado con aumento del riesgo teratogénico y que el fármaco puede ser utilizado durante la gestación cuando se considere necesario.

Otro metaanálisis similar al anterior, analizó 5 estudios (uno de casos y controles no publicado y 4

de cohortes) para evidenciar la relación entre la exposición precoz del fármaco y malformaciones congénitas; resultando OR 1,08 (IC 95% 0,90-1,29), indicando que durante el 1º trimestre no hay tal asociación.

No se informó de efectos adversos no teratogénos sobre el feto humano asociados con la utilización durante el embarazo. Los estudios disponibles indicaron que no hay riesgo carcinógeno o mutágeno en seres humanos cuando se prescribe en dosis normales durante periodos de tiempo adecuados.

Por otra parte, se informó que el riesgo relativo de aborto espontáneo en los embarazadas tratadas con metronidazol por vaginitis durante el 1º trimestre del embarazo es de 1,67 (IC 95% 1,4-2,0)

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han mostrado un efecto carcinogénico que no fue confirmado en estudios en embarazadas durante el 1º trimestre de gestación y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

Bibliografía

• Amon Y, Amon K. Placental transfer and fetal distribution of metronidazole in early human pregnancy. *Biol Res Preg* 1980;1:61. • Amon I, Amon K, Franke G, et al. Pharmacokinetics of metronidazole in pregnant women. *Chemotherapy*. 1981;27:73-9. • Berget A, Weber T. Metronidazole and pregnancy. *Ugeskr Laeger* 1972;134:2085-9. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1066-73. • Beard CM, Noller KL, O'Fallon WM, et al. Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. *N Engl J Med* 1979;302:519-22. • Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:525-9. • Cantu JM, Garcia-Cruz D. Midline facial defect a teratogenic effect of metronidazole. *Birth Defects* 1982;18:85-8. • Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:179-82. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;143. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heisterberg L. Placental transfer of metronidazole in the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 1984;12:43-5. • Finegold SM. Metronidazole. *Ann Intern Med* 1980;93:585-7. • Mensa J, Gatell JM, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447. • Lau AH, Lam NP, Piscitelli SC, et al. Clinical pharmacokinetics of metronidazole and other nitroimidazole anti-infectives. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:328-64. • Lewis JH, Weingold AB. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *Am J Gastroenterol* 1985;11:912-23. • Morgan IFK. Metronidazole treatment in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1978;15:501-2. • Piper JM, Mitchel EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynecol* 1993;82:348-52. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;190. • Robbie MO, Sweet RL. Metronidazole use in obstetrics and gynecology: A Review. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:865-81. • Roe FJC. Metronidazole: review of uses and toxicity. *J Antimicrob Chemother* 1977;3:205-12. • Rosa FW, Baum C, Shaw M. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. *Obstet Gynecol* 1987;69:751-5. • Rustia M, Shubik P. Experimental induction of hepatoma, mammary tumors and other tumors with metronidazole in noninbred Sas:MRC(W)BR rats. *J Natl Cancer Inst* 1979;63:863-8. • Rustia M, Shubik P. Induction of lung tumors and malignant lymphoma in mice by metronidazole. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:721-9. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;769. • Thapa PB, Whitlock JA, Brockman Worrell KG, et al. Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer: a retrospective cohort study of children younger than 5 years. *Cancer* 1998;83:1461-8. • Visser AA, Hundt KK. The pharmacokinetics of a single intravenous dose of metronidazole in pregnant patients. *J Antimicrob Chemother* 1984;13:279-83.

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.

Por su parte, el CDC recomienda que no debe ser utilizado en el tratamiento de la tricomoniasis durante el 1º trimestre de la gestación, ni durante el 2º y 3º trimestre si otros fármacos más seguros son eficaces. En otras indicaciones, se debe valorar los riesgos frente a los beneficios del tratamiento, especialmente durante el 1º trimestre.

Como el metronidazol es un fármaco eficaz en el tratamiento de la vaginosis bacteriana, durante el embarazo se recomienda retrasar el tratamiento hasta el 2º trimestre siempre que sea posible.

Si otras opciones terapéuticas más seguras son eficaces, se debe evitar la administración a las mujeres embarazadas.

Fármaco	MEZLOCILINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico penicilínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
A	A	A	B	B	B	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana y se identificó en sangre fetal y membranas

placentarias. Luego de la administración a las dosis habituales, los niveles en sangre materna fueron de

63,7 ± 43,4 µg/ml, en sangre del cordón umbilical de 25,3 ± 12,3 µg/ml (cordón/madre 0,40) y en las membranas ovulares de 20,5 ± 10,7 µg/gr (membranas/madre 0,32).

La administración a ratas y ratones a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

No se informó de efectos teratogénos ni otros efectos adversos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Mezlocillin sodium. Section 8:12.16. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:295. • 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. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;192.

Fármaco		MINOCICLINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico tetraciclínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
D	D	D	D	D	D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana aunque lo hace en el animal de experimentación.

No hay datos disponibles sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos, aunque puede tener efectos embriotóxicos y causar retraso en el desarrollo óseo.

No se informó de efectos teratogénos asociados con la administración a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 181 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 8 (4,4%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 7 esperadas, entre ellas (encontradas/esperadas), 2/2 malformaciones cardiovasculares y 1/0,5 labio leporino. No se reportaron malformaciones en otras 4 categorías asignadas como espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias; los datos no sugieren una asociación entre la exposición y anomalías congénitas.

No se dispone de información suficiente como para

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.

determinar efectos adversos fetales no teratogénos causados a partir de la administración del fármaco a la mujer embarazada.

Sin embargo, la exposición del feto humano a las tetraciclinas se asoció con tinción del esmalte dental, anomalías en el desarrollo de los dientes y retraso del crecimiento óseo.

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 se recomienda la utilización durante el embarazo por el riesgo de efectos adversos fetales como tinción y anomalías en el desarrollo de los dientes y retraso del crecimiento óseo (ver tetraciclinas).

Sin embargo, los beneficios potenciales del fármaco en ciertas condiciones puede hacer aceptable su uso a pesar de los posibles riesgos para la madre y el feto.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Tetracyclines. Section 8:12.24. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:310. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1087. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;61. • 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. • Product information. Minocin (R). Physicians' Desk Reference. 1993;1250. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;194.

MOXALACTAM

Fármaco	MOXIFLOXACINA, hidrocloruro de					
Grupo farmacológico	Antibiótico quinolónico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas a dosis 0,24 veces superiores a las recomendadas en el ser humano no evidenció efectos teratogénicos. Sin embargo produjo disminución del peso fetal al nacimiento y de la supervivencia neonatal así como aumento en la duración de la gestación.

El significado de este hecho no es bien conocido, ya que las observaciones en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser

humano.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados (ver ciprofloxacina o norfloxacina).

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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1107-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;67. • 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.

Fármaco	NAFCILINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico penicilínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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. En la gestación a término, a las 4 horas de la administración de una dosis de 500 mg por vía intramuscular a la madre, los niveles del fármaco en sangre fetal oscilan entre 0,2 y 1 µg/ml.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

No se informó de efectos teratogénos asociados con la utilización durante el embarazo; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 3.546 casos de exposición a

los derivados de la penicilina durante el 1º trimestre y 7.171 en cualquier etapa de la gestación; en ambos grupos los datos no sugirieron relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a este grupo de fármacos.

No se informó de efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la utilización durante el embarazo; 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.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Nafcillin sodium. Section 8:12.16. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:252. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1114. • 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.

Fármaco	NALIDÍXICO, ácido					
Grupo farmacológico	Antibiótico quinolónico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana identificándose el fármaco en la sangre y orina del recién nacido.

La administración a ratas a dosis 6 veces superiores a la recomendada en el ser humano fue embriotóxica y teratogénica. Cuando se administró a 4 veces superiores, produjo prolongación del embarazo.

Por otra parte, los estudios en animales prepuberales demostraron que las quinolonas pueden tener efectos adversos sobre el cartílago en desarrollo. Sin embargo, 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.

Un informe aconsejó evitar el uso durante la segunda mitad del embarazo ya que puede causar hidrocefalia.

El fármaco fue utilizado en el 2º y 3º trimestres de la gestación sin que aparentemente se hayan producido problemas para la madre o el feto.

Otro estudio sobre 63 pacientes tratadas en varias etapas de la gestación, indicó que no se observaron anomalías congénitas, ni hipertensión craneal en los recién nacidos atribuibles al fármaco.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos fetales no teratogénos; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos teratogénos 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

• Asscher AW. Disease of the urinary system. Urinary tract infections. Br Med J 1977;1:1332. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1115-6. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;67. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hammnill HA. Metronidazol, clindamicina y quinolona. Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales (ed esp) 1989;2:305. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447. • Murray EDS. Nalidixic acid in pregnancy. Br Med J 1981;282:224. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;201. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:346.

Fármaco		NEOMICINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico aminoglucósido			
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; luego de la administración por vía oral (VO) tiene una absorción intestinal muy pequeña, menos del 3%, al igual que tras la aplicación tópica. No hay datos disponibles sobre si cruza la placenta humana, pero se espera que lo haga al igual que otros fármacos del mismo grupo.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos.

No se informó efectos teratogénos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 30 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; los datos no sugieren relación entre anomalías fetales y exposición.

Potencialmente puede ocurrir ototoxicidad tras la administración por VO, parenteral o tópica, pero no se informó de este hecho en particular con el fármaco, como lo fue con la estreptomina y kanamicina.

Un estudio poblacional húngaro evaluó la teratogenicidad de los aminoglucósidos en administración parenteral de gentamicina, estreptomina, torbamicina y en administración por VO del fármaco; incluyeron 22.865 mujeres con fetos con malformaciones congénitas y las compararon con 38.151 mujeres con fetos normales. Hallaron un total de 38 casos y 42 controles expuestos a ami-

noglucósidos, de los cuales 12 correspondían al fármaco, 0,05% y 0,04% respectivamente, OR 1,4 (IC 95% 0,7-3,1). No hallaron diferencias significativas cuando se analizó la exposición durante el 2º o 3º trimestre para cualquiera de los aminoglucósidos expuestos, a pesar de que la muestra era pequeña.

No se informó de efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Por otra parte, no se ha demostrado que los preparados oftálmicos ni tópicos causen malformaciones congénitas.

La administración por VO disminuye la excreción urinaria de estriol y el descenso es similar al que sigue a la utilización de ampicilina, pero ocurre alrededor de 2 días más tarde; el estriol plasmático libre no se modifica.

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.

Su uso está limitado a las aplicaciones tópicas, siendo el aminoglucósido de elección en el tratamiento local de las infecciones del oído externo y de la conjuntiva.

No se recomienda su administración por vía oral.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1133-4. • Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. Scand J Infect Dis 2000;32:309-13. • Delaloye

JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;67. • 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. • Pulkkinen M, Willman K. Reduction of maternal estrogen excretion by neomycin. Am J Obstet Gynecol 1973;115:1153. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;204.

Fármaco		NETILMICINA, sulfato de			
Grupo farmacológico		Antibiótico aminoglucósido			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim B1	2º trim B1	3º trim B1

(*) 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 tópica tiene una absorción sistémica muy pequeña, cruza la placenta humana, identificándose en sangre del cordón umbilical y en el feto.

Los aminoglucósidos en general alcanzan niveles séricos fetales de un 15-50% de los observados simultáneamente en sangre materna.

La administración al animal de experimentación no tiene efectos teratogénos, ni otros efectos fetales adversos.

No se informó de efectos teratogénos o efectos no teratogénos asociados con la utilización en la mujer embarazada, sea por vía sistémica o tópica; no existen estudios adecuados.

La lesión del VIII par craneal (ototoxicidad) se comunicó luego de la exposición fetal a otros aminoglucósidos, como estreptomycin y kanamicina aunque no con el fármaco, pero el riesgo potencial existe.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o en infecciones graves por gérmenes susceptibles en que no pueden utilizarse otros fármacos más seguros o los fármacos disponibles son ineficaces.

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.

Aunque los aminoglucósidos pueden ser peligrosos para el feto cuando se administran a la mujer embarazada, los beneficios potenciales de estos fármacos en determinadas situaciones clínicas pueden ser superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Netilmicin. Section 8:12.02. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;62. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;67. • 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.

Fármaco		NICLOSAMIDA			
Grupo farmacológico		Antihelmíntico			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B1	2º trim B1	3º trim B1

(*) 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.

El fármaco tiene una absorción intestinal muy limitada cuando se administra por vía oral.

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 administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o 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.

Puede ser utilizada cuando es necesario el tratamiento de la teniasis durante el embarazo. Como el tratamiento durante el embarazo no es urgente, en la mayoría de las ocasiones se puede retrasar hasta después del parto. Sólo deben tratarse las madres con infestaciones intensas o enfermedad clínica; en casos leves se recomienda administrar suplementos dietéticos y retrasar el tratamiento farmacológico. Si es necesario se puede utilizar paromomicina o niclosamida; alternatively la quinacrina o el praziquantel.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Monograph for Niclosamide. Section 8.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;39.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;148.
- 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.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;208.

Fármaco		NITAZOXANIDA			
Grupo farmacológico		Antiparasitario			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación sobre como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

El fármaco, de amplio espectro sobre protozoos y

helminthos, inhibe la ferredoxina reductasa sin liberar radicales libres ni deteriorar el ADN, por lo que cabe esperar que no sea teratogénico ni mutagénico en el ser humano.

Recomendaciones

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso en el curso de la gestación.

Bibliografía

- Dupouy-Camet J. New drugs for the treatment of human parasitic protozoa Parassitologia 2004;46:81-4.
- Maduka CU, Nweke LN, Miri ES, et al. Missed treatment opportunities, for pregnant and breast-feeding women, in onchocerciasis mass-treatment programmes in south-eastern Nigeria. Ann Trop Med Parasitol 2004;98:697-702.
- Richard-Lenoble D, Chandenier J, Duong TH. Antiparasitic treatments in pregnant women and in children in 2003. Med Trop (Mars) 2003;63:491-7.

Fármaco	NITROFURANTOÍNA					
Grupo farmacológico	Antibiótico urinario					
FDA			CERP (*)			
1° trim B	2° trim B	3° trim B	1° trim A	2° trim A	3° trim A	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis 6 veces superiores a la recomendada en el ser humano (DRSH), no tiene efectos teratogénos. En tanto que cuando se administra al ratón o 68 veces superiores a DRSH causó un pequeño aumento del número de malformaciones y se asoció con retraso del crecimiento fetal. 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 administración de este fármaco a la mujer embarazada.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.292 fueron expuestos durante el 1° trimestre; en 52 (4,01%) recién nacidos se observaron malformaciones congénitas mayores de 55 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 15/12 malformaciones cardiovasculares, 1/2 labio leporino, 0/2 espina bífida, 4/4 polidactilia, 3/2 defectos de reducción de miembros y 5/3 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un reporte incluyó 22 estudios de exposición durante el embarazo evaluados en un metaanálisis, de los cuales 4 cumplieron los criterios de inclusión de los investigadores. Del total de malformaciones halladas luego del uso del fármaco durante el 1° trimestre, informaron OR 1,29 (IC 95% 0,25-6,57), demostrando que no hay relación con malformaciones congénitas.

Un estudio de casos y controles incluyó datos de 5.015 recién nacidos con malformaciones cardíacas sin cromosomopatías y lo comparó usando datos del "Swedish Medical Birth Registry" con 577.730

recién nacidos que representaban la totalidad de nacimientos en Suecia durante los años 1995 al 2001, con el objeto de identificar la exposición de fármacos en las gestaciones tempranas y su relación con las cardiopatías congénitas. Para el fármaco se identificaron 30 casos en 2.060 exposiciones, OR 1,68 (IC 95% 1,17-2,40).

Como el fármaco puede causar una anemia hemolítica en individuos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y en aquellos con déficit de glutatión reducido en los hematíes, algunos autores, y parte de la industria farmacéutica, sugirieron que no se administre durante el 3° trimestre o próximo a la finalización de la gestación, debido a la inmadurez del sistema enzimático eritrocitario.

En tal sentido se publicó un caso de exposición durante el último mes de embarazo con un recién nacido con diagnóstico de anemia hemolítica, hecho atribuido según los autores al fármaco.

Aunque el riesgo potencial existe y no se recomienda la utilización del fármaco en la mujer con un embarazo a término, no se comunicó ningún caso de anemia hemolítica neonatal tras la exposición fetal.

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 el 1° trimestre del embarazo.

Aunque la posibilidad de riesgo fetal es muy remota, se debe utilizar con precaución sobre todo en el 3° trimestre o próximo a la finalización del embarazo.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Monograph for Nitrofurantoin. Section 8:36. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;488.
- Ben David S, Einarson T, Ben David Y, et al. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9:503-7.
- Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins,

2005;1153-5. • Bruel H, Guillemant V, Saladin-Thiron C, et al. Hemolytic anemia in a newborn after maternal treatment with nitrofurantoin at the end of pregnancy. Arch Pediatr 2000;7:745-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;68. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kallen BA, Olausson PO. Maternal drug use early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod Toxicol 2003;17:255-61. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447. • Powell RD, DeGowin RL, Alving AS. Nitrofurantoin-induced hemolysis. J Lab Clin Med 1963;62:1002-3. • Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;213.

Fármaco		NORFLOXACINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico quinolónico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 identificándose en sangre fetal y en líquido amniótico. La administración de una dosis única de 200 mg por vía oral del fármaco en 9 gestantes, determinó niveles desde no detectables a 0,18 µg/ml en cordón umbilical y no detectable a 0,19 µg/ml en líquido amniótico.

La administración a ratas, ratones, conejos y monos a dosis 6-50 veces a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénos; en tanto que en monos cuando se utilizan dosis tóxicas para la madre, tiene efectos embriocidas.

Los estudios en animales pre-puberales demostraron que las quinolonas pueden tener efectos adversos sobre el cartílago en desarrollo. Los animales más jóvenes parecen ser más afectados que los de mayor edad; además es más evidente después de periodos de exposición breves al fármaco. La lesión cartilaginosa se manifiesta como una erosión no inflamatoria y derrame seroso que después produce degeneración cualitativa y cuantitativa del tejido cartilaginoso. El cartílago es incapaz de regeneración y la lesión puede conducir a una artrosis deformante crónica.

No se informó de efectos teratogénos asociados con la administración a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Un informe, realizado a partir de un pequeño número de observaciones, indicó que el uso del fármaco durante el 1º trimestre de la gestación no parece asociarse con aumento del riesgo de malformaciones o problemas musculoesqueléticos en el recién nacido; sin embargo, es necesario un control a largo plazo con imágenes de resonancia magnética

ca de las articulaciones para excluir lesiones osteo-cartilaginosas sutiles.

El “Toronto Motherisk Program” reportó 134 casos, 61 expuestos al fármaco, 68 a ciprofloxacina y 5 a ambas drogas, mayoritariamente durante las primeras 13 semanas de gestación. Estos casos fueron comparados con controles sin exposición al fármaco; no hallaron diferencias significativas en las variables analizadas como abortos, nacidos vivos, evolución anormal, tasa de cesáreas, peso al nacer, edad gestacional, ganancia de peso materna o enfermedad de membrana hialina.

Otro estudio, el “European Network of the Teratology Information Services” (ENTIS) analizó el curso de 549 embarazos expuestos a fluoroquinolonas, 318 al fármaco. Del total 509 fueron expuestas durante el 1º trimestre, 22 luego de este periodo y 18 en edades gestacionales desconocidas. Resultaron 415 recién nacidos vivos, 390 expuestos durante el 1º trimestre, 356 de término (incluidos 1 gemelar), 15 prematuros, 6 pequeños para la edad gestacional, 20 malformaciones congénitas (19 durante el 1º trimestre 4,9%) y 18 con desórdenes postnatales. Además 56 abortos espontáneos o muertes fetales (1 malformado), 39 interrupciones voluntarias del embarazo (4 malformados). Los autores concluyeron que la tasa de malformaciones halladas no superaba a la esperada para la población basados en estudios epidemiológicos previos.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 139 fueron expuestos, 79 durante el 1º trimestre; en 5 (6,3%) reportaron malformaciones mayores de 3 esperadas, una de los cuales fue una alteración de la masa cerebral cuya madre fue expuesta al fármaco en el 1º trimestre (los detalles de la malformación no fueron especificados). No se reportaron

anomalías en otras categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, labio leprónio, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros, hipospadias o alteraciones en los ojos. Los datos no sugieren asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio multicéntrico analizó 200 gestaciones expuestas a fluoroquinolonas entre ellas 105 a ciprofloxacina (dosis de 500 a 1000 mg), 93 al fármaco (400-800 mg) y 2 a ofloxacina (200-400 mg), principalmente indicadas por infección urinaria (69,4%) o bien respiratorias (24%). Lo compararon con 200 gestantes en un grupo control. No se reportaron diferencias significativas entre los grupos cuando analizaron la vía del parto, bajo peso al nacer, peso al nacer, prematuridad, enfermedad de membrana hialina, ni malformaciones congénitas (3 de 133 para el grupo de casos y 5 de 188 para los controles; $p=0,54$). Las malformaciones informadas fueron para el primero, 2 casos de comunicación interventricular y 1 caso de persistencia del ductus arterioso; los controles fueron 2 comunicación interventricular, 1 comunicación interauricular con estenosis de la válvula pulmonar, 1 hipospadia y 1 dislocación de la cadera. También analizaron la motricidad gruesa

mediante la escala de Denver y no reportaron diferencias entre los grupos.

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.

Sin embargo, de acuerdo con las observaciones en animales prepuberales, no se recomienda la administración de las quinolonas a la mujer durante el embarazo, por el riesgo potencial de lesión del cartílago fetal en desarrollo.

Este grupo de fármacos sólo se puede utilizar durante el embarazo cuando sea claramente necesario, no exista otro fármaco más seguro o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos fetales.

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

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Norfloxacin. Section 8.22. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:454.
- Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, et al. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:535.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1181-6.
- Cukierski MA, Prahalada S, Zacchei AG, et al. Embryotoxicity studies of norfloxacin in cynomolgus monkeys: Y. Teratology studies and norfloxacin plasma concentration in pregnant and nonpregnant monkeys. *Teratology* 1989;39:39.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;67.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Hammill HA. Metronidazol, clindamicina y quinolona. *Clin Obstet Gynecol. Temas Actuales (de esp)* 1989;2:305.
- Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1336-9.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447.
- Pastuszak A, Andreou R, Schick B, et al. New postmarketing surveillance data supports a lack of association between quinolone use in pregnancy and fetal and neonatal complications. *Reprod Toxicol* 1995;9:584.
- Saravanos K, Duff P. Quinolonas. *Clin Obstet Gynecol. Temas Actuales (ed esp)* 1992;3:515.
- Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69:83-9.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:294.

Fármaco		NOVOBIOCINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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.

No se hay datos disponibles sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos o bien otros efectos adversos sobre el

feto.

No se informó de efectos teratogénos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Sólo existe la información que aporta el Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyendo datos de 21 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; no se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este fármaco.

Por otra parte, puede causar ictericia neonatal por inhibición de la glucuroniltransferasa hepática.

Recomendaciones

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1188. • 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. 1977:301. • Weinstein L. Antibiotics. IV. Miscellaneous antimicrobial, antifungal and antiviral agents. In: Goodman LS, Gillam A, eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th ed. New York: MacMillan 1970;1292.

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.

Sólo debe ser utilizada durante el embarazo en situaciones clínicas que amenazan la vida o en infecciones graves en las 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.

Fármaco	OFLOXACINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico quinolónico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana, identificándose en sangre materna y en líquido amniótico. En un estudio realizado a 20 gestantes de 19 a 25 años que optaron por la interrupción voluntaria del embarazo luego confirmar la afección fetal de β talasemia mayor, fueron expuestas a 2 dosis del fármaco de 400 mg por vía intravenosa cada 12 horas previa al procedimiento. Evaluaron las concentraciones concomitantemente a las 6, 10 y 12 horas, reportando niveles promedios en suero materno (SM) de 0,68; 0,21 y 0,07 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente; en líquido amniótico (LA) de 0,25; 0,15 y 0,13 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. La tasa de concentraciones LA/SM fue de 0,37; 0,74 y 1,86 respectivamente.

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénos, aunque sí causó bajo peso y aumento del número de muertes fetales.

Los estudios en animales pre-puberales demostraron que las quinolonas pueden tener efectos adversos sobre el cartílago en desarrollo. Los animales más jóvenes parecen ser más afectados que los de

mayor edad y es más evidente después de periodos de exposición breves al fármaco. La lesión cartilaginosa se manifiesta como una erosión no inflamatoria y derrame seroso que después produce degeneración cualitativa y cuantitativa del tejido cartilaginoso, por lo que el cartílago es incapaz de regeneración y la lesión puede conducir a una artrosis deformante crónica.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

El "European Network of the Teratology Information Services" (ENTIS) analizó el curso de 549 embarazos expuestos a fluoroquinolonas, 93 al fármaco; 509 durante el 1º trimestre, 22 luego del mismo y 18 ocurrieron en edades gestacionales desconocidas. Resultaron 415 recién nacidos vivos, 390 expuestos durante el 1º trimestre, 356 de término (1 gemelar), 15 prematuros, 6 pequeños para la edad gestacional, 20 malformaciones congénitas (19 durante el 1º trimestre - 4,9%) y 18 con desórdenes postnatales. Además 56 abortos espontáneos o muertes fetales (1 malformado), 39 interrupción

nes voluntarias del embarazo (4 malformados). Los autores concluyeron que la tasa de malformaciones halladas no superaba a la esperada para la población basados en estudios epidemiológicos previos.

Un estudio multicéntrico analizó 200 gestaciones expuestas a fluoroquinolonas entre ellas 105 a la ciprofloxacina (dosis de 500 a 1000 mg), 93 a norfloxacina (400-800 mg) y 2 al fármaco (200-400 mg), principalmente indicadas por infección urinaria (69,4%) o bien respiratorias (24%). Lo compararon con 200 gestantes en un grupo control. No reportaron diferencias significativas entre los grupos cuando analizaron la vía del parto, bajo peso al nacer, peso al nacer, prematuridad, enfermedad de membrana hialina, ni malformaciones congénitas (3 de 133 para el grupo de casos y 5 de 188 para los controles; $p=0,54$). Las malformaciones informadas fueron, para el primero, 2 casos de comunicación interventricular y 1 caso de persistencia del ductus arterioso; los controles fueron 2 comunicación interventricular, 1 comunicación interauricular con estenosis de la válvula pulmonar, 1 hipospadias y 1 dislocación de la cadera. También analizaron la motricidad gruesa mediante la escala de Denver, no se reportaron diferencias entre los grupos.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Ofloxacin. Section 8.22. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;461.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1194-7.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;67.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Giamerellou H, Kolokythas E, Petrikos G, et al. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. Am J Med 1989;87(suppl 5A):49S-51S.
- Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1336-9.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447.
- Saravanos K, Duff P. Quinolonas. Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales (ed esp) 1992;3:515.
- Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;69:83-9.
- Takayama S, Watanabe T, Akiyama Y, et al. Reproductive toxicity of ofloxacin. Arzneimittel Forsch 1986;36:1244-8.

<i>sódica</i>					
Antibiótico penicilínico					
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana en bajas concentraciones. En 15 de 18 gestantes que recibieron de una dosis de 500 mg por vía oral de 0,5 a 4 horas antes de una cesárea electiva, los niveles en sangre fetal y en líquido amniótico fueron inferiores a 0,3 µg/ml.

No se dispone de información sobre si la adminis-

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.

Sin embargo, de acuerdo con las observaciones en animales prepuberales no se recomienda la administración de las quinolonas a la mujer durante el embarazo, por el riesgo potencial de lesión del cartílago fetal en desarrollo.

Este grupo de fármacos sólo se puede utilizar durante el embarazo cuando sea claramente necesario, no exista otro fármaco más seguro o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos fetales.

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.

tración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o efectos adversos sobre el feto.

No se informó de efectos teratogénos asociados con la utilización durante el embarazo; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 3.546 casos de exposición al fármaco durante el 1° trimestre y 7.171 en cualquier etapa de la gestación. En ambos grupos no

se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición al fármaco.

Otro estudio poblacional de casos y controles en Hungría, incluyó 22.865 fetos o recién nacidos con malformaciones congénitas y 38.151 controles sanos; informaron 14 exposiciones (4 en el 1º trimestre) y 19 controles (8 en el 1º trimestre) al fármaco. Al compararlos con la tasa de malformaciones esperadas, estimada en 24, no se reportó asociación con el uso del fármaco.

No se informó de efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la utilización durante el embarazo; no existen estudios adecuados.

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1217-8. • Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. Teratogenic evaluation of oxacillin. Scand J Infect Dis 1999;31:311-2. • 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. • Prigot A, Froix C, Rubin E. Absorption, diffusion, and excretion of new penicillin, oxacillin. Antimicrob Agents Chemotherp 1962;42-10.

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.

El fármaco sólo debe ser utilizado durante el embarazo cuando sea necesario o los beneficios potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Fármaco		OXAMNIQUINA			
Grupo farmacológico		Antihelmíntico			
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

El fármaco es un derivado de la tetrahydroquinolina y no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si cruza la placenta humana. Por otro lado, se absorbe con rapidez luego de la administración oral.

La administración al animal de experimentación no tiene efectos teratogénos, sin embargo en ratones y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, tiene efectos embriotóxicos y/o fototóxicos.

No se informó de efectos teratogénos o efectos adversos asociados con su administración a 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 el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Monograph for Oxamniquine. Section 8.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;41.

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 esquistosomiasis es producida por varias especies de trematodos del género Schistosoma (S. haematobium, S. mansoni y S. japonicum). Su tratamiento durante el embarazo no es urgente y en la mayor parte de las ocasiones puede retrasarse hasta después del parto; si es necesario, por la existencia de complicaciones, el fármaco recomendado es el praziquantel, que es eficaz frente a las esquistosomiasis causadas por todas las especies de Schistosoma patógenas para el ser humano; la oxamniquina es un fármaco alternativo.

Fármaco		OXITETRACICLINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico tetraciclínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración al animal de experimentación puede tener efectos embriotóxicos y causar retraso en el desarrollo óseo.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la administración a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 119 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre. Los datos sugieren una relación entre el fármaco y las malformaciones congénitas como hernia inguinal, pero requieren ser confirmados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 26 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 1 recién nacido (3,8%) se presentó malformación congénita mayor 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. Aunque los datos son in-

suficientes, no sugieren asociación entre la exposición y las anomalías congénitas

La exposición del feto humano a las tetraciclinas se puede asociar con tinción del esmalte dental, anomalías en el desarrollo de los dientes y retraso del crecimiento óseo, pero este efecto parece ser menos intenso con el fármaco (ver tetraciclina).

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 se recomienda la utilización durante el embarazo por el riesgo de efectos adversos fetales (ver tetraciclinas).

Sin embargo, los beneficios potenciales del fármaco en ciertas condiciones pueden hacer aceptable su uso a pesar de los posibles riesgos para la madre y el feto.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

Bibliografía

- Baden E. Environmental pathology of the teeth. In: Thomas Oral Pathology. vol 1. 6th ed. Gorlin RJ, Goldman HM, eds. St Louis: CV Mosby Co. 1970;189.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;61.
- 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.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447.
- Product information. Terramycin (R). Physicians' Desk Reference. 1993;2052.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;220.

Fármaco	Oxolínico, ácido					
Grupo farmacológico	Antibiótico quinolónico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B1	2º trim B1	3º trim 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 al animal de experimentación no tiene efectos teratogénos; sin embargo las observaciones en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

Los estudios en animales prepuberales demostraron que las quinolonas pueden tener efectos adversos sobre el cartílago en desarrollo. Los animales más jóvenes parecen ser más afectados que los de mayor edad, además, la toxicidad es evidente después de periodos de exposición más breves al fármaco. La lesión cartilaginosa se manifiesta como una erosión no inflamatoria y derrame seroso que después produce degeneración cualitativa y cuantitativa del tejido cartilaginoso. El cartílago es incapaz de regeneración y la lesión puede conducir a una artrosis deformante crónica.

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.

Bibliografía

• Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447. • Saravanos K, Duff P. Quinolonas. Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales (ed esp) 1992;3:515.

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.

Sin embargo, de acuerdo con las observaciones en animales prepuberales, no se recomienda la administración de las quinolonas a la mujer durante el embarazo, por el riesgo potencial de lesión del cartílago fetal en desarrollo.

Este grupo de fármacos sólo se puede utilizar durante el embarazo cuando sea claramente necesario, no exista otro fármaco más seguro o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos fetales.

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.

Fármaco	PAROMOMICINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico aminoglucósido					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B1	2º trim B1	3º trim 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. Tras la administración oral, tiene una absorción sistémica muy escasa.

No se informó sobre si la administración al animal de experimentación o a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o bien otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

Otros antibióticos de este grupo, como la estreptomomicina y la dihidroestreptomomicina, tienen acciones

ototóxicas y la exposición fetal se asoció con sordera congénita. Este hecho no se comunicó con la utilización de la paromomicina durante el embarazo.

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 poten-

ciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Es el fármaco recomendado en el tratamiento de la giardiasis durante el embarazo. Siempre que sea posible, estando la paciente asintomática o con sintomatología leve, se aconseja retrasar el tratamiento hasta después del 1º trimestre de la gestación. En el caso de la portadora asintomática, se debe realizar el tratamiento una vez finalizado el embarazo.

Además está recomendado para el tratamiento de la amebiasis intestinal localizada o bien en el tratamiento de la teniasis durante el embarazo.

Bibliografía

- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;16.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Jokipii L, Jokipii AMM. Giardiasis and balantidiasis. En: Braude AI, ed. Medical Microbiology and Infectious Diseases. Philadelphia: WB Saunders. 1981;1075.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447.

Fármaco		PENICILINA G ACUOSA			
Grupo farmacológico		Antibiótico penicilínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim A	2º trim A	3º trim A

(*) 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 se identificó en sangre fetal y líquido amniótico. Luego de la administración en perfusión intravenosa continua a 10.000 U/hora, produjo a las 20 horas, niveles equivalentes del sangre materna, fetal y líquido amniótico.

La administración a ratas, ratones y conejos no demostró efectos teratogénicos.

No se informó de efectos teratogénicos asociados con la utilización del fármaco durante el embarazo.

Un estudio controlado incluyó 110 mujeres que recibieron tratamiento de 1 a 3 antibióticos durante el 1º trimestre de la gestación en un total de 589 semanas. El fármaco fue utilizado en 107 semanas y no hallaron aumento en la incidencia de anomalías fetales cuando lo compararon con un grupo control.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 ges-

taciones, incluyó 3.546 casos de exposición a los derivados de la penicilina durante el 1º trimestre y 7.171 en cualquier etapa de la gestación. En ambos casos no se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de fármacos.

No se informó de efectos adversos fetales no teratogénicos asociados con la utilización de la penicilina G acuosa durante el embarazo.

Recomendaciones

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.

El fármaco ha sido muy utilizado durante el embarazo y la experiencia clínica no indica que se asocie con un aumento del riesgo de efectos adversos teratogénicos y no teratogénicos sobre el feto, cuando se administra en cualquier trimestre del embarazo.

Bibliografía

- Boucher D, Delost P. Developpment post-natal des descendants issus de meres traitees par la penicilline au cours de la gestation chez la souris. C R Soc Biol (Paris) 1964;158:528.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1256-7.
- Brown DM, Harper KH, Palmer AK, et al. Effects of antibiotics upon pregnancy in the rabbit (abstracts). Toxicol Appl Pharmacol 1968;12:295.
- Delaloye JF, Rouso 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. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group, 1977:297. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447. • Ravid R, Toaff R. On the possible teratogenicity of antibiotic drugs administered during pregnancy - a prospective study. In: Drugs and Fetal Development. Klingberg M, Abramovici A, Chemki J, eds. New York: Plenum Press, 1972;505-10. • Woltz J, Zintel H. The transmission of penicillin to amniotic fluid and fetal blood in the human. Am J Obstet Gynecol 1945;30:338-40.

Fármaco	PENICILINA G BENZATÍNICA					
Sinónimos	Bencilpenicilina benzatina					
Grupo farmacológico	Antibiótico penicilínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim A	2º trim A	3º trim A	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La penicilina G benzatínica cruza la placenta humana, identificándose en sangre fetal y en líquido amniótico. Luego de la administración de 2,4 millones de U por vía intramuscular a 35 mujeres entre las semanas 38 y 39 de gestación, los niveles séricos maternos del fármaco fueron de $0,14 \pm 0,04$ (1º día), $0,14 \pm 0,07$ (2º-3º día) y $0,08 \pm 0,06$ $\mu\text{g/ml}$ (7º día). En líquido cefalorraquídeo, los niveles fueron $0,005 \pm 0,00$ (1º día), $0,005 \pm 0,00$ (2º-3º día) y $0,005 \pm 0,00$ $\mu\text{g/ml}$ (7º día). Aunque los niveles medios al 7º día fueron de $0,08$ $\mu\text{g/ml}$, sólo el 36% de los casos tuvieron un nivel superior a $0,018$ $\mu\text{g/ml}$ (nivel terapéutico frente al *Treponema pallidum*); en consecuencia, los cambios fisiológicos inducidos por el embarazo pueden comprometer la eficacia terapéutica del fármaco en la prevención de la sífilis congénita.

La administración a ratones y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénos, ni otros efectos adversos.

No se informó de efectos teratogénos asociados con la utilización durante el embarazo; no existen estu-

dios controlados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 3.546 casos de exposición a los derivados de la penicilina durante el 1º trimestre y 7.171 en cualquier etapa de la gestación. En ambos casos no se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de fármacos.

No se informó de efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la utilización de la penicilina G acuosa durante el embarazo.

Recomendaciones

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 perinatal.

El fármaco ha sido muy utilizado durante el embarazo y la experiencia clínica no indica que se asocie con un aumento del riesgo de efectos adversos teratogénos y no teratogénos sobre el feto, cuando se administra en cualquier trimestre del embarazo.

Bibliografía

• Boucher D, Delost P. Développement post-natal des descendants issus de meres traitées par la penicilline au cours de la gestation chez la souris. C R Soc Biol (Paris) 1964;158:528. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1257-8. • Brown DM, Harper KH, Palmer AK, et al. Effects of antibiotics upon pregnancy in the rabbit (abstracts). Toxicol Appl Pharmacol 1968;12:295. • Delaloye JF, Rouso 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. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:297. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447. • Nathan L, Bawdon RE, Sidawi E, et al. Penicillin levels following the administration of benzathine penicillin G in pregnancy. Obstet Gynecol 1993;82:338-42. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:270.

Fármaco	PENICILINA G CLEMISOL					
Grupo farmacológico	Antibiótico penicilínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética de la penicilina G clemisol en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta, sin embargo otros antibióticos del mismo grupo lo hacen.

La administración a ratas, ratones y conejos no demostró efectos teratogénicos.

No se informó de efectos teratogénicos asociados con la utilización de la penicilina G acuosa durante el embarazo.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 3.546 casos de exposición a los derivados de la penicilina durante el 1º trimestre y 7.171 en cualquier etapa de la gestación. En ambos casos no se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de

fármacos.

No se informó de efectos adversos fetales no teratogénicos asociados con la utilización de la penicilina G acuosa durante el embarazo.

Recomendaciones

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.

El fármaco ha sido muy utilizado durante el embarazo y la experiencia clínica no indica que se asocie con un aumento del riesgo de efectos adversos teratogénicos y no teratogénicos sobre el feto, cuando se administra en cualquier trimestre del embarazo.

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;62. • Edwards RK, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis: making an evidence-based selection. Pediatrics 2006;117:255-6. • 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. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447. • Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. Obstet Gynecol 2006;107:1120-38.

Fármaco	PENICILINA G PROCAÍNA					
Sinónimos	Bencilpenicilina procaína					
Grupo farmacológico	Antibiótico penicilínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim A	2º trim A	3º trim A	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana.

La administración a ratones y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénicos, ni otros efectos adversos.

No se informó de efectos teratogénicos asociados con la utilización durante el embarazo; no existen estu-

dios controlados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 3.546 casos de exposición a los derivados de la penicilina durante el 1º trimestre y 7.171 en cualquier etapa de la gestación. En ambos casos no se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de fármacos.

No se informó de efectos adversos fetales no tera-

tógenos asociados con la utilización de la penicilina G acuosa durante el embarazo.

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

• Boucher D, Delost P. Developpment post-natal des descendants issus de meres traitees par la penicilline au cours de la gestation chez la souris. C R Soc Biol (París) 1964;158:528. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1257-8. • Brown DM, Harper KH, Palmer AK, et al. Effects of antibiotics upon pregnancy in the rabbit (abstracts). Toxicol Appl Pharmacol 1968;12:295. • Delaloye JF, Rouso 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. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:297. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447.

Antibiótico penicilínico					
1° trim			1° trim		
2° trim			2° trim		
3° trim			3° trim		

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética de la penicilina G sódica en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta, sin embargo otros antibióticos del mismo grupo lo hacen.

La administración a ratas, ratones y conejos no demostró efectos teratogénicos.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización de la penicilina G acuosa durante el embarazo.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 3.546 casos de exposición a los derivados de la penicilina durante el 1º trimestre y 7.171 en cualquier etapa de la gestación. En ambos casos no se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de

El fármaco ha sido muy utilizado durante el embarazo y la experiencia clínica no indica que se asocie con un aumento del riesgo de efectos adversos teratógenos y no teratógenos sobre el feto, cuando se administra en cualquier trimestre del embarazo.

fármacos.

No se informó de efectos adversos fetales no teratógenos asociados con la utilización de la penicilina G acuosa durante el embarazo.

Recomendaciones

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.

El fármaco ha sido muy utilizado durante el embarazo y la experiencia clínica no indica que se asocie con un aumento del riesgo de efectos adversos teratógenos y no teratógenos sobre el feto, cuando se administra en cualquier trimestre del embarazo.

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;62. • Edwards RK, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis: making an evidence-based selection. Pediatrics 2006;117:255-6. • 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. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447. • Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. Obstet Gynecol 2006;107:1120-38.

Fármaco	PENICILINA V				
Sinónimos	Fenoximetilpenicilina				
Grupo farmacológico	Antibiótico penicilínico				
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim A	2º trim A	3º trim A

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La farmacocinética de la penicilina V se modifica durante el embarazo. La administración de 1.000.000 U por vía oral causa un pico en los niveles plasmáticos del fármaco de $5,6 \pm 3,2$ UI/ml en la mujer no embarazada, de $3,7 \pm 1,5$ UI/ml durante el 2º trimestre de la gestación y de $5,4 \pm 3,8$ UI/ml en el 3º trimestre, a los 75 ± 37 , 75 ± 53 y 70 ± 41 minutos respectivamente.

Los niveles plasmáticos descienden con más rapidez en la mujer embarazada; a las 2 horas después de la dosis, las concentraciones medias fueron de $3,6 \pm 2,2$ UI/ml, $2,1 \pm 0,5$ UI/ml y $2,4 \pm 1,4$ UI/ml respectivamente. En consecuencia, la administración de la misma dosis del fármaco se asoció con niveles plasmáticos más bajos y una vida media más corta en la mujer embarazada que en la no gestante, sugiriendo que la eliminación del fármaco es más rápida durante la gestación.

El fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratones y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

No se informó de efectos teratogénos asociados con la utilización de la penicilina durante el embarazo.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 3.546 casos de exposición a los derivados de la penicilina durante el 1º trimestre y 7.171 en cualquier etapa de la gestación. En ambos casos no se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de fármacos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 4.597 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 202 (4,4%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 195 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 46/56 malformaciones cardiovasculares, 5/7 labio leporino, 3/2 espina bífida, 17/13 polidactilia, 7/8 defectos de reducción de miembros y 8/11 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 utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

La penicilina V disminuye los niveles de estriol conjugado plasmático y la excreción urinaria de estriol por destrucción de la flora gastrointestinal e interferencia de la circulación enterohepática de los estrógenos. Los valores de estriol vuelven a la normalidad a los dos días de la interrupción del tratamiento, sin embargo los niveles de estriol libre no se modifican por el fármaco.

Recomendaciones

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.

El fármaco ha sido muy utilizado durante el embarazo y la experiencia clínica no indica que se asocie con un aumento del riesgo de efectos adversos teratogénos y no teratogénos sobre el feto, cuando se administra en cualquier trimestre del embarazo.

• Boucher D, Delost P. Developpement post-natal des descendants issus de meres traitees par la penicilline au cours de la gestation chez la souris. C R Soc Biol (Paris) 1964;158:528. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1258-9. • Brown DM, Harper KH, Palmer AK, et al. Effects of antibiotics upon pregnancy in the rabbit (abstracts). Toxicol Appl Pharmacol 1968;12:295. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;62. • Eleck E, Ivan E, Arr M, et al. Passage of penicillins from mother to foetus in humans. Int J Clin Pharmacol 1972;6:223. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heeikkilä AM, Erkkola RU. The need for adjustment of dosage regimen of penicillin V during pregnancy. Obstet Gynecol 1993;81:919-21. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group, 1977:297. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447. • Pukkinen M, Willman K. Maternal oestrogen levels during penicillin treatment. Br Med J 1971;4:48.

Fármaco	PENTAMIDINA, isetionato de				
Grupo farmacológico	Antiprotzoario				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana, en un modelo de perfusión placentaria "in vitro" cuando se logran niveles terapéuticos maternos de $2 \mu\text{g/ml}$ el paso trasplacentario es indetectable; cuando los niveles maternos aumentan hasta $14 \mu\text{g/ml}$, los niveles fetales a los 30 minutos alcanzan los $0,2 \mu\text{g/ml}$.

En ratas al término del embarazo, la concentración en el cerebro fetal a las 12 horas de la administración del fármaco es similar a la que existe a las 2 horas en suero materno, en tanto que alcanza bajas concentraciones en sangre del feto humano.

La administración a ratas a dosis equivalentes a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénos, aunque sí embriocidas cuando la administración se realizó durante la organogénesis.

La información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o bien otros efectos adversos fetales es muy escasa; no existen estudios adecuados.

El fármaco en aerosol a dosis de 300 mg/mes se utilizó en 15 mujeres durante el 2º y 3º trimestre del embarazo y no se observaron efectos adversos sobre el embarazo, feto y neonato.

Otro estudio, informó la exposición en 5 mujeres (6 recién nacidos) con infección por VIH en que se utilizó por vía inhalatoria junto a zidovudina y otros fármacos durante el embarazo; una de ellas alrededor de la semana 39, otra desde la semana 10 a la 39 y las 3 restantes durante el 2º y 3º trimestre. Se observó un feto con restricción del crecimiento intrauterino, un albinismo, una infección por citomegalovirus congénita y 3 recién nacidos normales.

Otros estudios analizaron la exposición en 5 gestantes por vía intravenosa y en 9 por vía inhalatoria sin informar efectos teratogénicos ni otros efectos fetales adversos.

La seguridad del uso del fármaco durante el emba-

razo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos. No se recomienda la utilización durante el embarazo por vía parenteral o por inhalación oral, 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.

La única indicación para el uso durante el embarazo es la profilaxis y tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii*, aunque las opiniones con contrvertidas.

En general se recomienda que la mujer que está embarazada, y posiblemente aquella que planifique comenzar un embarazo (intervalo de 8 semanas desde la fecha de la exposición), evite la exposición, aunque se estima que la exposición fetal al fármaco es muy pequeña.

El CDC indica que en aerosol es uno de los fármacos útiles en la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en individuos con infección por VIH; sin embargo, como la seguridad del fármaco no ha sido demostrada en el ser humano, advierte frente a su uso en la mujer embarazada. En contra de esta opinión, otros informes consideran que en aerosol es el fármaco de elección en la profilaxis primaria durante el embarazo, ya que su absorción sistémica es pequeña.

Por la difusión progresiva del uso clínico en aerosol, y la ausencia de datos sobre los efectos potenciales del fármaco sobre el feto o el embarazo, existe preocupación sobre los riesgos potenciales de la exposición en aerosol del personal sanitario y las visitas durante su administración. Además, los riesgos potenciales, particularmente a largo plazo y los efectos acumulativos, asociados con la exposición no son conocidos.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Monograph for Pentamidine. Section 8:40. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;510.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1260-2. • CDC. Guideline for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* for persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR. Morb Mort Week Rep 1989;38(suppl 5):1-9. • 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. • Fortunato

SJ, Bawdon RE. Determination of pentamidine transfer in the in vitro perfused human cotyledon with high-performance liquid chromatography. Am J Obstet Gynecol 1989;160:759-61. • Gates HS Jr, Barker CD. Pneumocystis carinii pneumonia in pregnancy. A case report. J Reprod Med 1993;38:483-6. • Harstad TW, Little BB, Bawdon RE, et al. Embryofetal effects of pentamidine isethionate administered to pregnant Sprague-Dawley rats. Am J Obstet Gynecol 1990;163:912-6. • Little BB, Harstad TH, Bawdon RE, et al. Pharmacokinetics of pentamidine in Sprague-Dawley rats in late pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1991;164:927-30. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447. • Nana D, Tannenbaum Y, Landesman S, et al. Pentamidine prophylaxis in pregnancy (abstract). Am J Obstet Gynecol 1992;166:398. • Sperling RS, Stratton P, et al. Treatment options for human immunodeficiency virus-infected pregnant women. Obstet Gynecol 1992;79:443-8. • Sperling RS, Stratton P, O'Sullivan MJ, et al. A survey of zidovudine use in pregnant women with human immunodeficiency virus infection. N Eng J Med 1992;326:857-61. • Stratton P, Mofenson LM, Willoughby AD. Human immunodeficiency virus infection in pregnant women under care at AIDS clinical trials centers in the United States. Obstet Gynecol 1992;79:364-8.

Fármaco		PIPEMÍDICO, ácido			
Grupo farmacológico		Antibiótico quinolónico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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.

Tampoco se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos. Sin embargo, los estudios en animales pre-puberales demostraron que las quinolonas pueden tener efectos adversos sobre el cartílago en desarrollo. Los animales más jóvenes parecen ser más afectados que los de mayor edad; además es más evidente después de periodos de exposición breves al fármaco. La lesión cartilaginosa se manifiesta como una erosión no inflamatoria y derrame seroso que después produce degeneración cualitativa y cuantitativa del tejido cartilaginoso, por lo que el cartílago es incapaz de regenerarse y la lesión puede conducir a una artrosis deformante crónica. Pero 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 tera-

togénos 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 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 administración de las quinolonas a la mujer durante el embarazo, por el riesgo potencial de lesión del cartílago fetal en desarrollo.

El fármaco sólo se puede utilizar durante el embarazo cuando sea claramente necesario, no exista otro fármaco más seguro o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre 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

• 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.

Fármaco		PIPERACILINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico penicilínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B1	2º trim B1	3º trim B1

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza rápidamente la placenta humana. En 3 pacientes (6 procedimientos) en que se realizaron transfusiones fetales intravasculares por isoimmunización Rh en fetos no hidrópicos entre 22 y 33 semanas de gestación, se administraron 4 gr por vía intravenosa (IV) antes del procedimiento; los niveles medios del fármaco en sangre materna fueron de $121 \pm 50 \mu\text{g/ml}$, en sangre fetal de $20 \pm 12 \mu\text{g/ml}$ y en líquido amniótico de $0,9 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$.

Por otra parte, cuando se administró 4 gr por vía IV antes de la realización de una cesárea, los niveles del fármaco en sangre de la vena umbilical fueron de $9,7 \mu\text{g/ml}$, con una relación feto/materna de 0,27.

A las 3 horas de la administración de 1 gr por vía intramuscular a la madre, los niveles del fármaco en sangre del cordón umbilical son de $15 \mu\text{g/ml}$ y en líquido amniótico de $0,3 \mu\text{g/ml}$.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Piperacillin sodium. Section 8:12.16. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:298. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1317-8. • Brown CEL, Christmas JT, Bawdon RE. Placental transfer of cefazolin and piperacillin in pregnancies remote from term complicated by Rh isoimmunization. Am J Obstet Gynecol 1990;163:938-43. • Delaloye JF, Rouso 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. • Heikkilä A, Erkkola R. Pharmacokinetics of piperacillin during pregnancy. J Antimicrob Chemother 1991;28:419-23. • Lockwood CJ, Costigan K, Ghidini A, et al. Double-blind; placebo-controlled trial of piperacillin prophylaxis in preterm membrane rupture. Am J Obstet Gynecol 1993;169:970-6. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001:447. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:228.

Fármaco	PIPERACILINA-TAZOBACTAM				
Grupo farmacológico	Antibiótico				
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B1	2º trim B1	3º trim B1

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es una combinación fija de piperacilina (ureidopenicilina) con tazobactam (inhibidor de las beta-lactamasas de 2º generación).

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, pero la piperacilina cruza la placenta humana.

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

No se informó de efectos teratogénos o de otros efectos adversos asociados con la utilización en la

La administración a ratas y ratones a dosis 4 veces superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

No se informó de efectos teratogénos ni de otros efectos adversos sobre el feto 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 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.

mujer embarazada; 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.

Los beneficios potenciales del fármaco en ciertas condiciones clínicas pueden hacer aceptable su uso durante el embarazo a pesar de la escasa información disponible.

Bibliografía

• Brown CEL, Christmas JT, Bawdon RE. Placental transfer of cefazolin and piperacillin in pregnancies remote from term complicated by Rh isoimmunization. Am J Obstet Gynecol 1990;163:938. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;62-3. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kuye O, Teal J, DeVries VG, et al. Safety profile of piperacillin/tazobactam in phase I and III clinical studies. J Antimicrob Chemother 1993;31(suppl A):113. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;447.

Fármaco	PIPERAZINA					
Grupo farmacológico	Antihelmíntico					
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

El fármaco se absorbe con rapidez tras la administración oral pero no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

La administración al conejo tiene efectos teratogénos pero no se observaron otros efectos adversos. Sin embargo, las observaciones en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

Se reportaron 2 casos de exposición al fármaco, uno de ellos ocurrió entre las semanas 12 y 14 y el recién nacido presentó labio leporino bilateral, fisura palatina y anoftalmía. El segundo, en el que la exposición ocurrió entre las semanas 6 y 8 de gestación, obtuvo un recién nacido que presentó pie equino varo unilateral. En ambos casos no se estableció una relación de causalidad.

Por otra parte, de 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 3 existió exposición durante el 1º trimestre de la gestación, sin que se observaran malformaciones fetales.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han mostrado un efecto teratogénico pero como los estudios clínicos en la mujer embarazada son escasos y no pueden confirmar la relación entre la exposición al fármaco y defectos congénitos, la posibilidad de riesgo fetal es muy remota pero se debe utilizar con precaución durante el embarazo.

La piperazina puede ser utilizada cuando es necesario el tratamiento de la ascariasis y oxiuriasis durante el embarazo.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1318. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;147. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Leach FN. Management of threadworm infestation during pregnancy. Arch Dis Child 1990;65:399-400. • 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; 2006:532.

Fármaco	PIRANTEL, pamoato de					
Sinónimos	Embonato de pirantel					
Grupo farmacológico	Antihelmíntico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	B1	B1	B1	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco tiene una absorción intestinal muy pequeña cuando se administra por vía oral. 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 superiores a 3.000 mg/kg y a conejos a dosis 1.000 mg/kg no tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos. Las observaciones en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se dispone de información sobre la existencia de efectos teratogénos ni otros efectos adversos sobre el feto, asociados con la utilización en la mujer

embarazada; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Los estudios en el animal de experimentación son insuficientes para establecer la inocuidad del fármaco en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo pre y postnatal.

Sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

El pirantel puede ser utilizado durante el embarazo cuando es necesario el tratamiento de la anquilostomiasis, ascariasis y oxiuriasis.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1372. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;147. • 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.

Fármaco	POLIMIXINA B, sulfato de					
Grupo farmacológico	Antibiótico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana. El fármaco no se absorbe en cantidades significativas tras su aplicación tópica.

No hay datos disponibles sobre si la administración al animal de experimentación o a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos; no existen estudios adecuados.

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 rela-

ción con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

El fármaco se puede administrar por vía tópica, sin esperar la aparición de efectos adversos.

No se recomienda la administración sistémica en la mujer embarazada, ya que ha sido reemplazada por fármacos más eficaces y con menos efectos adversos.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1324. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;68. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	PRAZIQUANTEL					
Grupo farmacológico	Antihelmíntico					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Luego de su administración por vía oral el fármaco se absorbe con rapidez; no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana.

La administración a ratas, ratones y conejos a dosis 40 veces superiores a la recomendada en el ser humano, no tiene efectos teratogénos aunque en las primeras aumentó la incidencia de abortos a dosis 3 veces superiores a la dosis terapéutica en el ser humano.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos ni 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 han demostrado riesgos

reproductivos.

Sólo debe ser utilizado durante el embarazo cuando sea necesario o los beneficios potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Si se utiliza el praziquantel 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 fármaco puede ser utilizado cuando es necesario el tratamiento de la esquistosomiasis y teniasis durante el embarazo. Sin embargo, tanto la esquistosomiasis producida por varias especies de trematodos del género *Schistosoma* (*S. haematobium*, *S. mansoni* y *S. japonicum*) o las teniasis que son helmintiasis producidas por cestodos del género *Taenia* (*T. saginata* y *T. solium*), el tratamiento durante el embarazo no es urgente y en la mayor parte de las ocasiones se puede retrasar hasta después del parto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Monograph for Praziquantel. Section 8.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;44
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1332-4.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;146.
- 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.

Fármaco	ROXITROMICINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico macrólido					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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.

No hay evidencias sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos ni

efectos adversos.

No se informó de efectos adversos teratogénos o de otro tipo asociados con la administración a la mujer embarazada; 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 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.

Sólo se debe utilizar durante el embarazo cuando sea claramente necesaria o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;65.
- 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.

Fármaco		SISOMICINA, sulfato de			
Grupo farmacológico		Antibiótico aminoglucósido			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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.

No hay evidencias sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos o efectos adversos fetales.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados. La lesión del VIII par craneal (ototoxicidad) se comunicó tras la exposición fetal a otros aminoglucósidos como estreptomina y kanamicina, aunque no con la sisomicina el riesgo potencial existe.

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.

Aunque los aminoglucósidos pueden ser peligrosos para el feto cuando se administran a la mujer embarazada, los beneficios potenciales de estos fármacos en determinadas situaciones clínicas pueden ser superiores a los posibles riesgos para el feto.

La gentamicina es el aminoglucósido de elección durante el embarazo. Los aminoglucósidos sólo deben ser utilizados durante el embarazo en situaciones clínicas que amenazan la vida o en infecciones graves por gérmenes susceptibles en que no pueden utilizarse otros fármacos más seguros o los fármacos disponibles son ineficaces.

Si se utiliza la sisomicina 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

- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		SULFADIAZINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico sulfamídico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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. En general las sulfonamidas lo hacen, alcanzando en sangre fetal niveles iguales o superiores al 50% de los observados simultáneamente en sangre materna.

No se informó que la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

No existen estudios adecuados sobre si la administración a la madre tiene efectos teratogénos pero la mayoría de los informes niegan esta posibilidad.

Un estudio retrospectivo sobre 1.369 mujeres halló un mayor número de madres expuestas a sulfonamidas durante la gestación entre los recién nacidos con anomalías congénitas cuando lo compararon con aquellos sin malformaciones.

Otro estudio retrospectivo realizado en 599 recién nacidos con paladar hendido, reportó aumento significativo de recién nacidos expuestos a este grupo de fármacos en el 1º y 2º trimestre de la gestación sólo cuando existieron otras anomalías congénitas asociadas.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 1.455 casos de exposición a sulfonamidas durante el 1º trimestre y 5.689 en cualquier etapa de la gestación. Para ambos grupos informaron de una posible asociación con malformaciones mayores o menores, pero según los autores estos datos deben ser confirmados por otros estudios. Entre las malformaciones halladas reportaron 13 obstrucciones uretrales, 12 tumores benignos, 8 persistencia del ductus arterioso, 7 hipoplasias de miembros o parte de ella, 6 hipoplasia o atrofia de las glándulas adrenales, 4 coloboma y 4

defectos varios de posición de los pies.

La administración de sulfonamidas a la mujer embarazada cerca del término del embarazo tiene el riesgo potencial de causar ictericia, anemia hemolítica y potencialmente kernicterus neonatal, aunque no se comunicó casos asociados con el fármaco.

Sin embargo, un estudio incluyó 94 recién nacidos expuestos intraútero al fármaco como profilaxis de la fiebre reumática materna durante el embarazo, no informó un aumento en la incidencia de parto pretérmino, hiperbilirrubinemia o kernicterus neonatal.

Los recién nacidos con déficit relativo de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden estar en riesgo de hemólisis cuando son tratados con sulfonamidas. Existe algún caso comunicado de hemólisis neonatal tras el tratamiento materno con sulfonamidas de acción prolongada.

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.

La información clínica disponible indica que la utilización de las sulfonamidas durante el embarazo no se asocia con un aumento de efectos adversos sobre el feto; no se recomienda su utilización en la mujer embarazada cerca del término de la gestación o cuando existe el riesgo de parto pretérmino; 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, debe ser informada de los potenciales riesgos para el feto.

Bibliografía

- Baskin CG, Law S, Wenger NK. Sulfadiazine rheumatic fever prophylaxis during pregnancy: Does it increase the risk of kernicterus in the newborn? *Cardiology* 1980;65:222.
- Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1508-11.
- Brown AK, Cevik N. Hemolysis and jaundice in the newborn following maternal treatment with sulphamethoxypyridazine. *Pediatrics* 1965;36:742.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;64.
- 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;435.
- Leading Article. Some hazards of sulphonamides. *Br Med J* 1968;1:658.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448.
- Nelson MM, Forfar JO. Association between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Br Med J* 1971;1:523-7.
- Saxen I. Associations between oral clefts and drugs taken during pregnancy. *Int J Epidemiol* 1975;4:37-44.

Fármaco	SULFAMETIZOL					
Grupo farmacológico	Antibiótico sulfamídico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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. En general las sulfonamidas lo hacen alcanzando en sangre fetal niveles iguales o superiores al 50% de los observados simultáneamente en sangre materna.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

No existen estudios adecuados sobre si la administración a la madre tiene efectos teratogénos. La mayoría de los informes indican que la administración de las sulfonamidas a la madre no se asocia con efectos teratogénos sobre el feto.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 1.455 casos de exposición a sulfonamidas durante el 1º trimestre y 5.689 en cualquier etapa de la gestación. Para ambos grupos informaron de una posible asociación con malformaciones mayores o menores, pero según los autores estos datos deben ser confirmados por otros estudios. Entre las malformaciones halladas reportaron 13 obstrucciones uretrales, 12 tumores benignos, 8 persistencia del ductus arterioso, 7 hipoplasias de miembros o parte de ella, 6 hipoplasia

o atrofia de las glándulas adrenales, 4 coloboma y 4 defectos varios de posición de los pies.

La administración a la mujer embarazada cerca del término del embarazo tiene el riesgo potencial de causar ictericia, anemia hemolítica y kernicterus neonatal, aunque no se comunicaron casos asociados con el fármaco (ver sulfadiazina).

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.

La información clínica disponible indica que la utilización de las sulfonamidas durante el embarazo no se asocia con un aumento de efectos adversos sobre el feto; no se recomienda su utilización en la mujer embarazada cerca del término de la gestación o cuando existe el riesgo de parto pretérmino.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Monograph for Sulfonamides. Section 8.22. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;472.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;296.

Fármaco	SULFAMETOXAZOL					
Grupo farmacológico	Antibiótico sulfamídico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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 huma-

na. Luego de la administración a la madre, los niveles del fármaco en sangre fetal y en líquido amniótico son 50% de los observados simultáneamente en

sangre materna.

Algunas observaciones sugieren que la administración solo o en combinación con trimetoprima, a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano pueden tener efectos teratogénos, causando aumento en la incidencia de paladar hendido.

Las observaciones clínicas en el ser humano sugieren que la administración durante el 1º trimestre del embarazo, sólo o en combinación con trimetoprima, no aumenta la incidencia de anomalías congénitas. Sólo un informe no publicado alude asociación aumentada de anomalías fetales. No existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 1.455 casos de exposición a sulfonamidas durante el 1º trimestre y 5.689 en cualquier etapa de la gestación. Para ambos grupos informaron de una posible asociación con malformaciones mayores o menores, pero según los autores estos datos deben ser confirmados por otros estudios. Entre las malformaciones halladas se reportaron 13 obstrucciones uretrales, 12 tumores benignos, 8 persistencia del ductus arterioso, 7 hipoplasias de miembros o parte de ella, 6 hipoplasia o atrofia de las glándulas adrenales, 4 coloboma y 4 defectos varios de posición de los pies.

La administración a la mujer embarazada cerca del término del embarazo tiene el riesgo potencial de

causar ictericia, anemia hemolítica y kernicterus neonatal, aunque no se comunicaron casos asociados con el fármaco (ver sulfadiazina).

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 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.

La información clínica disponible indica que la utilización de las sulfonamidas durante el embarazo no se asocia con un aumento de efectos adversos sobre el feto; no se recomienda su utilización en la mujer embarazada cerca del término de la gestación o cuando existe el riesgo de parto pretérmino. En la mayoría de sus indicaciones existen otros fármacos más seguros (ver cotrimoxazol).

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Monograph for Co-trimoxazole. Section 8:40. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;497.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1508-11.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;65.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;485-6.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448.
- Product information. Bactrim (R). Physicians' Desk Reference, 1993;1973.
- Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;254.
- Reid DWJ, Caille G, Kaufmann NR. Maternal and transplacental kinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole, separately and in combination. Can Med Assoc J 1975;112:67s.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;372.

Fármaco		SULFATIAZOL			
Grupo farmacológico		Antibiótico sulfamídico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana. En general las sulfonamidas lo hacen, alcanzando en sangre fetal niveles iguales o superiores al 50% de los observados simultáneamente en sangre

materna.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

No existen estudios adecuados que demuestren que la administración a la madre tiene efectos terató-

genos. La mayoría de los informes indicaron que la administración de las sulfonamidas a la madre no se asocia con efectos teratogénos sobre el feto.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 1.455 casos de exposición a sulfonamidas durante el 1º trimestre y 5.689 en cualquier etapa de la gestación. Para ambos grupos informaron de una posible asociación con malformaciones mayores o menores, pero según los autores estos datos deben ser confirmados por otros estudios. Entre las malformaciones halladas reportaron 13 obstrucciones uretrales, 12 tumores benignos, 8 persistencia del ductus arterioso, 7 hipoplasias de miembros o parte de ella, 6 hipoplasia o atrofia de las glándulas adrenales, 4 coloboma y 4 defectos varios de posición de los pies.

La administración a la mujer embarazada cerca del término del embarazo tiene el riesgo potencial de causar ictericia, anemia hemolítica y kernicterus neonatal, aunque no se han comunicado casos aso-

ciados con el fármaco (ver sulfadiazina).

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.

La información clínica disponible indica que la utilización de las sulfonamidas durante el embarazo no se asocia con un aumento de efectos adversos sobre el feto; no se recomienda su utilización en la mujer embarazada cerca del término de la gestación o cuando existe el riesgo de parto pretérmino.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Monograph for Sulfonamides. Section 8.22. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;472.
- Czeizel AE. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol* 2001;15:637-46.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;296.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:372.

Fármaco	SULFISOXAZOL					
Grupo farmacológico	Antibiótico sulfamídico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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. En general las sulfonamidas lo hacen, alcanzando en sangre fetal niveles iguales o superiores al 50% de los observados simultáneamente en sangre materna.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

No existen estudios adecuados que demuestren que si la administración a la madre tiene efectos teratogénos. La mayoría de los informes indicó que la administración de las sulfonamidas a la madre no se asocia con efectos teratogénos sobre el feto.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 1.455 casos de exposición a sulfonamidas durante el 1º trimestre y 5.689

en cualquier etapa de la gestación. Para ambos grupos informaron de una posible asociación con malformaciones mayores o menores, pero según los autores estos datos deben ser confirmados por otros estudios. Entre las malformaciones halladas reportaron 13 obstrucciones uretrales, 12 tumores benignos, 8 persistencia del ductus arterioso, 7 hipoplasias de miembros o parte de ella, 6 hipoplasia o atrofia de las glándulas adrenales, 4 coloboma y 4 defectos varios de posición de los pies.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 131 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 8 (6,1%) se informaron malformaciones congénitas de 6 esperadas, 2 de ellas malformaciones cardiovasculares de 1 esperada y 1 paladar hendido de 1 esperada. No reportaron otras malformaciones distribuídas en 4 categorías como espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los

datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

La administración a la mujer embarazada cerca del término del embarazo tiene el riesgo potencial de causar ictericia, anemia hemolítica y kernicterus neonatal, aunque no se han comunicado casos asociados con el fármaco (ver sulfadiazina).

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.

La información clínica disponible indica que la utilización de las sulfonamidas durante el embarazo no se asocia con un aumento de efectos adversos sobre el feto; no se recomienda su utilización en la mujer embarazada cerca del término de la gestación o cuando existe el riesgo de parto pretérmino.

- American Hospital Formulary Service. Monograph for Sulfonamides. Section 8.22. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;472.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448.

Fármaco		TEICOPLANINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448.

Recomendaciones

La seguridad del uso 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.

Fármaco		TELITROMICINA			
Grupo farmacológico		Antibiótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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.

dos.

Recomendaciones

La seguridad del uso 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

• Bingen E, Doit C, Bidet P, et al. Telithromycin susceptibility and genomic diversity of macrolide-resistant serotype III group B streptococci isolated in perinatal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:677-80. • Mensa J, García-Vázquez E, Vila J. Macrolides, ketolides and streptogramins *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:200-7. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448. • Mikamo H, Hua YX, Sato Y, et al. In vitro antibacterial activities of telithromycin, a new ketolide, against bacteria causing infections in obstetric and gynaecological patients. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:332-4.

Fármaco	TETRACICLINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
D	D	D	D	D	D	
			Uso tópico: 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.

La administración a ratas gestantes de 5 mg/día del fármaco desde el 5º al 20º día de embarazo, demostró un aumento en la incidencia de paladar hendido y de acortamiento de las extremidades. Sin embargo, otros estudios no confirmaron estos hallazgos. Puede tener efectos embriotóxicos y causar retraso en el desarrollo óseo.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la administración a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

En un estudio controlado, la administración durante el 1º trimestre de la gestación no se asoció con aumento de malformaciones congénitas mayores.

El Estudio Colaborativo Perinatal incluyó 341 exposiciones durante el 1º trimestre de la gestación y 1.336 en cualquier etapa de la gestación: los datos no sugieren relación entre el fármaco y las malformaciones congénitas mayores, aunque pudiera existir cierta relación con malformaciones menores como hipospadias (5 casos, sólo en el 1º trimestre), hernia inguinal (25 casos), además hipoplasia o reducción de las extremidades (6 casos), que requieren ser confirmados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.004 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 47 (4,7%) recién nacidos presentaron malformaciones

congénitas mayores de 43 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 12/10 malformaciones cardiovasculares, 1/2 labio leporino, 0/0,5 espina bífida, 5/3 polidactilia, 1/2 defectos de reducción de miembros y 1/2 hipospadias. Los datos no sugieren asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Por otra parte, como el fármaco forma un complejo con el calcio que se incorpora al diente durante la calcificación, su uso durante el embarazo puede asociarse con su depósito en el esmalte. Esta tinción puede manifestarse cuando la exposición ocurre después del 4º mes de gestación (edad en que se inicia el proceso de calcificación) y generalmente sólo afecta a los dientes llamados de leche o caducos; sin embargo, la exposición cerca del término puede causar la tinción de la corona de los dientes permanentes.

Además puede relacionarse a hipoplasia del esmalte dental así como inhibición del crecimiento de los huesos largos como consecuencia de la quelación del fármaco y el calcio.

No se demostró efectos adversos a largo plazo en relación a los índices de caries dental, hipoplasia del esmalte dental o desarrollo del esqueleto en niños vigilados hasta los 5-6 años de edad, cuyas madres recibieron el fármaco hasta durante 6 semanas por bacteriuria asintomática durante el embarazo.

Por otro lado, pueden causar toxicidad hepática materna, con hígado graso agudo con vómitos, dolor epigástrico, ictericia e hiperazoemia, evolucionar ha-

cia el coma y la muerte; en ocasiones asociado con pancreatitis e insuficiencia renal no oligúrica. El riesgo parece ser más alto en las gestantes con pielonefritis aguda, con enfermedad hepática o renal previa y que reciben dosis altas por vía intravenosa, aunque también se observó con la administración oral y sin enfermedad renal subyacente.

En la embarazada se informó de degeneración grasa de las células tubulares renales y de diabetes insípida nefrogénica, especialmente con la demeclociclina.

No se informó que los preparados tópicos causen efectos teratogénicos o no teratogénicos.

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 se recomienda la utilización durante el embarazo por el riesgo de efectos adversos fetales y maternos. Sin embargo, los beneficios potenciales del fármaco en ciertas condiciones pueden hacer aceptable su uso a pesar de los posibles riesgos.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

Cuando se administra por vía tópica, la seguridad del uso durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos por lo que sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Tetracyclines. Section 8:12.24. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:310.
- Baden E. Environmental pathology of the teeth. In: Thomas Oral Pathology. vol 1. 6th ed. Gorlin RJ, Goldman HM, eds. St Louis: CV Mosby Co. 1970;189.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1549-53.
- Cunha BA, Comer JB, Jonas M. The tetracyclines. En Cunha BA, ed. Symposium on Antimicrobial Therapy. Med Clin North Am 1982;66:292.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;61.
- Elder HA. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy; the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1971;111:441.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fillippi B. Antibiotics and congenital malformations: Evaluation of the teratogenicity of antibiotics. In: Advances in Teratology, vol 2. Woollam DHM, de. New York: Academic Press. 1967;237.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:297.
- Hurley LS, Tuchmann-Duplessis H. Influence de la tetracycline sur la développement pre- et post-natal du rat. C R Acad Sci (Paris) 1963;257:302.
- Kline AH, Blatter RJ, Lunin M. Transplacental effect of tetracyclines on teeth. JAMA 1964;188:178.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;260.
- Product information. Achromycin (R). Physicians' Desk Reference. 1993;1222.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:380.
- Wenk RE, Gebhardt FC, et al. Tetracycline associated fatty liver of pregnancy, including possible pregnancy risk after chronic dermatologic use of tetracycline. J Reprod Med 1981;26:135.

Fármaco	TIABENDAZOL					
Grupo farmacológico	Antihelmíntico					
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. Se absorbe con rapidez tras su administración oral.

La administración al ratón por vía oral en suspensión de aceite de oliva a 10 veces más altas que las dosis recomendadas en la ser humano, tiene efectos teratogénicos causando fisura palatina y defectos del esqueleto axial; cuando se administra en solución acuosa no se observa este hecho.

No se informó de efectos teratogénicos ni otros efectos adversos asociados con la administración a 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 el animal de experimentación han demostrado riesgos reproductivos.

Sólo debe ser utilizado 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. Es el fármaco de elección en el tratamiento de la estrongilodiasis durante el embarazo, cuando existe

un síndrome de hiperinfección y/o diarrea refractaria, y de la triquinosis.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Monograph for Thiabendazole. Section 8.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;50.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1570.
- 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.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;261.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;534.

Fármaco		TICARCILINA <i>monosódica</i>			
Grupo farmacológico		Antibiótico penicilínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	B3	B3	B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana identificándose en sangre fetal y en líquido amniótico; luego de 15-76 minutos de la administración de 1 gr por vía intravenosa a 6 gestantes, los niveles del fármaco en líquido amniótico oscilaron entre 1,0 y 3,3 µg/ml y en sangre fetal entre 12,6 y 19,2 µg/ml.

Otros estudios observaron que la administración a la madre a las dosis habituales se asoció con niveles del fármaco en sangre materna de 85,3 µg/ml y en sangre del cordón umbilical de 54,8 µg/ml; el cociente suero de cordón/materno fue de 0,64.

Por otra parte, en un modelo de perfusión de placenta humana "in vitro", la relación feto/materna fue de 0,91.

La administración a ratas y ratones a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, tiene efectos teratógenos; en el primero causó anomalías óseas esternales como esternón bipartito o asimétrico, y en la rata, anomalías costales.

No se informó de efectos teratógenos ni de otros efectos fetales adversos asociados con la utiliza-

ción de la ticarcilina en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 3.546 casos de exposición a los derivados de la penicilina durante el 1º trimestre y 7.171 en cualquier etapa de la gestación; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a este grupo de fármacos.

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 existen estudios adecuados, ni bien controlados sobre la utilización del fármaco en la mujer embarazada, pero la experiencia disponible no indica riesgo de efectos adversos sobre el feto.

Sin embargo, el fármaco sólo debe ser utilizado durante el embarazo cuando sea necesario o los beneficios potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Ticarcillin disodium. Section 8:12.16. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;301.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1581-2.
- Cho N, Nakayama T, Vehara K, et al. Laboratory and clinical evaluation of ticarcillin in the field of obstetrics and gynecology. Chemotherapy (Tokyo) 1977;25:2911-23.
- Delaloye JF, Rouso 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.
- Fortunato SJ, Bawdon RE, Swan KF, et al. Transfer of Timetin (ticarcillin and clavulanic acid) across the in vitro perfused human placenta: Comparison with other agents. Am J Obstet Gynecol 1992;167:1595.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977;297.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España):

Fármaco		TICARCILINA - CLAVULANATO			
Grupo farmacológico		Antibiótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es una combinación fija de ticarcilina con ácido clavulánico (inhibidor de las β -lactamasas). No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana, identificándose el fármaco en sangre fetal (ver ticarcilina).

El clavulanato se identificó en el líquido amniótico con niveles máximos de 0,44 $\mu\text{g/ml}$ a las 5,5 horas de su administración. En un modelo de perfusión de placenta humana "in vitro", la relación feto/materna de ticarcilina fue de 0,9/1 y de clavulanato de 1/1.

La administración del fármaco a ratones, ratas y cerdos no tiene efectos teratógenos ni otros efectos fetales adversos. Por su parte, la administración de ticarcilina a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano causó anomalías costales, y a ratones, anomalías óseas externas, como esternón bipartito o asimétrico.

No se informó de efectos teratógenos asociados con la utilización en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 3.546 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; los datos no sugieren rela-

ción entre anomalías congénitas fetales y exposición a este grupo de fármacos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 556 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 24 (4,3%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores; los datos no sugieren una asociación entre el fármaco y la incidencia total de malformaciones congénitas; únicamente se observó una incidencia mayor de la esperada de espina bífida, pero otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

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 existen estudios adecuados ni bien controlados, sobre la utilización de la ticarcilina-clavulanato en la mujer embarazada, pero la experiencia disponible no indica riesgo de efectos adversos sobre el feto.

Sin embargo, el fármaco sólo debe ser utilizado durante el embarazo cuando sea necesario o los beneficios potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for ticarcillin disodium. Section 8:12.16. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:301.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fortunato SJ, Bawdon RE, Swan KE, et al. Transfer of Timetin (ticarcillin and clavulanic acid) across the in vitro perfused human placenta: Comparison with other agents. Am J Obstet Gynecol 1992;167:1595.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:297.
- Takase Z, Shirafuji H, Uchida M. Clinical and laboratory studies on BRL25000 (clavulanic acid-amoxicillin) in the field of obstetrics and gynecology. Chemotherapy (Tokyo) 1982;30(suppl 2):579.

Fármaco	TINIDAZOL					
Grupo farmacológico	Antiprotozoario					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;143. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448.

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.

Fármaco	TOBRAMICINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico aminoglucósido					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; tras su administración tópica tiene una absorción sistémica muy pequeña.

El fármaco cruza la placenta humana, y en gestantes que fueron sometidas a interrupciones voluntarias del embarazo en el 1º o 2º trimestre, se observó cómo el fármaco se distribuye por la mayoría de los tejidos fetales, excepto cerebro y líquido cefalorraquídeo. Las concentraciones más altas se constataron en el riñón y orina fetal; no se observó el paso al líquido amniótico hasta el 2º trimestre de la gestación.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénicos, aunque si nefrotóxicos tanto en la madre como en el feto.

No se informó de efectos teratogénicos asociados con la utilización del fármaco en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 81 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 3 (3,7%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores, cifra equivalente a las anomalías esperadas; una de las cuales fue una malformación cardiovascular de 1 esperada. No se reportaron anomalías en otras 5 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o bien hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio poblacional húngaro de casos y controles evaluó la teratogenicidad de los aminoglucósidos (en administración parenteral del fármaco, gentamicina, estreptomycin, y en administración oral la neomicina), incluyendo 22.865 mujeres con fetos con malformaciones congénitas que fueron comparados con 38.151 mujeres con fetos normales. Hallaron un total de 38 casos y 42 controles expuestos al grupo de los aminoglucósidos, de los cuales 2 correspondían a la tobramicina y 4 controles, OR 0,8 (IC 95% 0,2-

3,9). No se hallaron diferencias significativas cuando se analizó la exposición durante el 2º o 3º trimestre para cualquiera de los aminoglucosidos expuestos, a pesar de que la muestra fue pequeña.

La lesión del VIII par craneal (ototoxicidad) se comunicó tras la exposición fetal a otros aminoglucósidos, como estreptomycin y kanamicina, aunque no con la tobramicina, pero el riesgo potencial existe.

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.

Sólo deben ser utilizados durante el embarazo en

situaciones clínicas que amenazan la vida, o en infecciones graves por gérmenes susceptibles, en casos 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 gentamicina es el aminoglucósido de elección durante el embarazo. Aunque los aminoglucósidos pueden ser peligrosos para el feto cuando se administran a la mujer embarazada, los beneficios potenciales en determinadas situaciones clínicas pueden ser superiores a los posibles riesgos para el feto.

- Bernard B, García-Cazares S, Ballard C, et al. Tobramycin: maternal-fetal pharmacology. *Antimicrob Agents Chemother* 1977;11:688-94.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1588-9.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 2000;32:309-13.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;67.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fernandez H, Bourget P, Delouis C. Fetal levels of tobramycin following maternal administration. *Obstet Gynecol* 1990;76:992-4.
- Mantovani A, Macri C, Stazi AV, et al. Tobramycin-induced changes in renal histology of fetal and newborn Sprague-Dawley rats. *Teratogenesis, Carcinog Mutagen* 1992;12:19.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;267.
- Welles JS, Emmerson JL, Gibson WR, et al. Preclinical toxicology studies of tobramycin. *Toxicol Appl Pharm* 1973;25:398.

Fármaco		TRIMETOPRIM			
Grupo farmacológico		Antibiótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana y los niveles del fármaco tanto en sangre fetal como en líquido amniótico son del 80% de los observados simultáneamente en sangre materna.

Algunos informes sugieren que la administración de trimetoprim a ratas, solo o en combinación con sulfametoxazol a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano (DSRH) pueden tener efectos teratógenos, causando aumento en la incidencia de paladar hendido. En conejos, a DSRH se asoció con aumento del número de muertes fetales en algunos estudios.

Las observaciones clínicas en el ser humano sugieren que la administración de trimetoprim o sulfametoxazol, solo o combinados, no aumenta la incidencia de anomalías congénitas, ni tiene otros efectos adver-

sos; no existen estudios adecuados (ver cotrimoxazol).

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 2.296 fueron expuestos durante el 1º trimestre a la combinación del fármaco con sulfametoxazol, informaron 126 (5,5%) malformaciones congénitas de 98 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 37/23 malformaciones cardiovasculares, 3/4 labio leporino, 1/1 espina bífida, 7/7 polidactilia, 3/4 defectos de reducción de miembros y 7/5 hipospadias. Sólo para las malformaciones cardiovasculares podría haber alguna relación, pero otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Los efectos de los antagonistas del ácido fólico (AAF)

cuando son expuestos durante 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, triantereno y trimetoprima, en tanto que el grupo II, aquellos fármacos que afectaban a otras enzimas en el metabolismo de los folatos, alteran la absorción o aumentan 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 (IC 95% 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 contraste la suplementación con ácido fólico no logró la reducción del riesgo para dichas malformaciones como sí ocurrió con el grupo I.

Un estudio complementario a éste fue publicado más tarde por los mismos autores, quienes analizaron específicamente la exposición al fármaco resultando un RR 4,2 (IC 95% 1,5-11,5) para las malformaciones cardiovasculares basados en 12 casos. Para el labio leporino y las malformaciones urinarias no se realizó el análisis por el bajo número de casos expuestos.

Otro estudio, utilizando la misma base de datos comparó 1.242 niños con DTN como espina bífida, anencefalia y encefalocele, con 6.660 niños con malformaciones congénitas que no recibieron suplementación con folatos. Para 5 casos reportados específicamente para el fármaco informaron un OR de 4,8 (IC 95% 1,5-16,1).

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.

En la mayoría de sus indicaciones existen otros fármacos más seguros (ver cotrimoxazol).

- American Hospital Formulary Service. Monograph for Co-trimoxazole. Section 8:40. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;497.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1632-6.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;64.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Hernandez-Diaz S, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy risk of birth defects. N Engl J Med 2001;344:934-5.
- 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.
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, et al. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. Am J Epidemiol 2001;153:961-8.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448.
- Product information. Bactrim (R). Physicians' Desk Reference. 1993;1973.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;278.
- Reid DWJ, Caille G, Kaufmann NR. Maternal and transplacental kinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole, separately and in combination. Can Med Assoc J 1975;112:67s.

Fármaco	TROLEANDOMICINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico macrólido					
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.

No se informó de efectos adversos teratogénos o de otro tipo asociados con la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1642. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	VANCOMICINA					
Grupo farmacológico	Antibiótico					
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

La administración a las dosis habituales a la mujer embarazada proporciona niveles terapéuticos en suero materno de 25-40 µg/ml.

El fármaco cruza la placenta humana y se identifica en sangre fetal, pero la información es muy escasa; en un caso los niveles en sangre de cordón a las 6 horas de finalizar la administración de 1 gr por vía intravenosa (IV) fue de 16,7 µg/ml y en otro de 13,2 µg/ml a los 150 minutos.

La administración a ratas y a conejos a dosis 1 y 1,1 veces superiores respectivamente a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal, no demostró efectos teratogénicos ni otros efectos fetales adversos.

No se informó de efectos teratogénos asociados con la utilización en la mujer embarazada, aunque puede tener efectos adversos fetales no teratogénos.

La vancomicina puede causar una reacción hipotensora caracterizada por un descenso rápido e intenso de la tensión arterial junto con rash eritematoso o

Recomendaciones

La seguridad del uso 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.

máculo-papular en cara, cuello, tórax y extremidades superiores. La reacción parece ser el resultado de la liberación de histamina, lo que tiene un efecto ionotrópico negativo y vasodilatador, relacionada con la velocidad de perfusión; si la reacción es importante puede ser necesaria la administración de antihistamínicos, corticosteroides y líquidos por vía IV. En raras ocasiones ocurre cuando el fármaco se administra en un plazo de tiempo superior a 60 minutos; si una paciente presenta esta reacción, se puede continuar con nuevas dosis sin efectos adversos siempre que el fármaco se administre muy lentamente (varias horas).

Esta reacción hipotensora se describió en una paciente con prolapso de la válvula mitral, alérgica a la penicilina, en que se realizó la profilaxis de la endocarditis bacteriana con el fármaco y estreptomicina en el momento del parto. Durante el mismo se administró 1 gr por vía IV en 3 minutos; inmediatamente después apareció un cuadro hipotensivo de unos 3 minutos de duración junto con bradicardia fetal hasta 90 lat/min que duró aproximadamente 4 minutos; 2 horas más tarde ocurrió el parto espontáneo de un recién nacido en buen estado.

Un estudio clínico controlado analizó estos efectos en los recién nacidos de madres con infecciones estafilocócicas graves tratadas con el fármaco durante el embarazo. En los recién nacidos no se identificó pérdida auditiva neurosensorial o nefrotoxicidad atribuible a la vancomicina; un recién nacido cuya madre había recibido el fármaco durante el 3º trimestre, presentó pérdida auditiva de conducción, que no pudo ser atribuida al fármaco. Como el número de observaciones es pequeño, y el fármaco sólo se administró durante el 2º y 3º trimestre de la gestación, no se puede asegurar por completo que cause nefrotoxicidad o bien ototoxicidad fetal.

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.

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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1700-2. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;68. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hill LM. Fetal distress secondary to vancomycin-induced maternal hypotension. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:74. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;449. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;281. • Reyes MP, Ostrea EM, Cabinian AE, et al. Vancomycin during pregnancy: Does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:977.

Fármaco	ABATACEPT				
Grupo farmacológico	Inmunosupresor selectivo				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana.

La administración a ratones a dosis superiores a 300 mg/kg y tanto a ratas como a conejos a dosis mayores de 200 mg/kg/día, no demostró efectos teratogénicos.

Sin embargo, la administración a ratas a dosis cada 3 días durante la gestación temprana hasta el período de lactancia no mostró ningún efecto adverso en el producto en dosis hasta 45 mg/kg. Con una dosis de 200 mg/kg, observaron alteraciones de la función inmune que consistió en aumento de hasta 9 veces de la respuesta de anticuerpo T- dependiente e inflamación de la tiroides.

El significado de estos hechos no son bien conocidos, ya que las observaciones en el animal de experimen-

tación no siempre reproducen los acontecimientos que ocurren en el ser humano.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Los estudios en 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

- Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001;344:907-16. • Criscione LG, St

Clair EW. Tumor necrosis factor-alpha antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:204-11. • Emery P. The therapeutic potential of costimulatory blockade with CTLA4lg in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;2:673-81. • Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor α Inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23. • Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:473-88.

Fármaco		ABCIXIMAB			
Grupo farmacológico		Inmunosupresor selectivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información 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.

EBibliografía

• Ibbotson T, McGavin JK, Goa KL. Abciximab. *Drugs* 2003;63:1121-64.

Fármaco		ADALIMUMAB			
Grupo farmacológico		Agente inmunosupresor selectivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a monos a dosis superiores a las utilizadas en el ser humano no reportó efectos embriotóxicos ni teratogénicos pero no se analizaron efectos carcinogénicos o sobre la reproducción.

No hay experiencia con el uso en mujeres embarazadas y no se disponen de datos clínicos sobre toxicidad neonatal ni efectos del fármaco sobre la fertilidad.

Sin embargo, teóricamente los inhibidores del factor de necrosis tumoral α podrían interferir la implantación, la ovulación, y la respuesta inmune normal en

el recién nacido; pero estos datos no fueron confirmados clínicamente.

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 el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones, y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso en el curso de la gestación especialmente durante el 1º trimestre.

Bibliografía

• Breedveld F, Rau R, Van Riel P, et al. Sustained Efficacy over 5 years with Adalimumab (Humira®) in patients with active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(Suppl.):S118. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins,

2005; 29-30. • Kempeni J. Preliminary results of early clinical trials with the fully human TNF-Alpha monoclonal antibody D2E&. Ann Rheum Dis 1999;58(Suppl.1):70-2. • Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumor necrosis factor- α antagonists. Drug Saf 2004;27:307-24. • Van de Putte L, Rau R, Burmester G. Sustained 5-year efficacy of Adalimumab (Humira®) monotherapy in DMARD-Refractory Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 2003;8(Suppl.): S314.

Fármaco	ANAKINRA					
Sinónimos	Antagonista del receptor de la interleucina 1					
Grupo farmacológico	Inmunosupresor selectivo, antiinflamatorio					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis 100 veces superiores a la recomendada en el ser humano no demostraron efectos teratogénicos ni otros efectos adversos fetales.

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

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

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:20.

Fármaco	AZATIOPRINA					
Grupo farmacológico	Inmunosupresor					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; es metabolizada "in vivo" a 6-mercaptopurina (ver mercaptopurina). Tanto el fármaco como sus metabolitos, la mercaptopurina y el ácido tioúrico, cruzan la placenta humana.

La administración a ratones y conejos a dosis similares a las utilizadas en el ser humano (5 mg/kg/día) es teratogénica, causando anomalías esqueléticas y viscerales pero no demostró serlo en ratas.

Otros autores informaron que la administración al conejo a pequeñas dosis es teratogénica produ-

ciendo reducción de los miembros, pero no en ratas ni ratones.

Durante su uso en el embarazo hay reportes que indican que el fármaco es mutagénico, observándose anomalías cromosómicas en el ser humano, pero reversibles una vez que se interrumpe el tratamiento. Se documentó el caso de un nacido con dos aberraciones cromosómicas aparentes "de novo", cuya madre recibió el fármaco asociado a prednisona antes y durante el embarazo.

Algunos autores observaron aumento en la frecuencia de anomalías cromosómicas (roturas, deleciones,

fragmentos, etc.) en los linfocitos de receptoras de trasplantes renales tratada con el fármaco y en sus hijos; las anomalías desaparecieron entre los 2-6 años de edad y no se asociaron con problemas clínicos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 7 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 1 recién nacido (14,3%) presentó malformación congénita mayor de ninguno esperado, pero el tipo de malformación no fue especificado. No observaron malformaciones en 6 categorías como ser malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, hipospadias o defectos de reducción de miembros.

Las observaciones disponibles sugieren que es un fármaco relativamente seguro durante el embarazo. Numerosos reportes documentaron su uso en mujeres con trasplantes renales, hepáticos o cardíacos y en ninguno de ellos demostró asociación con malformaciones congénitas.

Existen informes ocasionales que indican la aparición de anomalías estructurales; se reportó un caso de polidactilia preaxial habiendo recibido la madre 200 mg/día del fármaco y 20 mg/día de prednisona durante el embarazo; en otro, se asoció a un gran mielomeningocele y anomalías de las extremidades habiendo estado el padre sometido a tratamiento a largo plazo. Además se reportaron casos de atresia de la válvula pulmonar, pie equino-varo bilateral, hipospadias, parálisis cerebral asociada a hemorragia cerebral, entre otras.

Existe un aumento en la incidencia de nacidos de bajo peso para la edad de la gestación en los fetos expuestos, aunque es difícil conocer si este hecho es debido a la acción del fármaco, de otros fármacos asociados o a la enfermedad materna.

Los niveles de inmunoglobulinas en los nacidos de madres tratadas durante el embarazo son generalmente normales; sin embargo, se comunicó algún caso de inmunodepresión transitoria.

Se describió un caso clínico, en que la madre recibió 150 mg de azatioprina y 30 mg de prednisona diariamente durante todo el embarazo, informaron la existencia de linfopenia, infección por citomegalovirus, disminución de los niveles de IgG e IgM y del tamaño del timo; a las 10 semanas la mayoría de las

alteraciones habían desaparecido.

Otro informe señaló como el recuento materno de leucocitos maternos a la semana 32 de gestación está significativamente correlacionado con el recuento de leucocitos fetales en sangre del cordón al nacer.

Se informó de 2 casos de isoinmunización Rh grave tratados con éxito desde la semana 25 de gestación con plasmaféresis, prednisona y azatioprina. Ambos fetos nacieron con enfermedad hemolítica moderada y sólo se requirió una exanguinotransfusión en cada uno.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Su uso durante el 1º trimestre no parece estar asociado con aumento evidente del riesgo de malformaciones congénitas. La exposición durante el 2º y 3º trimestres puede afectar al sistema inmunitario fetal, siendo el resultado de un nacido con compromiso transitorio del sistema inmunitario y menor peso al nacer. Sin embargo, su exposición en la mujer receptora de un órgano transplantado no se debe interrumpir durante el embarazo por la propia naturaleza de la indicación que aconseja su utilización.

Por lo tanto se debe utilizar con precaución durante el embarazo ya que existen efectos sobre el feto aún no bien precisados. Los beneficios del tratamiento deben ser valorados antes de iniciar el tratamiento en pacientes en edad reproductiva. No existen estudios adecuados, ni bien controlados en la mujer embarazada.

La mujer con colitis ulcerosa debe ser informada que si desea quedar embarazada, lo intente en un periodo de remisión de la enfermedad. Si se está utilizando azatioprina puede ser mantenida durante la gestación si la indicación es clara.

Bibliografía

- Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99:443-6.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;136-9.
- Cararach V, Carmona F, et al. Pregnancy after renal transplantation: 25 years experience in Sapain. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:122-5.
- Coté CJ, Meuwissen HJ, Pickering RJ. Effects on the neonate of prednisone and azathioprine administered to the mother during pregnancy. *J Pediatr* 1974;85:324-8.
- Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:233-9.
- Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy in renal transplant recipients. *J Reprod Med* 1982;27:613-21.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;96.
- De Witte DB, Buick MK, Stephen EC, et al. Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. *J Pediatr* 1984;105:625-8.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Haugen G, Fauchald P, Sodal G, et al. Pregnancy outcome in renal allograft recipients: influence of ciclosporin A. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;39:25-9.
- Haugen G, Fauchald P, Sodal G, et al. Pregnancy outcome in renal allograft recipients in Norway. The importance of immunosuppressive drug regimen and health status before pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:541-6.
- Kirk EP. Organ transplantation and pregnancy. A Case report and review. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1629-34.
- Leb DE, Weisskopf B, Kanovitz

BS. Chromosome aberrations in the child of a kidney transplant recipient. Arch Intern Med 1971;128:441-4. • Little BB. Immunosuppressant therapy during gestation. Semin Perinatol 1997;21:143-8. • Modigliani R. Drug therapy for ulcerative colitis during pregnancy. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:854-7. • Ostensen M. Treatment with immunosuppressive and disease modifying drugs during pregnancy and lactation. Am J Reprod Immunol 1992;28:148-52. • Pirson Y, Van Lierde M, Ghysen J, et al. Retardation of fetal growth in patients receiving immunosuppressive therapy. N Engl J Med 1985;313:328. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;26. • Sarrikoski S, Seppala M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. Am J Obstet Gynecol 1973;115:1100-6. • Schmid BP. Monitoring of organ formation in rat embryos after in vitro exposure to azathioprine, mercaptopurine, methotrexate or cyclosporin A. Toxicology 1984;31:9-21. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:63. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1541. • Tallent MB, Simmons RL, Najarian JS. Birth defects in child of male recipient of kidney transplant. JAMA 1970;211:1854-5. • The Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association. Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. Br J Obstet Gynaecol 1980;87:839-45. • Ville Y, Fernandez H, Samuel D, et al. Pregnancy in liver transplant recipients: course and outcome in 19 cases. Am J Obstet Gynecol 1993;168:896-902. • Williamson RA, Karp LE. Azathioprine teratogenicity: review of the literature and case report. Obstet Gynecol 1981;58:247-50. • Zeballos J, Perez-Cerda F, Riao D, et al. Anesthetic management of liver transplantation in a pregnant patient with fulminant hepatitis. Transplant Proc 1991;23:1994-5.

Fármaco		BASILIXIMAB			
Grupo farmacológico		Inmunosupresor selectivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana.

La administración a monos a dosis 13 veces superiores a la utilizada en el ser humano durante el período de organogénesis no demostró efectos embriotóxicos ni efectos teratogénicos. Sin embargo, no se realizaron estudios de inmunotoxicidad en las crías.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el emba-

razo 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.

Sin embargo, como es un anticuerpo monoclonal inmunosupresor antagonista del receptor de la interleucina 2, considerando que los IgG son capaces de atravesar la placenta y debido a que el receptor a la interleucina 2 puede jugar un importante papel en el desarrollo del sistema inmunológico del feto, no se recomienda administrar durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre superen el posible riesgo para el feto.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva que evite el embarazo durante el tratamiento con el fármaco y al menos durante 2 meses después de finalizado éste, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Bibliografía

• Mocarquer A, Pinto V, Buckel E, et al: Simulect Multicenter Study Group of Chile Collective Name Basiliximab: efficacy and tolerability in adults and children. Transplant Proc 2003;35:2518-9. • Onrust SV, Wiseman LR. Basiliximab. Drugs 1999; 57:207-13. • Rengel M, Fernández Rodríguez A, Gómez Huertas E, et al: Immunoprophylaxis with Simulect (Basiliximab) in kidney transplantation: results from routine clinical practice at 18 kidney transplant units. Transplant Proc 2003;35:1691-3.

Fármaco		CETUXIMAB			
Grupo farmacológico		Anticuerpo monoclonal			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Como el fármaco es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 cuya diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), implicado en el control de la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la migración celular y la invasión celular metastásica.

El cetuximab se une al EGFR con una afinidad aproximadamente 5 a 10 veces superior a la de los ligandos endógenos; bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR, inhibiendo su función. Además induce la internalización de EGFR con la correspondiente disminución de los receptores disponibles en la superficie celular.

Por otra parte, dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo).

No se conoce la farmacocinética en la mujer em-

barazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero otros anticuerpos IgG1 lo hacen.

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 fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles, ni en mujeres ni en animales y como el EGFR está implicado en el desarrollo del feto, 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.

Bibliografía

- Damjanovic D, Thompson P, Findlay MP. Evidence-based update of chemotherapy options for metastatic colorectal cancer. ANZ Journal of Surgery 2004;74:781-7.
- Melodie T. Cetuximab: Adverse event profile and recommendations for toxicity management. Clinical Journal of Oncology Nursing 2005;9:322-8.
- Wagstaff AL. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer. Drugs 2004;64:109-18.

Fármaco		CICLOSPORINA			
Sinónimos		Ciclosporina A			
Grupo farmacológico		Inmunosupresor			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana y los niveles en sangre del cordón umbilical son similares a los que existen en sangre materna, mientras que en el líquido amniótico y en el tejido placentario son superiores.

Tras el nacimiento, los niveles del fármaco en la sangre del neonato descienden 50% a las 48 horas y son indetectables a la semana. Otro informe indica que en el momento del parto los niveles del fármaco en la sangre del cordón son 60% de los observados en la sangre de la madre.

La concentración plasmática puede disminuir durante

el embarazo, pero aunque se necesita un control frecuente, el estado de supresión inmunitaria del embarazo puede proteger contra los episodios de rechazo.

La administración a ratas y conejos a dosis que causan toxicidad materna no se asocia con efectos teratogénicos pero sí con efectos embriotóxicos como aumento en la mortalidad pre y post-natal, reducción del peso fetal y retraso en la osificación ósea; cuando se utilizan dosis toleradas por la madre no se observan efectos adversos sobre el feto.

Los datos en el animal de experimentación indican que es poco probable que la ciclosporina sea genotóxica. Las observaciones en el ser humano no indican un aumento de anomalías congénitas ni de enfermedad genéticas, aunque el número de observaciones realizadas es pequeño.

El uso de los inmunosupresores durante el embarazo está indicado para evitar el rechazo en las pacientes trasplantadas y en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. Se reportaron algunos casos de su uso durante el embarazo con dosis maternas entre 260 y 550 mg/día, trasplante renal mayoritariamente, pero también se comunicaron otras indicaciones como uno de trasplante cardíaco, uno de trasplante renal y segmento del páncreas en una mujer diabética, uno de trasplante hepático y uno de trasplante de médula ósea, sin que se hayan informado de efectos teratogénicos.

Se informó también un caso de una madre tratada intraútero con el fármaco cuyo recién nacido presentó hipoplasia de la pierna derecha.

La administración a la mujer embarazada se asoció con aumento en la incidencia de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), así como trombocitopenia transitoria en el neonato e inmunosupresión. El RCIU es frecuente en los nacidos de mujeres con

un trasplante renal; aunque la causa no es bien conocida, es probable que intervenga la hipertensión arterial, los cambios en la función renal o la exposición fetal a los fármacos inmunosupresores.

En un estudio de casos y controles comparando a mujeres receptoras de un trasplante renal con mala función con otro grupo similar pero con buena función renal, se observó cómo un descenso en la función del órgano trasplantado se asocia con un menor peso al nacer.

Los estudios de seguimiento de los nacidos expuestos intraútero al fármaco indican un desarrollo físico y mental normal (de 1 a 13 meses), así como ausencia de anomalías en la función hepática o renal.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Su utilización durante el 1º trimestre de la gestación no tiene una asociación firme con malformaciones congénitas, en tanto que la exposición fetal durante el 2º o 3º trimestres puede afectar transitoriamente al sistema inmunitario fetal y al crecimiento del feto; aunque este último parece estar más relacionado con la enfermedad materna, que es la indicación del tratamiento que con la exposición al fármaco.

Lo más probable es que su uso no pueda ser evitado durante el embarazo por la naturaleza de la enfermedad que indica el tratamiento.

Bibliografía

- Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, et al. Variables affecting birthweight and graft survival in 197 pregnancies in cyclosporine treated female kidney transplant recipients. *Transplantation*. 1995;59:476-9.
- Armenti VT, et al. National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): cyclosporine dosing and pregnancy outcome in female renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1996;28:2111-12.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;405-408.
- Bung P, Molitor D. Pregnancy and postpartum after kidney transplantation and cyclosporin therapy - review of the literature adding a new case. *J Perinat Med*. 1991;19:397-401.
- Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;94.
- Doria A, Di Lenardo L, Vario S, et al. Cyclosporin A in a pregnant patient affected with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 1992;12:77-8.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Flechner SM, Katz AR, Rogers AJ, et al. The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1985;5:60-3.
- Huynh LA, Min DI. Outcomes of pregnancy and the management of immunosuppressive agents to minimize fetal risk in organ transplant patient. *Ann Pharmacother* 1994;28:1355-6.
- Krayenbuhl M, Huch-A, Zimmermann R. Schwangerschaft nach Lebertransplantation. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 1994;34:34-6.
- Lamarque V, Leleu MF, et al. Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun. *Transplant Proc* 1997;29:2480.
- Lau RJ, Scott JR. Pregnancy following renal transplantation. *Clin Obstet Gynecol* 1985;28:339-50.
- Lewis GJ, Lamont CA, et al. Successful pregnancy in a renal transplant recipient taking cyclosporin A. *Br Med J* 1983;286:603.
- Little BB. Immunosuppressant therapy during gestation. *Semin Perinatol*. 1997;21:143-8.
- Lowenstein BR, Vain NW, Perrone SV, et al. Successful pregnancy and vaginal delivery after heart transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:589-90.
- Modigliani R. Drug therapy for ulcerative colitis during pregnancy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9:854-7.
- Olshan AF, Mattison DR, Zwanenburg TS. International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens. Cyclosporine A: review of genotoxicity and potential for adverse human reproductive and developmental effects. Report of a Working Group on the genotoxicity of cyclosporine A, August 18, 1993. *Mutat Res* 1994;317:163-73.
- Pujals JM, Figueras G, Puig JM, et al. Osseous malformation in baby born to woman on cyclosporine. *Lancet* 1989;1:667.
- Sims CJ, Porter KB, Knuppel RA. Successful pregnancy after a liver transplant. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:532-3.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al eds. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1546.
- Thomas AG, Burrows L, Knight R, et al. The effect of pregnancy on cyclosporine levels in renal allograft patients. *Obstet Gynecol* 1997;90:916-9.

Fármaco	DACLIZUMAB					
Sinónimos	Dacliximab					
Grupo farmacológico	Anticuerpo monoclonal					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Es un anticuerpo IgG1 anti-Tac humanizado de origen biotecnológico, que actúa como antagonista de los receptores de la interleukina 2.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana.

No se dispone de información 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 fármaco durante el embarazo

humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en mujeres ni en animales de experimentación, 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva que evite el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz, hasta 4 meses después de la última dosis

Bibliografía

• Beniaminovit A, Itescu S, Lietz K, et al. Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. N Engl J Med 2000; 342:613-9. • Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. J Heart Transplant 1990; 9:587-93. • Carswell CI, Plosker GL, Wagstaff AJ. Daclizumab: a review of its use in the management of organ transplantation. BioDrugs 2001; 15:745-73. • Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Transplantation 1998; 66:507-15. • Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, et al. Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study. J Heart Lung Transplant 1994; 13:381-92. • Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson JR. Reduction of acute renal allograft rejection by Daclizumab. Transplantation 1999; 67:110-5. • Smart FW, Naftel DC, Costanzo MR, et al. Risk factors for early, cumulative, and fatal infections after heart transplantation: a multiinstitutional study. J Heart Lung Transplant 1996; 15:329-41. • Taylor D.O, Edwards LB, Mohacsi PJ, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult heart transplant report - 2003. J Heart Lung Transplant 2003; 22:616-24. • Vincenti F, Kirkman R, Light S, et al. Interleukin-2-receptor blockade with Daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. N Engl J Med 1998; 338:161-65.

Fármaco	EFALIZUMAB					
Grupo farmacológico	Anticuerpo monoclonal humanizado					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Es un anticuerpo k, obtenido por ingeniería genética y producido por un sistema celular de ovarios de hámster chino; se une a la subunidad α del LFA-1 (antígeno 1 de la función leucocitaria) que se expresa en todos los leucocitos, con lo que reduce la expresión de la superficie celular de los CD11A. Por otra parte, inhibe la unión del LFA-1 a las moléculas

de adhesión intercelular de tipo I (ICAM-1) con lo que impide la adhesión de los leucocitos a otras células. Los efectos del LFA-1 sobre las ICAM-1 desencadenan, además, múltiples procesos, incluyendo la activación de los linfocitos T, la adhesión de estos a las células endoteliales y la migración de los leucocitos a otras zonas donde se presenta inflamación.

No se conoce la farmacocinética en la mujer em-

barazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero en general las inmunoglobulinas lo hacen.

No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

• Dedrick RL, Walickie P; Garovoy M. Anti-adhesion antibodies Efalizumab, a humanized anti-CD11a monoclonal antibody. Transplant Immunology 2002;9:181-7. • Gordon KB; Papp KA; Hamilton TK; Walickie P, et al. Efalizumab for Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2003;290:3073. • Stern RS. A Promising Step Forward in Psoriasis Therapy. JAMA 2003;290:3133-6.

Fármaco		ETANERCEPT			
Grupo farmacológico		Inmunosupresor selectivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es una proteína dimérica de fusión que consta de una parte extracelular de 75 kdaltons constituida por la porción de reconocimiento de ligandos del receptor al factor de necrosis tumoral (TNFr) y de otra parte constituida por la porción Fc de la inmunoglobulina humana IgG1. El componente Fc contiene los dominios CH2, CH3 y la región que hace de bisagra, pero no el dominio CH1 de la IgG1. El fármaco es producido por ingeniería genética en células convenientemente modificadas de ovario del Hámster chino. La proteína tiene 934 aminoácidos y un peso molecular de 150 kdaltons.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a 60 y 100 veces superiores la dosis en el ser humano no produjo

Recomendaciones

La seguridad del uso fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en mujeres ni en animales de experimentación, 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.

efectos teratogénicos ni otros efectos adversos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

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.

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso o evitarlo en el curso de la gestación.

Bibliografía

• Bathon J, Martin R, Fleischmann R, et al. A comparison of Etanercept and Methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Eng J Med 2000;343:1586-93. • Blumenauer B, Judd M, Cranney A, et al. Etanercept para el tratamiento de la artritis reumatoide. Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2006. Oxford, Update Software Ltd. • Klareskog L, van der Heijde D, de Jager J, et al. Therapeutic effect of the combination of Etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. Lancet 2004;363:675-81. • Genovese M, Bathon J, Martin R, et al. Etanercept versus methotrexate in Patients with early rheumatoid arthritis: Two-year radiographic and clinical outcomes. Arthritis Rheum 2002;46:1443-50. • Moreland L, Schiff M, Baumgartner S, et al. Etanercept therapy in Rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med.1999;130:478-86. • Weinblatt M, Kremer J, Bankhurst A, et al. A trial of Etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999;340:253-9.

Fármaco		EVEROLIMUS			
Grupo farmacológico		Inmunosupresores selectivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Es un inhibidor de la proliferación celular y por lo tanto inhibidor de la expansión clonal de las células T activadas por antígenos, a nivel de la etapa G1 del ciclo celular. El efecto no está restringido a las células T, inhibe de forma general la proliferación de las células hematopoyéticas y no hematopoyéticas estimulada por el factor de crecimiento, como por ejemplo, las células del músculo vascular liso.

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 fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en mujeres ni en animales de experimentación, 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

• Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847-58. • Gregory CR, Huang X, Pratt RE et al. Treatment with rapamycin and mycophenolac acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation* 1995;59:655-61. • Kobashigawa JA. Mycophenolate mofetil in cardiac transplantation. *Curr Opin Cardio* 1998;13:117-21. • Kobashigawa J, Miller L, Renlund et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation* 1998;66:507-15. • Varik JM, Kahan BD, Kaplan B, et al. Everolimus Phase 2 Study Group. Longitudinal Assessment of everolimus in de novo renal transplant recipients over the first post-transplant year: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and influence on cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:48-56. • Vitko S, Margreiter R, Weimar W et al. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2004;78:1532-40. • Vitko S, Tedesco H, Eris J et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant* 2004;4:626-35.

Fármaco		INFLIXIMAB			
Grupo farmacológico		Anticuerpo monoclonal quimérico contra el factor de necrosis tumoral α (TNF α)			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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.

En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo

embrionario llevado a cabo en ratón que utilizó un anticuerpo análogo que selectivamente inhibe la actividad funcional del factor de necrosis tumoral α (TNF α), no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad.

Debido a su inhibición del TNF α , la administración durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido.

Recomendaciones

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso o evitarlo en el curso de

la gestación.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva a que utilice un método anticonceptivo eficaz durante al menos 6 meses después del último tratamiento con el fármaco.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005; • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;94. • Lipsky P, van der Heijde D, St Clair E, et al. Infliximab and Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343:1594-602. • Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-Tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arth Rheum 1998;41:1552-63. • Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999;340:1398-405. • Robinson DM, Keating GM. Infliximab: In Ankylosing Spondylitis. Drugs 2005;65:1283-92. • St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002;46:1451-9. • Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to Tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. N Engl J Med 1997;337:1029-35.

Fármaco	INMUNOGLOBULINA ANTITIMOCITOS HUMANOS					
Sinónimos	Inmunoglobulina antilinfocitarias, AGL, globulina antilinfocitaria, globulina inmunitaria linfocítica					
Grupo farmacológico	Inmunosupresor selectivo					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un anticuerpo policlonal contra los linfocitos humanos producidos por purificación del suero de animales adecuadamente inmunizados.

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

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso en el curso de la gestación.

Bibliografía

• Calistri E, Tiribelli M, Battista M, et al. Epstein-Barr virus reactivation in a patient treated with anti-thymocyte globulin for severe aplastic anemia. Am J Hematol 2006;81:355-7. • Koch A, Daniel V, Dengler TJ, et al. Effectivity of a T-cell-adapted induction therapy with anti-thymocyte globulin (Sangstat). J Heart Lung Transplant 2005;24:708-13. • Matloub YH, Smith C, Bostrom B, et al. One course versus two courses of antithymocyte globulin for the treatment of severe aplastic anemia in children. J Pediatr Hematol Oncol 1997;19:110-4. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1553. • Waller EK, Langston AA, Lonia S et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-thymocyte globulin in recipients of partially HLA-matched blood hematopoietic progenitor cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2003;9:460-71.

Fármaco	INMUNOGLOBULINA HEPATITIS B					
Grupo farmacológico	Inmunoglobulina frente a la hepatitis B					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La inmunoglobulina hepatitis B (IGHB) contiene al menos un 80% de inmunoglobulina G. Se prepara a partir del plasma de individuos que contienen un título alto de anticuerpos específicos frente al virus de la hepatitis B (anti-HBs), frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y sin evidencia serológica de la existencia del HBsAg.

Luego de la administración intramuscular de la IGHB, los anti-HBs aparecen en el suero de 1 a 6 días después, con un pico entre los días 3-11, persistiendo entre 2 y 6 meses.

No se conoce información específica sobre la respuesta en la mujer embarazada, ni si cruza la placenta humana, aunque es muy probable que lo haga, ya que otras inmunoglobulinas lo hacen.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos ni otros efectos fetales adversos.

No se informó de efectos adversos sobre el feto asociados con la administración en la mujer embarazada.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación son insuficientes

Bibliografía

• American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization during pregnancy. Technical Bulletin No. 160, October 1991. • Amstey MS. Vaccination in pregnancy. Clin Obstet Gynaecol 1983;10:13-22. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;813. • Delaloye JF, Rouso 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.

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.

Se utiliza para proporcionar inmunidad pasiva frente a la infección por el virus de la hepatitis B en el tratamiento profiláctico de los individuos expuestos a él o a productos HBsAg positivos (sangre, plasma, suero).

La gestación no es una contraindicación para la administración de la IGHB. Los riesgos potenciales de la infección por el virus de la hepatitis B, justifican su administración cuando se considere necesario.

La profilaxis post-exposición está recomendada en los individuos con exposición percutánea (pinchazo con una aguja, mordisco), contacto mucoso directo (oral, oftálmico) o ingestión (accidente al pipetear) y en los nacidos de madres HBsAg positivas. También se recomienda después de un contacto sexual o íntimo con un individuo HBsAg positivo.

En las mujeres con actividades de alto riesgo, como el personal sanitario expuesto regularmente a la sangre, se recomienda la profilaxis pre-exposición.

Como la combinación de la inmunización pasiva (IGHB) con la inmunización activa (vacuna con virus inactivado de la hepatitis B) ha demostrado ser más eficaz que la inmunización pasiva sola, se recomienda su uso en las condiciones mencionadas.

Fármaco		INMUNOGLOBULINA POLIVALENTE					
Grupo farmacológico		Inmunoglobulina					
FDA			CERP (*)				
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim		
C	C	C	s/d	s/d	s/d		

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco está constituido fundamentalmente por IgG y trazas de IgA e IgM. No se dispone de información específica sobre la respuesta en la mujer embarazada; cruza la placenta humana cuando es administrada por vía intravenosa en cantidades significativas en edades gestacionales superiores a las 32 semanas, así como en función de las dosis utilizada y para otros en función de la duración del tratamiento

y del método utilizado en la elaboración de la IgG.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos.

No se informó de efectos adversos sobre el feto, asociados con la administración en la mujer embarazada.

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 desa-

rrollo peri y postnatal.

Se utiliza en los cuadros de hipogammaglobulinemia, enfermedades o desórdenes autoinmunes. Se han reportado casos de uso en la prevención de la hemorragia intracraneal en fetos con trombocitopenia autoinmune así como en abortos recurrentes causados por anticuerpos antifosfolípidos.

Bibliografía

• American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization during pregnancy. Technical Bulletin No. 160, October 1991. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;814-5. • Harris EN, Pierangeli SS. Utilization of intravenous immunoglobulin therapy to treat recurrent pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. Scand J Rheumatol 1998;107:97-102. • Lynch L, Bussel JB, McFarland JG, et al. Antenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia. Obstet Gynecol 1992;80:67-71. • Orvieto R, Achiron A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for recurrent abortions caused by antiphospholipid antibodies. Fertil Steril 1991;56:1013-20. • Sacher RA, King JC. Intravenous gamma-globulin in pregnancy: a review. Obstet Gynecol Sur 1988;44:25-34. • Sidiropoulos D, Herrmann U Jr, Morel A, et al. Transplacental passage of intravenous immunoglobulin in the last trimester of pregnancy. J Pediatr 1986;109:505-8. • Smith CIE, Hammarström SL. Intravenous immunoglobulin in pregnancy. Obstet Gynecol 1985;66(Suppl):395-40S.

Fármaco		INMUNOGLOBULINA RABIA			
Grupo farmacológico		Inmunoglobulina			
FDA		CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco se prepara a partir del suero o plasma de adultos sanos hiperinmunizados con la vacuna de la rabia.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana, aunque es bastante probable que lo haga ya que otras inmunoglobulinas lo hacen.

Se utiliza para proporcionar inmunidad pasiva después de la exposición al virus de la rabia junto con la inmunidad activa que proporciona la vacuna.

No hay datos disponibles sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o bien otros efectos adversos.

No se informó de efectos adversos sobre el feto asociado con la administración a la mujer embarazada.

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.

Dada la gravedad de la enfermedad, la gestación no es una contraindicación para la administración ya que los riesgos potenciales de la infección por el virus de la rabia justifican su administración cuando se considere necesario.

El índice de mortalidad de las personas susceptibles al contacto con el virus de la rabia se acerca al 100%. Los efectos en el feto guardan relación con el pronóstico de la madre.

Las recomendaciones actuales indican que después de la exposición o contacto, se debe evaluar la posibilidad de la rabia en el animal atacante, pero no debe diferirse la vacunación.

El lavado minucioso de la herida es probablemente beneficioso ya que disminuye la posibilidad de que aparezca la enfermedad. Junto con la vacuna se aplicará inmunoglobulina específica frente a la rabia.

Los individuos vacunados previamente no requieren la inmunoglobulina pero deben ser revacunados.

Bibliografía

• American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization during pregnancy. Technical Bulletin, No. 160, October 1991. • Amstey MS. Vaccination in pregnancy. Clin Obstet Gynaecol 1983;10:13-22. • Blanco JD, Gibbs RS. Vacunaciones en el embarazo. Clin Obstet Ginecol 1982;3:657-64. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;815. •

Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M, et al. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants. Clin Infect Dis 1995;20:818-20. • Delaloye JF, Rouso 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. • Human Rabies Prevention - United States, 1999 Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1999;48;1-21. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1738. • Varner MW, McGuinness GA, Galask RP. Rabies vaccination in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982;143:717-8.

Fármaco	INMUNOGLOBULINA Rh (D)					
Grupo farmacológico	Inmunoglobulina					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
A	A	A	A	A	A	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Es un anticuerpo pasivo para la prevención de la isoimmunización Rh.

El fármaco se obtiene del plasma de donantes altamente sensibilizados; se utiliza para suprimir la respuesta activa de formación de anticuerpos anti-D en la mujer Rh (D) negativa expuesta a sangre Rh (D) positiva, como consecuencia del nacimiento de un feto Rh (D) positivo, terminación del embarazo (aborto, ectópico), amniocentesis, otro traumatismo abdominal durante el embarazo o transfusión de sangre Rh (D) positiva.

El riesgo de una respuesta activa de formación de anticuerpos anti-Rh (D) después de la exposición de una mujer Rh (D) negativa a sangre Rh (D) positiva está directamente relacionado con el número de células Rh positivas con que el individuo Rh (D) negativo entra en contacto. Así el riesgo de una respuesta activa es aproximadamente del 3% cuando 0,1 ml de hematíes fetales Rh positivos están presentes en la sangre materna y del 65% cuando son 5 ml.

No se informó de efectos adversos sobre el feto tras la administración de inmunoglobulina anti-D a la madre durante la gestación.

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 ni del neonato.

La profilaxis durante el embarazo está indicada en todas las pacientes Rh negativas no sensibilizadas, tras aborto, gestación extrauterina o embarazo molar. Además siempre que se realice cualquier manipulación, técnica diagnóstica invasiva o proceder quirúrgico sobre el útero gestante de una paciente Rh negativa no sensibilizada (amniocentesis, biopsia corial, cerclaje, versión externa, etc.).

Se debe utilizar en las pacientes Rh negativas, Du ne-

gativas, con prueba de Coombs indirecto negativa en la semana 28 de gestación. Esta conducta se inició cuando se pudo demostrar que a pesar de una correcta inmunoprofilaxis postparto, entre un 1,5% y un 2% de las pacientes desarrollaban anticuerpos, probablemente como resultado de hemorragias fetomaternas durante el embarazo. Thorton en 1989, sugiere la conveniencia de administrar inmunoglobulina a todas las mujeres Rh negativas durante el primer embarazo, como una forma efectiva de disminuir la incidencia de nuevas sensibilizaciones. Se utiliza la vía intramuscular y se aplica habitualmente una dosis estándar de 300 µg a la semana 28 de gestación.

La administración de inmunoglobulina anti-Rh (D) con el objetivo de prevenir la isoimmunización Rh, está indicada cuando la madre tiene factor Rh (D) negativo, nacido con factor Rh (D) positivo, además de ausencia de anticuerpos anti-Rh (D) en sangre materna (test de Coombs indirecto negativo) y en sangre del recién nacido (test de Coombs directo negativo).

Se debe administrar a la madre por vía intramuscular (no intravenosa) en las primeras 72 horas después de finalizada la gestación. La administración al recién nacido no es útil.

Por otra parte, no está indicada si la madre es Rh positiva, la madre es Rh negativa y el nacido Rh negativo o si el test de Coombs indirecto en sangre materna es positivo; esta situación indica que la respuesta inmunitaria materna ha comenzado y existen anticuerpos anti-Rh (D).

La dosis eficaz, depende del volumen de eritrocitos Rh positivos fetales que hayan pasado al organismo materno. Se estima en 10 µg de inmunoglobulina anti-Rh (D) por cada ml de sangre Rh positiva. La dosis estándar después del parto (finalización de la gestación después de la semana 20) es de 250-300 µg de inmunoglobulina anti-Rh (D). Sin embargo, alrededor del 1% de las mujeres que finalizan su gestación después de la semana 20 tienen una hemorragia feto-materna masiva, situación en la que la dosis de 250 µg es insuficiente para realizar una protección eficaz.

Bibliografía

• 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. • González González A. Inmunización materna postparto. En: E. Fabre, ed: Manual de Asistencia al Parto y Puerperio Normal. INO Reproducciones: Zaragoza; 1995;657-65. • Quartier P, Floch C, Meier F, et al. Hémorragie foeto-maternelle massive et prévention de l'incompatibilité rhésus foeto-maternelle. Une faille de l'organisation actuelle de la prévention. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1993;22:517. • Thorton JP, Page C, Foote G, et al. Efficacy and long term effects of antenatal prophylaxis with anti-D immunoglobulin. BMJ 1989;298:1671. • Trolle B. Prenatal Rh-immune prophylaxis with 300 ng immune globulin anti-D in the 28 th week of pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1989;68:45.

Fármaco		INMUNOGLOBULINA TÉTANOS			
Grupo farmacológico		Inmunoglobulina			
FDA		CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco se prepara a partir del suero o plasma de adultos sanos hiperinmunizados con la vacuna frente al tétanos. Se utiliza para proporcionar inmunidad pasiva después de la exposición al Clostridium tetani junto con la inmunidad activa que proporciona la vacuna.

No se dispone de información sobre si cruza la placenta humana, aunque es bastante probable que lo haga ya que otras inmunoglobulinas lo hacen.

No hay datos disponibles sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos o bien otros efectos adversos.

No se informó de efectos adversos sobre el feto aso-

ciado con la administración a la mujer embarazada.

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.

La gestación no es una contraindicación para la administración de la inmunoglobulina frente al tétanos. Los riesgos potenciales de la infección justifican su administración cuando se considere necesario.

Bibliografía

• American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization during pregnancy. Technical Bulletin, No. 160, October 1991. • Amstey MS. Vaccination in pregnancy. Clin Obstet Gynaecol 1983;10:13-22. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;815-6. • Delaloye JF, Rouso 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.

Fármaco		INMUNOGLOBULINA VIRUS DE LA VARICELA-ZOSTER			
Grupo farmacológico		Inmunoglobulina			
FDA		CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La inmunoglobulina varicela-zoster (IGVZ) se obtiene a partir del plasma de donantes con un alto título de anticuerpos frente al virus de la varicela-zoster. Se utiliza para proporcionar una inmunidad pasiva

frente a este virus, como profilaxis tras la exposición en personas susceptibles que se consideran en alto riesgo de desarrollar complicaciones asociadas con la infección.

No se informó de efectos adversos sobre el feto

asociados con la administración en animales de experimentación.

No se dispone de información sobre si la administración de IGVZ tiene efectos adversos sobre el feto, sin embargo, la experiencia clínica con otras inmunoglobulinas sugieren que estas sustancias no tienen efectos adversos sobre el feto.

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.

La decisión de administrar IGVZ a una persona expuesta a la varicela se basa en la susceptibilidad del paciente a la infección (ausencia del antecedente de haber padecido la varicela o de vacunación por un lado, que la exposición sea probable que conduzca a la infección, y finalmente que el individuo tenga un riesgo mayor de complicaciones que la población general.

La mujer embarazada debe ser evaluada de la misma manera que otros individuos adultos. Sin embargo, como tiene un riesgo mayor de desarrollar una infección grave y complicaciones, la administración de la IGVZ debe ser fuertemente considerada en la gestante susceptible expuesta.

La administración de la IGVZ proporciona el máxi-

mo beneficio cuando se administra tan pronto como sea posible después de la exposición y antes de las 72 horas, pero puede ser efectiva si se administra hasta 96 horas después (este hecho no ha sido evaluado). No se recomienda su administración en las personas vacunadas o que previamente son seropositivas. La duración de la protección es desconocida, aunque se estima que es de alrededor de tres semanas. La dosis recomendada es 125 U/10 kg de peso corporal, hasta un máximo de 625 U, administrada por vía intramuscular.

La administración de IGVZ a la mujer embarazada susceptible no previene la viremia, la infección fetal, el síndrome de la varicela congénita o la varicela neonatal. La indicación primaria de su uso es prevenir las complicaciones en la madre, más que proteger al feto. La IGVZ puede prolongar el periodo de incubación.

Está indicada en los neonatos de las madres que han presentado síntomas y signos de varicela desde 5 días antes hasta 2 días después del parto. La IGVZ probablemente no es necesaria en los neonatos cuyas madres desarrollaron la enfermedad más de 5 días antes del nacimiento, ya que estos niños están protegidos frente a un cuadro grave por los anticuerpos maternos transmitidos a través de la placenta. No existen pruebas que los nacidos cuyas madres desarrollaron la enfermedad después de dos días del parto tengan un mayor riesgo de complicaciones graves.

Bibliografía

- Balducci J, Rodis JF, Rosengren S, Vintzileos AM, Spivey G, Vosseller C. Pregnancy outcome following first-trimester varicella infection. *Obstet Gynecol* 1992;79:5-6.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;816-7.
- Delaloye JF, Rouso 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.

Fármaco	INTERFERÓN α					
Grupo farmacológico	Citocina, inmunomodulador					
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

Se dispone de dos preparados de interferón α que presentan ligeras diferencias: interferón alfa-2a e interferón alfa-2b. Las dos proteínas recombinantes están formadas por 166 aminoácidos, con lo que superan a la proteína natural en un aminoácido, una metionina en el extremo N. Para hacer referencia a esta diferencia, se escribe “alfa” en lugar de “alpha”.

Los dos interferones naturales, alpha 2a y alpha 2b, producidos a partir de leucocitos, sólo difieren en un aminoácido situado en la posición 23 (lisina y arginina, respectivamente). Como este lugar en la proteína no participa en la unión a los receptores, no se considera importante para su efecto.

El interferón alfa-2a y alpha-2b demostró poseer muchas propiedades de las llamadas preparaciones

del interferón alfa humano natural. Ejercen su acción antivírica induciendo en las células un estado de resistencia a las infecciones víricas y modulando la rama efectora del sistema inmunitario para neutralizar los virus o eliminar las células infectadas por ellos. Aunque no se conoce aún el mecanismo exacto de la acción antitumoral de Interferón alfa-2a y alpha-2b, se describieron diversas modificaciones en células tumorales humanas tratadas con este fármaco: las células HT 29 muestran una reducción importante de ADN, de ARN y de la síntesis proteica. Se demostró que Interferón alfa-2a y alpha-2b ejercen un efecto antiproliferativo “in vitro” frente a diversos tumores humanos y que inhiben el crecimiento de algunos xenoinjertos tumorales humanos en ratones desnudos.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si cruza la placenta humana.

La administración de interferón alfa-2a al macacus rhesus a 20 a 500 veces superiores la dosis en el

humano, no tiene efectos teratogénos pero puede inducir el aborto al igual que interferón α -2b e interferón alfa-n3.

No se dispone de información si la administración de interferón alfa a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos ni efectos adversos sobre el feto; 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 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

- Alexander GJM, Brahm J, Fagan EA. Loss of HBsAg with interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. Lancet 1987;1:66.
- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Interferon alfa. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:579.
- Becker Y, ed. Antiviral drugs and interferon: the molecular basis of their activity. Boston: Martinus Nihoff, 1984:202.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:836-9.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:94.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Goldstein D, Lazzlo J. The role of interferon in cancer therapy: a current perspective. Cáncer 1988; 38:259.
- Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LI. Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus replication in patients with chronic active hepatitis. N Engl J Med 1976; 295:517.
- Johnson HM, Bazer FW, et al.: eficacia terapéutica de los interferones. Investigación y Ciencia, Julio 1994.
- Lauter VM. Update on the use of interferons in clinical practice. Clin Ter 1995;146:393-448.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:154.

Fármaco	INTERFERÓN α -2 a Y α -2 b PEGILADO					
Grupo farmacológico	Citocina, inmunomodulador					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Como los interferones alpha ya se degradan mediante proteólisis con gran rapidez en la reabsorción tubular, sólo poseen un efecto de corta duración. Por este motivo, se desarrollaron derivados que, a través del acoplamiento de las proteínas al polietilenglicol (PEG), presentan mayor estabilidad en el organismo.

Actualmente, se comercializan dos de estos interferones pegilados, el interferón alfa 2a pegilado y el interferón alfa 2b pegilado.

A pesar de la gran similitud entre ambos fármacos,

existen ciertas diferencias en la proporción del PEG, el interferón alfa 2a presenta una unión covalente con una molécula PEG 40 kDa de cadena ramificada, mientras que el interferón alfa 2b se conjuga con una molécula PEG de 12 kDa de construcción lineal. El peginterferón a -2a o interferón pegilado a -2a se forma por conjugación del interferón a -2a con bismonometoxipolietilenglicol.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si cruza la placenta humana.

La administración de interferón alfa-2a al macacus rhesus a 20 a 500 veces superiores a la dosis en el

humano, no tiene efectos teratogénos pero puede inducir el aborto al igual que interferón alfa-2b e interferón alfa-n3.

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos ni efectos adversos sobre el feto; 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 es necesaria su utilización se debe informar a la paciente de los posibles riesgos fetales.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;840.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;94.
- Keating GM, Curran MP. Peginterferón alfa2a. Drugs 2003; 63:701-30.
- Weinstock-Guttmann B, Ransohoff RM, et al. The interferons: biological effects, mechanisms of action, and use in multiple sclerosis. Ann Neurol 1999; 37:7-15.

Fármaco		INTERFERÓN β -1a			
Grupo farmacológico		Citocina, inmunomodulador			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Los interferones modulan la actividad de casi todos los componentes del sistema inmunitario; al hacerlo, refuerzan la capacidad del organismo para sofocar los ataques de la mayoría de los agentes causantes de enfermedad como parásitos, bacterias o virus.

Pueden promover o impedir la diferenciación o especialización de ciertas células; pueden inhibir la división celular, lo que explicaría en parte por qué atentan contra la proliferación de los tumores. El interferón β -1a es una proteína recombinante.

No hay datos disponibles sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre si la adminis-

tración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos sobre el feto; 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 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

- Calabresi P, Stone L, Bash C, et al. Interferon beta results in immediate reduction of contrast - enhanced MRI lesions in multiple sclerosis patients followed by weekly MRI. Neurology 1995; 45:1277-85.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;94.
- European Study Group on interferon beta 1-b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet 1998;352:1491-7.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al and the Multiple Sclerosis Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1-a for disease progression in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 1996;39:285-94.
- Wagstaff AJ, Goa KL. Recombinant interferon beta1 a: a review of its therapeutic efficacy in relapsing remitting multiple sclerosis. Bio Drugs 1998;10:471-94.
- Weinstock-Guttmann B, Ransohoff RM, et al. The interferons: biological effects, mechanisms of action, and use in multiple sclerosis. Ann Neurol 1999;37:7-15.
- Weinstock-Guttmann B, Rudick RA. Prescribing recommendations from interferon-beta in multiple sclerosis. CNS Drugs 1997; 8:102-12.

Fármaco	INTERFERÓN β -1b					
Grupo farmacológico	Citocina, inmunomodulador					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

El Interferón β -1b demostró que pose muchas propiedades de las llamadas preparaciones del interferón α humano natural. Ejerce su acción antivírica induciendo en las células un estado de resistencia a las infecciones víricas y modulando la rama efectora del sistema inmunitario para neutralizar los virus o eliminar las células infectadas por ellos.

Aunque no se conoce aún el mecanismo exacto de la acción antitumoral del fármaco, se describió diversas modificaciones en células tumorales humanas tratadas con este fármaco.

La administración al mono reshus a 40 veces la dosis recomendadas en el ser humano basado en la superficie corporal, no demostró efectos teratogénicos pero revelaron aumento de la mortalidad perinatal de las crías.

No hay datos disponibles sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si cruza la placenta humana.

Se desconoce si es inocuo para el feto cuando se administra a la mujer gestante o si puede afectar la capacidad reproductora. Se comunicaron abortos espontáneos en pacientes con esclerosis múltiple, en ensayos clínicos controlados.

En un único estudio de genotoxicidad (test de Ames) no se observó efecto mutagénico; no se realizaron estudios de carcinogénesis. Un ensayo de transformación celular "in vitro" no mostró indicios de potencial tumorigénico.

Los estudios de tolerancia local tras administración subcutánea fueron negativos; sin embargo, en estudios clínicos se observaron reacciones locales tras el empleo del fármaco.

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 es necesaria su utilización se debe informar a la paciente de los posibles riesgos fetales.

Bibliografía

• Adriaansen J, Kuhlman RR, van Holten J, et al. Intraarticular interferon-beta gene therapy ameliorates adjuvant arthritis in rats. *Hum Gene Ther* 2006;17:985-96. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;840. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;94. • Saito H, Tada S, Ebinuma H, et al. Induction therapy with twice-daily interferon-beta does not improve the therapeutic efficacy of consensus interferon monotherapy for chronic hepatitis C. *Keio J Med* 2006;55:111-7. • Shepherd J, Brodin H, Cave C, et al. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8:1-125. • van Holten J, Reedquist K, Sattonet-Roche P, et al. Treatment with recombinant interferon-beta reduces inflammation and slows cartilage destruction in the collagen-induced arthritis model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R239-49.

Fármaco	INTERFERÓN GAMMA					
Grupo farmacológico	Citocina, inmunomodulador					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacoci-

nética en la mujer durante el embarazo ni si cruza la placenta humana.

La administración al macacus rhesus a 2-100 veces superiores la dosis en el ser humano no tiene efectos teratogénos pero puede inducir abortos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o bien otros efectos adversos sobre el feto; 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 es necesaria su utilización se debe informar a la paciente de los posibles riesgos fetales.

Bibliografía

• Brandacher G, Winkler C, Schroecksnadel K, et al. Antitumoral activity of interferon-gamma involved in impaired immune function in cancer patients. *Curr Drug Metab* 2006;7:599-612. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;840-1. • Faria DT, Nickoloff BJ, Poverini PJ, et al. Chemokine and inflammatory cytokine changes during chronic wound healing. *Wound Repair Regen* 1997;5:310-22. • Gattoni A, Parlato A, Vangieri B, et al. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts). *Clin Ter* 2006;157:377-86. • Kawata N, Ichinose T, Hachiya T, et al. Long-term outcome from a study on the prevention of postoperative recurrence in patients with renal cell carcinoma: could PBL be a predictor of postoperative recurrence in patients postoperatively treated with IFN-gamma? *Hinyokika Kyo* 2006;52:603-8. • Kimura A, Ishida Y, Hayashi T, et al. Interferon-gamma plays protective roles in sodium arsenite-induced renal injury by up-regulating intrarenal multidrug resistance-associated protein 1 expression. *Am J Pathol* 2006;169:1118-28.

Fármaco		LEFLUNOMIDA			
Grupo farmacológico		Inmunomodulador, antirreumático			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
X	X	X	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El metabolito activo del fármaco, la A771726, tiene una semivida de eliminación de 2 semanas. En consecuencia los efectos adversos continúan aunque hayan concluido el tratamiento.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco o su metabolito cruzan la placenta humana pero por el bajo peso molecular, cabría esperar que lo haga.

La administración por vía oral a ratas durante la organogénesis fue teratogénica causando principalmente microftalmía o anoftalmía así como hidrocefalia. Además demostró tener efectos embriotóxicos como muerte embrionaria, descenso del peso tanto materno como fetal de los supervivientes.

Por otra parte, la administración por vía oral en conejos durante el periodo de organogénesis produce fusión displásica del esternebra embrionario.

Además no evidenció ser carcinogénico en ratas.

Una revisión del tratamiento de patologías reumáticas sugiere que está contraindicado en la gestación.

Recomendaciones

El uso del fármaco causa aumento claro de la inci-

dencia espontánea de alteraciones en el desarrollo en animales o en el humano y/o tiene efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato, por lo que el riesgo de su empleo en embarazadas claramente supera el posible beneficio.

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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva que evite el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz. El uso de dispositivos intrauterinos debe utilizarse con precaución durante el tratamiento inmunosupresor por el riesgo de infecciones.

Si la mujer desea un embarazo debe esperar al menos dos años después de interrumpir el tratamiento o si no es posible, someterse a una técnica de lavado y aguardar 6 meses hasta que las concentraciones plasmáticas del metabolito estén por debajo de los 20 ng/ml, antes de intentar el embarazo.

Para esta técnica del lavado, se administran 8 gr de colestiramina 3 veces al día o 50 gr de carbón acti-

vado 4 veces por día. Normalmente, el tratamiento continúa por 11 días, pero debe repetirse hasta que las concentraciones plasmáticas verificadas del metabolito no superen los valores citados.

Además se recomienda realizar la técnica del lavado en hombres que deseen ser padres.

Si el fármaco se administra durante el embarazo

o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento debe ser informada de los potenciales riesgos fetales y proceder además a la técnica del lavado.

El fármaco es un teratógeno potencial.

Bibliografía

• Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 2001;63:106-12. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;901-3. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;94. • Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000;160:610-9. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:66-7.

Fármaco		LEVAMISOL			
Grupo farmacológico		Antiparasitario, inmunoestimulante			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a 180 mg/kg no demostró efectos teratogénicos, sin embargo, en los últimos causó efectos embriotóxicos. Por otra parte, la administración a ratas a 160 mg/kg demostró efectos embriotóxicos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen

estudios adecuados.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos teratogénicos sobre el feto y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• Bardana EJ. Recent developments in immunomodulatory therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:423-37. • Fernández Sierra A.: Tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas. *El Peu* 2006;26:32-42. • Kazy Z, Puchó E, Czeizel E. The possible teratogenic effect of levamisole treatment during pregnancy. *ORV Hetil* 2005;146:2499-500. • Moens M, Dom J, Burke WE, et al. Levamisole in ascariasis. A multicenter controlled evaluation. *Am J Trop Med Hyg* 1978;27:897-904. • Mollineda Tocaronte O, Martínez González A, Rabaza Pérez J. Inmunomoduladores. Respuesta al tratamiento en niños desnutridos menores de 1 año de edad. *Rev Cubana Pediatr* 1999;71:191-6. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:527.

Fármaco		MICOFENOLATO DE MOFETILO			
Grupo farmacológico		Inmunosupresor			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce 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 dosis 0,02 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC), produjo malformaciones principalmente en la cabeza y los ojos. En tanto que en conejos a dosis 0,92 veces superiores la DMRHSC produjo aumento de reabsorciones fetales y malformaciones (tipo no especificados).

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Sólo se reportaron 2 casos de exposición al fármaco durante el embarazo. En uno de ellos utilizado en forma inadvertida hasta el día 100 de gestación en una mujer luego de haber sido sometida a trasplante de riñón junto a otros fármacos. En la semana 34 nació una niña de 2.250 gr, Apgar 5 y 8, al minuto y a los 5 minutos de vida respectivamente, en la cual se evidencio hipoplasia de los dedos y dedos en tonel y más cortos en el 5° dedo de cada mano. Como hallazgo casual más adelante se evidenciaron comunicación venosa anómala entre la tráquea y el esófago.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1108-9.
- Gregory CR, Huang X, Prat RE et al. Treatment with rapamycin and mycophenolacic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. Transplantation 1995;59:655-61.
- Kobashigawa JA. Mycophenolate mofetil in cardiac transplantation. Curr Opin Cardio 1998; 13:117-21.
- Kobashigawa JA, Miller L, Renlund et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Transplantation 1998;66:507-15.
- Le Ray C, Coulomb A, Elefant E, et al. Mycophenolate mofetil in pregnancy after renal transplantation: a case of major fetal malformations. Obstet Gynecol 2004;103:1091-4.
- Vitko S, Margreiter R, Weimar W et al. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. Transplantation 2004;78:1532-40.
- Pergola PE, Kancharla A, Riley DJ. Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. Transplantation 2001;71:994-7.

Fármaco	NATALIZUMAB					
Grupo farmacológico	Inmunosupresor selectivo					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un anticuerpo monoclonal humanizado específico para la integrina α -4 producido en una línea celular murina mediante tecnología de ADN recombinante. Se utiliza para la esclerosis múltiple,

Además en el primer año de vida fue hospitalizada en 3 oportunidades por neumonía por aspiración durante el trabajo de parto.

El segundo caso publicado fue el de una mujer con antecedente de trasplante renal desde hacía 2 años, quien recibió el fármaco junto a tacrolimus y prednisona. En la semana 13 se diagnosticó el embarazo y se sustituyó la azatioprina por el fármaco. En la semana 22 se objetivaron múltiples malformaciones congénitas como agenesia del cuerpo calloso, labio leporino y paladar hendido, hipertelorismo, micrognatia, atresia del conducto auditivo externo y riñón derecho ectópico. El cariotipo fue normal y la madre decidió interrumpir el embarazo.

Una nueva gestación ocurrió un año más tarde y nació un varón de 2.640 gr, con crecimiento y desarrollo normal. La misma recibió durante su embarazo azatioprina, tacrolimus y prednisona.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos teratogénicos sobre el feto y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a cobayos y monos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no

demostró efectos teratogénicos ni alteraciones en el crecimiento de las crías. Sin embargo en éstos últimos a dosis de 30 mg/kg duplicó el número de abortos en comparación con un grupo no expuesto al fármaco.

Por otra parte, la administración a monos *Cynomolgus* gestantes reveló anemia moderada, disminución del número de plaquetas, aumento del peso del bazo y reducción de los pesos del hígado y el timo. Estos cambios se asociaron a aumento de la hematopoyesis extramedular esplénica, atrofia del timo y disminución de la hematopoyesis hepática. Los recuentos de plaquetas también disminuyeron en las crías de madres tratadas con el fármaco hasta el parto; sin embargo, no se observaron signos de anemia en estas crías. Todos los cambios observados fueron a dosis superiores a la de los seres humanos y se normalizaron tras la eliminación del mismo.

Un estudio con monas reveló cambios relaciona-

dos con el Natalizumab en los fetos, consistentes en anemia moderada, disminución del número de plaquetas, aumento del peso del bazo y reducción de los pesos del hígado y el timo.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos no fatales adversos 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.

Por otra parte, un fabricante ha anunciado que de manera voluntaria está retirando la droga del mercado mundial y de los EEUU; este retiro se debe a dos efectos adversos de gravedad asociados con su uso.

Bibliografía

• Natalizumab: A 100226, anti-4alpha integrin monoclonal antibody. Drugs RD 2004;5:102-7. • Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease En Cochrane Database Syst Rev 2006. • Polman C, Uitdehaag B. New and emerging treatment options for multiple sclerosis. The Lancet Neurology 2003;2:563-6. • Stuve O, Marra CM, Bar-Or A, et al. Altered CD4+/CD8+ T-cell ratios in cerebrospinal fluid of Natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 2006;63:1383-7. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapeutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1864.

Fármaco		PALMIDROL			
Grupo farmacológico		Inmunoestimulante inespecífico			
FDA		CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 al animal de experimentación o a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embara-

zo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en mujeres ni en animales de experimentación, 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

• Ambrosini A, Zolese G, Ambrosi S, et al. Idiopathic infertility: effect of palmitoylethanolamide (a homologue of anandamide) on hyperactivated sperm cell motility and Ca2+ influx. J Androl 2005; 26:429-36. • Conti S, Costa B, Colleoni M, et al. Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat. Br J Pharmacol 2002;135:181-7. • De Petrocellis L, Bisogno T, Ligresti A, et al. Effect on cancer cell proliferation of palmitoylethanolamide, a fatty acid amide interacting with both the cannabinoid and vanilloid signalling systems. Fundam Clin Pharmacol 2002;16:297-302. • Lambert DM, Vandevoorde S, et al. The palmitoylethanolamide family: a new class of anti-inflammatory agents? Curr Med Chem 2002;9:663-74.

Fármaco		PEGFILGRASTIM			
Grupo farmacológico		Inmunomodulador, factor estimulante de colonias			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El factor humano estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) es una glucoproteína que regula la producción y liberación de neutrófilos desde la médula ósea y el fármaco es un conjugado covalente del G-CSF humano recombinante (r-metHuG-CSF) con una molécula de polietilenglicol (PEG) de 20 kd.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero se documentó su traspaso en ratas.

La administración a conejos por vía subcutánea (SC) cada 48 horas durante la gestación a dosis 4 veces superiores a la recomendada en el ser humano (50 $\mu\text{g/kg}$), tiene efectos fetales adversos. Mientras que con dosis de 50 a 1.000 $\mu\text{g/kg}$, se observó menor consumo de alimentos maternos, acompañado por un menor aumento de peso corporal materno y fetos con menor peso. Las dosis de 200 y 250 $\mu\text{g/kg}$ provocaron una mayor incidencia de abortos.

Por otra parte, una mayor pérdida de implantes posteriores debido a reabsorción precoz se observó con dosis de 200 a 1.000 $\mu\text{g/kg}$ y menor número de fetos vivos.

La administración a ratas por vía SC de hasta 1.000 $\mu\text{g/kg}$ cada 48 horas durante el periodo de organogénesis no se asoció a resultados embriotóxicos o

fetotóxicos. Sin embargo se observó una mayor incidencia (comparada con controles históricos) de costillas endeble de fetos de ratas con dosis de 1.000 $\mu\text{g/kg}$.

En tanto que la administración a ratas por vía SC a dosis de hasta 1.000 $\mu\text{g/kg}$ una vez a la semana desde el día 6 de gestación al día 18 de lactancia, no provocó efectos adversos maternos. No se observaron efectos perniciosos para el crecimiento y desarrollo de las crías ni se registraron efectos adversos al evaluar los índices de fertilidad.

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.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos fetales adversos 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

- Bertini M, Freilone R, Vitolo U, et al. P-VEBEC: a new-weekly schedule with or without rG-CSF for elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 1994;5:895-900.
- Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164-70.
- De Graaf H, Willemse PH, Bong SB, et al. Dose intensity of standard adjuvant CMF with granulocyte colony-stimulating factor for premenopausal patients with node-positive breast cancer. *Oncol* 1996;53:289-94.
- Green MD, Koelbl H, Baselga J. A randomized, double-blind, phase 3 study evaluating fixed-dose, once-per-cycle pegylated filgrastim (SD/01) vs. daily filgrastim to support chemotherapy for breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:23a.
- Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:727-31.
- Kwak LW, Halpern J, Olshen RA, et al. Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis. *J Clin Oncol* 1990;8:963-77.
- Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practical guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18:3558-85.

Fármaco		RITUXIMAB			
Grupo farmacológico		Anticuerpo monoclonal			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta, aunque lo hace en el animal de experimentación.

La administración a monas cynomolgus a dosis de 15; 37,5 o 75 mg/kg/día administrado durante los días 20, 21 y 22 post-coitum respectivamente; luego en forma semanal a 20, 50 o 100 mg/kg/semana no demostró efectos teratogénicos o efectos fetales adversos.

No se dispone de suficiente información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos no teratogénicos; no existen estudios adecuados.

La administración de 4 ciclos del fármaco junto a doxorubicina, vincristina y prednisolona a una gestante con diagnóstico de linfoma, en la semana 21 de gestación hasta el momento del parto a la semana

35, no produjo efectos adversos ni en el recién nacido o en la madre.

Sin embargo, como se sabe que la IgG atraviesa la barrera placentaria, puede provocar en el feto depleción de células B.

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 debe utilizarse cuando los beneficios potencian los justifican los posibles riesgos para el feto.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva que evite el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz hasta al menos 12 meses de finalizado el tratamiento.

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006; • Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. J Clin Oncol 2001;19:3439. • Kosits C, Callaghan M. Rituximab: a new monoclonal antibody therapy for non-Hodgkin's lymphoma. Oncol Nurs Forum 2000;27(1):51-9. • Kunkel L, Wong A, Maneatis T, et al. Optimizing the use of Rituximab for treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a benefit-risk update. Semin Oncol 2000;6(Suppl 12):53-61. • Grillo-López AJ, White CA, Varns C, et al. Overview of the clinical development of Rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. Semin Oncol 1999;5(Suppl 14):66-73. • Maloney DG. Preclinical and phase I and II trials of Rituximab. Semin Oncol 1999;5(Suppl 14):74-8. • Onrust SV, Lamb HM, Balfour JA. Rituximab. Drugs 1999;58:79-88. • Schilder R. Rituximab immunotherapy. Cancer Biother Radiopharm 1999;14:237-40. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:721. • Treon SP, Anderson KC. The use of Rituximab in the treatment of malignant and nonmalignant plasma cell disorders. Semin Oncol 2000;6(Suppl 12):79-85. • Wilson WH. Chemotherapy sensitization by Rituximab: experimental and clinical evidence. Semin Oncol 2000;6(Suppl 12):30-6. • Wood A.M. Rituximab: an innovative therapy for non-Hodgkin's lymphoma. Am J Health Syst Pharm 2001; 58:215-9. • White CA. Rituximab immunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Biother Radiopharm 1999; 4:241-50.

Fármaco		SIROLIMUS			
Grupo farmacológico		Inmunosupresor selectivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco actúa inhibiendo la activación de los linfocitos T y B inducida por diversos estímulos, como

consecuencia de un bloqueo de la transducción de las señales intracelulares tanto dependientes como independientes del calcio.

Es una lactona macrocíclica aislada del *Streptomyces hygroscopicus*, la cual fue desarrollada como agente inmunosupresor para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos de bajo a moderado riesgo inmunológico, que reciben un trasplante renal.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas demostró efectos embriotóxicos y fetotóxicos con aumento en la mortalidad, reducción de peso y retraso en la osificación esquelética en las crías.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

• Chang GJ, Mahanty HD, Quan D, et al. Experience with the use of sirolimus in liver transplantation-use in patients for whom calcineurin inhibitors are contraindicated. *Liver Transpl* 2000;6:734-40. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;94. • Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* 2000;356:194-202. • Kahan BD, Julian BA, Pescovitz MD, et al. Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in Caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: a phase II trial. *Rapamune Study Group. Transplantation* 1999;68:1526-32. • Kahan BD, Kaplan B, Lorber MI, et al. RAD in de novo renal transplantation: comparison of three doses on the incidence and severity of acute rejection. *Transplantation* 2001;71:1400-6. • Kovarik JM, Kahan BD, Kaplan B, et al. Everolimus Phase 2 Study Group. Longitudinal assessment of everolimus in de novo renal transplant recipients over the first post-transplant year: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and influence on cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:48-56. • Kreis H, Cisterne JM, Land W, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000;69:1252-60. • MacDonald AS. The RAPAMUNE Global Study Group. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 2001;71:271-80. • Machado PG, García C, Felipe CR, et al. A single-center open label randomized trial of the safety and efficacy of the use of sirolimus versus azathioprine in one-haplotype living related kidney transplant recipients-preliminary results. *Transplant Proc* 2001;33:1074-5. • Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, et al. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 2001;71:1282-7.

Fármaco	TACROLIMUS					
Grupo farmacológico	Inmunosupresor					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un inhibidor de la calcineurina; interfieren la cadena de reacciones bioquímicas, altamente dependiente del ión calcio (Ca^{++}), que llevan a la síntesis de interleucina 2 como respuesta al estímulo en el receptor TCR.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la barrera placentaria.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

Aunque no se realizaron estudios adecuados en el embarazo, el uso durante en estas condiciones fue asociado a hiperkalemia y disfunción renal en el

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva que evite el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz y si desea un embarazo evitarlo al menos las siguientes 12 semanas una vez que finalizó el mismo.

neonato.

Se desconoce la administración tópica puede tener alguna acción adversa durante el embarazo, por lo que se recomienda utilizarlo sólo si es indispensable.

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

res a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• De Bonis M, Reynolds L, et al. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart transplantation. Eur J Cardiothorac Surg 2001;19:690-5. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;94. • Horning NR, Lynch JP, Sundaresan SR, et al. Tacrolimus therapy for persistent or recurrent acute rejection after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1998;17:761-7. • Sarahrudi K, Estenne M, Corris P, et al. International experience with conversion from cyclosporine to tacrolimus for acute and chronic lung allograft rejection. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:1126-32. • Tsamandas AC, Pham SM, Seaberg EC, et al. Adult heart transplantation under tacrolimus (FK506) immunosuppression: histopathologic observations and comparison to a cyclosporine-based regimen with lympholytic (ATG) induction. J Heart Lung Transplant 1997;16:723-34. • Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, et al. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. Transplantation 2001;71:1282-7.

Fármaco		TASONERMINA			
Grupo farmacológico		Inmunomodulador			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La tasonermina es el Factor de Necrosis Tumoral I-a humano (TNF α -Ia) obtenido por recombinación genética en el E. coli, con una actividad de 3,0-6,0 x 107 UI. La actividad antitumoral "in vivo" se basa, probablemente, en efectos directos e indirectos.

Los efectos directos consisten en la inhibición directa de la proliferación de las células tumorales y adicionalmente, afectando a la morfología y reduciendo la proliferación de células endoteliales, modificando la expresión de proteínas secretoras y específicas de la superficie celular.

Modula las respuestas inmunitarias induciendo la producción de citoquinas así como de mediadores de bajo peso molecular (prostaglandinas, factor de activación plaquetaria). Diversas manifestaciones sugieren que estas actividades inmunomoduladoras

revisten importancia para los efectos antitumorales.

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

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

• Hoekstra HJ, Naujocks T, Schraffordt Koops H, et al. Continuous leakage monitoring during hyperthermic isolated regional perfusion of the lower limb: techniques and results. Reg Cancer Treat 1992; 4:301-4. • Klaase JM, Kroon BB, Van Geel AN, et al. Systemic leakage during isolated limb perfusion for melanoma. Br J Surg 1993;80:1124-6. • Sprenger HJ, Markwardt J, Schlag PM. Quantitative Leckkontrolle mit Radionukliden bei der isolierten Extremitätenperfusion. Nuklearmedizin 1994;33:248-53.

Fármaco		TIMOESTIMULINA			
Grupo farmacológico		Inmunoestimulante inespecífico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un complejo hormonal de origen tímico con acciones inmunomoduladoras e inmunorrestauradoras de la respuesta inmune mediada por células. Aumenta la producción de interleucina 2 (IL-2) y promueve la liberación de factores de estimulación de colonias de células hematopoyéticas (CSF).

Es un factor polipeptídico inmunoestimulante extraído del timo de ternera; está bien caracterizado, tanto fisicoquímica como biológicamente, se purifica y prepara empleando un método de extracción original. Su actividad se valora mediante ensayos biológicos normalizados. Se expresa en unidades roseta (UR) de las que hay 80 por miligramo como mínimo.

Las hormonas tímicas son un grupo de péptidos sintetizados por células epiteliales del timo, que actúan sobre los procesos de proliferación, maduración y activación de las células T.

El timo desempeña un importante papel en la inmunidad celular; este órgano induce la diferenciación y maduración de linfocitos T, a partir de células precursoras o por medio de factores humorales, de los propios linfocitos y de la creación en su seno de un microambiente apropiado. La diferenciación y la maduración de las células T por la timoestimulina están relacionadas con el incremento en la producción de

interferón gamma e (IL-2).

En diferentes ensayos inmunológicos y mediante observaciones clínicas, la timoestimulina se manifestó como normalizadora de la actividad de los linfocitos T e inductora de la diferenciación y maduración de las células precursoras (timocitos) a células inmunocompetentes (linfocitos T). Además, restaura la inmunidad celular y normaliza el déficit funcional y numérico de estos linfocitos.

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

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

- Bardana EJ. Recent developments in immunomodulatory therapy. J Allergy Clin Immunol 1985; 75:423-37.
- Canovas F, González Alonso A, Aguirre E. La timoestimulina como tratamiento adyuvante a la quimioterapia antineoplásica. Experiencia en pacientes con mieloma y linfoma. Rev Clin Esp 1988; 183:340-3.
- Cahn P, Perez H, Casiroo A, et al. Uso de timoestimulina en inmunodeficiencia asociada a HIV. Medicina (B Aires) 1988;48:555-6.

Fármaco	VACUNAS ORALES					
Grupo farmacológico	Antígenos de origen bacteriano con acción inmunoestimulante					
FDA			CERP (*)			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecua-

dos.

Recomendaciones

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso o evitarlo en el curso de la gestación, especialmente en el 1º trimestre.

Bibliografía

- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		ACETILCISTEÍNA			
Grupo farmacológico		N-acetil-L-cisteína, acetilcisteína sódica			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Un estudio de 3 gestantes con productos viables que recibieron el fármaco por intoxicación con paracetamol, constataron que la concentración media en sangre del cordón umbilical fue de 9,4 µg/ml (8,6-10,9) y la concentración materna 4 horas después de la dosis, de 7,2 a 11,8 µg/ml.

El fármaco cruza la placenta humana por su bajo peso molecular.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano tanto por vía oral como inhalatoria durante el período de organogénesis, no tiene efectos teratogénos ni embriotóxicos.

No han informado tres reportes de casos clínicos relacionados a intoxicación por paracetamol, a edades gestacionales de 15, 32 y 36 semanas respectivamente, que la administración por vía intravenosa (IV) a la mujer embarazada tenga efectos teratogénos u otros efectos adversos sobre el feto humano, salvo un caso de hiperbilirrubinemia a causa de la prematuridad.

El "Rocky Mountain Poison and Drug Center", analizó 60 gestantes que acudieron por sobredosis de paracetamol, de ellas 24 fueron tratadas con el fármaco por vía IV (4 de ellas en el 1º trimestre), registraron 14 nacidos vivos (2 prematuros), 3 abortos espontáneos, 5 interrupciones voluntarias del

embarazo (IVE), 1 muerte intrauterina y 1 muerte materna. En una se observó deformidad a nivel de los miembros inferiores.

Otro estudio del Servicio de Información de Teratología de Inglaterra reportó el seguimiento de 300 casos de sobredosis con paracetamol, un total de 33 mujeres fueron tratadas con el fármaco por vía IV y de ellos 24 resultaron niños sanos, 3 abortos espontáneos, 5 IVE y 1 niño nació con hipospadias. Este estudio concluyó que no había relación entre los defectos congénitos y la exposición al paracetamol o a su antídoto.

No se disponen de estudios que hagan referencia al uso del fármaco como mucolítico.

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.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Acetylcysteine. Section 48:24. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;1680-2.
- Bayer AJ, Traylor TR, Semmer JR. Acetaminophen overdose in the third trimester of pregnancy. JAMA 1982;247:3114-5.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;16-18.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;155.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Horowitz RS, Dart RC, Jarvie DR, et al. Placental transfer of N-acetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity. J Toxicol Clin Toxicol 1997;35:447-51.
- Ludmir J, Main DM, et al. Maternal acetaminophen overdose at 15 weeks of gestation. Obstet Gynecol 1986;67:750-1.
- McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN. Paracetamol overdose in pregnancy analysis of the outcomes of 300 cases referred to the Teratology Information Service. Reprod Toxicol 1997;11:85-94.
- Riggs BS, Bronstein AC, Kulig K, et al. Acute acetaminophen overdose during pregnancy. Obstet Gynecol 1989;74:247-53.
- Rosevear SK, Hope PL. Favourable neonatal outcome following maternal paracetamol overdose and severe fetal distress. Case report. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:491-3.

Fármaco	AMBROXOL, hidrocloreuro de					
Grupo farmacológico	Mucolítico, metabolito VIII de la bromhexina					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. Pero ante los efectos observados sobre la maduración pulmonar del feto, cabe esperar que lo haga.

No se dispone de información si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o bien otros efectos adversos fetales.

En cultivos celulares estimula la síntesis de sustancia tensioactiva pulmonar y en ovejas causó aumento en el cociente lecitina/esfingomielina en el líquido traqueal, así como en conejos produjo cambios en la curva presión/volumen pulmonar sugierentes de maduración.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratogénos; no existen estudios adecuados.

La administración a la madre induce la maduración pulmonar del feto humano con una eficacia similar a la de los corticoides.

Un ensayo clínico doble ciego, comparó la betametasona y el ambroxol, indicó que su eficacia en la prevención de la enfermedad de membrana hialina (EMH) es similar. La incidencia del EMH en el grupo tratado con betametasona fue del 2,2% y en el tratado con ambroxol del 2,9%.

Otras observaciones confirmaron estos hallazgos y resaltaron el hecho de la menor incidencia de efectos adversos con el fármaco.

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.

Una de las estrategias en la prevención de la EMH es la inducción farmacológica de la maduración del pulmón fetal intraútero; en tal sentido, reduce significativamente la incidencia del EMH en comparación con el placebo y de una forma similar a la de la betametasona.

Bibliografía

- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;155.
- Di Renzo GC, Anceschi MM, Cosmi EV. Lung surfactant enhancement in utero. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1989;32:1-11.
- Egberts J, Fontijne P, Wamsteker K. Indication of increase of the lecithin/sphingomyelin (L/S) ratio in lung fluid of lambs maternally treated with metabolite VIII of Bisolvon. Biol Neonate 1976;29:315-22.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heytmanek G, Salzer H, Vityska-Binstorfer E, et al. Ambroxol versus Betamethason zur Förderung der antepartalen Lungenreife bei pathologischen Schwangerschaften. Wien Klin Wochenschr 1990;102:443-8.
- Kimya Y, Kucukkomurcu S, et al. Antenatal ambroxol usage in the prevention of infant respiratory distress syndrome. Beneficial and adverse effects. Clin Exp Obstet Gynecol. 1995;22:204-11.
- Van Petten GR, Mears GJ, Taylor PJ. The effects of NA872 on pulmonary maturation in the fetal lamb and rabbit. Am J Obstet Gynecol 1978;130:35-40.
- Wolff F, Ponnath H, Wiest W. Induction of fetal lung maturation using ambroxol and betamethasone. Results of an open multicenter study. Geburtshilfe Frauenheilkd 1987;47:19-25.
- Zsolnai B, Gyevai A, Weidinger H. Induction of osmiophilic lamellar bodies by corticosteroids, Fenoterol and Ambroxol in lung tissue cultures from human fetuses. Z Geburtshilfe Perinatol 1983;187:100-3.

Fármaco	AMINOFILINA					
Sinónimos	Teofilamina, teofilina etilendiamina					
Grupo farmacológico	Broncodilatador, sal soluble de la teofilina					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer emba-

razada, cruza la placenta humana alcanzando en sangre fetal niveles similares a los observados en sangre materna, dentro del rango terapéutico.

No se dispone de información si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

No se informó que la exposición fetal a los derivados de la xantina, entre los que se encuentra el fármaco, se asocie con defectos congénitos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones incluyó datos sobre 193 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a este grupo de fármacos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 36 fueron expuestos durante el 1º trimestre resultado 1 (2,8%) nacido con una malformación congénita, polidactilia de 2 esperados.

La administración de los derivados de la xantina en un momento próximo al parto se asoció con taquicardia e inquietud en el neonato. De igual manera la apnea se asoció con un síndrome de abstinencia a la teofilina en el neonato.

La administración intravenosa del fármaco tiene un efecto tocolítico leve, reduciendo la intensidad, pero no la frecuencia de las contracciones uterinas inducidas por la oxitocina en los primeros 15 minutos tras su administración, por lo tanto aunque los derivados de la xantina pueden inhibir las contracciones uterinas no parece que prolonguen la duración del parto. El autor concluye que el fármaco es mal agente útero-inhibidor.

Un estudio en pacientes con amenaza de parto prematuro, comparó un grupo de 18 gestantes utilizando 250 mg por vía intramuscular cada 12 horas hasta un máximo de 3 días, con otras 16 gestantes que utilizaron betametazona 4 mg por vía intramuscular

cada 8 horas por 2 días. Fueron excluidas del grupo aminofilina aquellas pacientes que recibieron corticoides por otros motivos (diabetes, hipertensión o rotura prematura de membranas). Ambos grupos se compararon en la edad gestacional (32,5 semanas vs 32,1 semanas), Apgar (7,6 vs 7,7), peso fetal (1.720 gr vs 1.690gr), horas entre el tratamiento y el desenlace del parto (73 vs 68). El síndrome de dificultad respiratoria ocurrió en 2 de los 18 recién nacidos del grupo de casos (11%) comparado con ninguno de 16 del grupo control, sin significación estadística. Por otra parte, hallaron diferencias significativas ($p = 0,01$) cuando analizaron la incidencia de infección neonatal, 8 de 16 (50%) en el grupo de betametazona y ninguno de 18 en el grupo de aminofilina.

El mecanismo propuesto por el que induce la maduración del pulmón fetal es el mismo que el observado con la betametazona; aumento del AMPc tisular por inhibición de la fosfodiesterasa del AMPc con el correspondiente aumento en la producción y/o liberación de fosfatidilcolina. Sin embargo, este estudio debe ser analizado con precaución tanto por ausencia de randomización en la asignación del tratamiento, como por el pequeño número de observaciones.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

- Bird LM, Anderson NC Jr, et al. The effects of aminophylline and nifedipine on contractility of isolated pregnant human myometrium. Am J Obstet Gynecol 1987;157:171-7.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;58.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;156.
- Granati B, Grella PV, Pettenazzo A, et al. The prevention of respiratory distress syndrome in premature infants: efficacy of antenatal aminophylline treatment versus prenatal glucocorticoid administration. Pediatr Pharmacol 1984;4:21-4.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:297.
- Horowitz DA, Gablonski W, Metha KA. Apnea associated with theophylline withdrawal in a term neonate. Am J Dis Child 1982;136:73-4.
- Lipshitz J. Uterine and cardiovascular effects of aminophylline. Am J Obstet Gynecol 1978;131:716-8.
- Ron M, Hochner-Ceinikier D, Menczel J, et al. Maternal-fetal transfer of aminophylline. Acta Obstet Gynecol Scand 1984;63:217-8.

Fármaco		AMONIO, cloruro de			
Grupo farmacológico		Sal mineral			
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

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 al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

La información disponible no sugiere que la exposición durante el embarazo se asocie con efectos teratogénicos, aunque los datos son escasos y no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluye datos sobre 365 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 3.401 exposiciones en cualquier trimestre; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales (mayores o menores) y la exposición al fármaco. Sin embargo una posible asociación con malformaciones individuales requiere ser confirmada con otros estudios para determinar el riesgo actual. Entre ellas los autores citan 11 casos de hernia inguinal (todos

expuestos en el 1º trimestre), 6 casos de cataratas y 17 casos de algún tumor benigno.

La administración de dosis altas cerca del término de la gestación puede causar acidosis materno-fetal. En tal sentido se describió un caso de disminución del pH y $p\text{CO}_2$, aumento del ácido láctico y reducción de la saturación de O_2 .

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; no hay estudios en el animal de experimentación que indiquen efectos peligrosos directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

Los escasos estudios clínicos realizados en la mujer embarazada que han recibido el fármaco no indican aumento del riesgo de anomalías o de otros efectos adversos, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

Aunque la posibilidad de riesgo fetal es muy remota, se debe utilizar con precaución durante el embarazo.

Bibliografía

- Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;71.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Goodlin RC, Kaiser IH. The effect of ammonium chloride induced maternal acidosis on the human fetus at term. I. pH, hemoglobin, blood gases. Am J Med Sci 1957;233:666-74.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:378-81.
- Kaiser IH, Goodlin RC. The effect of ammonium chloride induced maternal acidosis on the human fetus at term. II. Electrolytes. Am J Med Sci 1958;235:549-54.

Fármaco	BECLOMETASONA, dipropionato de					
Grupo farmacológico	Corticoide inhalatorio					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	B3	BE	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 en el animal de experimentación.

La administración por vía subcutánea a ratones y conejos a dosis 10 veces superiores a la del ser humano (DH), tiene efectos embriocidas produciendo reabsorciones fetales y efectos teratogénicos entre los que cabe señalar al labio leporino, agnasia, aglosia, retraso de la osificación, y agenesia del timo.

Sin embargo, en ratas no se observaron efectos teratogénicos o embriocidas cuando el fármaco se administró por inhalación a 10 veces superiores a la DH o por vía oral a 1.000 veces superiores a la

DH. El significado de estos hechos no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

Aunque no existen estudios adecuados en el ser humano, no se informó que la administración se asocie con malformaciones fetales.

Un informe analizó la exposición del fármaco en el asma grave en 45 embarazos de 40 mujeres que recibieron entre 4 a 16 inhalaciones por día (promedio 9,5) utilizando 42 μg del fármaco. De 43 recién nacidos que lograron seguimiento de 40 gestaciones; 6 presentaron bajo peso al nacer (2 de 3 prematuros). No reportó insuficiencia adrenal neonatal y en 1 nacido de término hallaron una malformación cardíaca.

ca (defecto del tabique ventricular, ductus arterioso persistente y estenosis sub-aórtica) cuya madre además de recibir prednisona, teofilina y epinefrina, se conocía diabética y esquizofrenica, cursando su embarazo con un episodio de cetoacidosis diabética. Los autores consideran que la diabetes pudo haber sido la causa de la malformación.

Otro estudio describió el resultado de 56 embarazos, en 51 mujeres con asma grave que requirieron prednisona y/o beclometasona durante la gestación. No observaron malformaciones, muertes neonatales o muertes maternas. La incidencia de nacidos pretérmino o de bajo peso fue ligeramente inferior a la de la población general

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 395 fueron expuestos durante el 1º trimestre; resultando 16 recién nacidos (4,1%) con malformaciones congénitas mayores e igual número de malformaciones esperadas. Las malformaciones no fueron especificadas pero reportaron malformaciones en 6 categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, hipospadias y defectos de reducción de miembros.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;148-9.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;152.
- Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, et al. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2004;190:737-44.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. J Allergy Clin Immunol 1986;78:349-53.
- Greenberger PA, Patterson R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. Ann Intern Med 1983;98:478-80.
- Joint Committee of the American College of Obstetricians (ACOG) y el American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). Position statement. The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84:475-80.
- Nelson-Piercy C, Moore-Gillon J. Asthma in pregnancy. Br J Hosp Med 1996;55:115-7.
- Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;28.

Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un reciente estudio prospectivo, doble ciego y randomizado comparó el uso del fármaco en 194 mujeres con la teofilina en 191 mujeres para el tratamiento del asma moderado en el embarazo. La edad de randomización fue a las 20 semanas de gestación. Los autores no hallaron diferencias significativas en los resultados perinatales entre ambos grupos.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos teratógenos sobre el feto y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Sin embargo, el “American Collage of Obstetricians” (ACOG) y el “American Collage of Allergy, Asthma and Immunology”(ACAAI), recomiendan tanto la Beclometasona como la Budesonida por inhalación en el tratamiento del asma durante el embarazo.

Fármaco	BROMHEXINA					
Grupo farmacológico	Mucolítico, expectorante					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	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.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos.

El ambroxol, metabolito VIII de la bromhexina, induce la maduración del pulmón fetal en el animal de experimentación, además reduce significativamente la incidencia de enfermedad de membrana hialina en el ser humano en comparación con el placebo y de una forma similar a la de la betametasona (ver ambroxol).

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.

Bibliografía

- Di Renzo GC, Anceschi MM, Cosmi EV. Lung surfactant enhancement in utero. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1989;32:1-11.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	BUDESÓNIDA					
Grupo farmacológico	Corticoide					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	C	C	C	
Vía inhalatoria			Vía oral			

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por el bajo peso molecular y la alta liposolubilidad cabría de esperar que lo haga.

La administración a conejos por vía subcutánea a dosis 0,33 veces superiores la máxima diaria por vía inhalatoria recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC), produce pérdidas fetales, restricción del crecimiento intrauterino y malformaciones esqueléticas con retardo en la osificación de vértebras y cráneo.

Por su parte, la administración a ratas por vía subcutánea a 3 veces superiores la DMRHSC reportaron similares hallazgos, sin embargo por vía inhalatoria a dosis 2 veces superiores la DMRHSC no se informó efectos 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 "Swedish Medical Birth Registry" evaluó 2.014 niños cuyas madres fueron expuestas al fármaco en etapas iniciales de la gestación por vía inhalatoria. De éstas 1.675 también recibieron β_2 agonistas adrenérgicos, 16 usaron otros corticosteroides inhalatorios además de la budesónida y 316 utilizaron otras drogas no antiasmáticas. Observaron 76 (3,8%) recién nacidos con malformaciones congénitas y los compararon con el 3,5% de todos los recién nacidos en el periodo comprendido de 1995 al 1997. Un total de 41 recién nacidos presentaron malformaciones mayores mientras que 35 evidenciaron malformaciones menores o de otra condición y 5 con alteraciones cromosómicas. El labio leporino y/o paladar hendido reportaron en 4 de ellos de 3,3 esperados, RR 1,2% (IC 95% 0,3-3,1). Entre las malformaciones mayores y menores que involucraron al cora-

La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

zón, incluyeron 2 recién nacidos prematuros con persistencia del ductus arteriso (clasificadas como malformaciones menores). Las otras cardiopatías fueron 11 defectos del tabique interventricular y 4 del tabique interauricular, en algunos casos ambas con otras malformaciones y 1 malformación no especificada. Sólo dos casos con defectos septales ventriculares, uno con trasposición de grandes vasos y otra con atresia tricuspídea fueron reportados en al "Swedish Child Cardiology Registry" de 5,6 esperados, sin embargo, como otras 16 malformaciones no fueron reportadas, los autores concluyen que la exposición inhalatoria al fármaco tiene pequeña significancia clínica.

Una empresa farmacéutica reportó 22 casos clínicos aislados de gestaciones expuestas por vía inhalatoria. En 2 optaron por la interrupción voluntaria del embarazo, 1 aborto espontáneo, 3 con evolución desconocida, 13 recién nacidos vivos aparentemente sin malformaciones y 2 de ellos con malformaciones. Una fue el caso de una mujer de 27 años que recibió 1.600 $\mu\text{g}/\text{día}$ al momento de la concepción, además 10 $\text{mg}/\text{día}$ de prednisona y combinación de anticonceptivos orales de levonorgestrel + etinilestradiol. A las 30 semanas sin especificar el motivo, nace una niña con diagnóstico de coartación de aorta que fue reparada quirúrgicamente.

El segundo caso hace referencia a una madre de 41 años que utilizó budesónida inhalatoria por 22 días (dosis no referida) hasta después de conocer que estaba embarazada cuando suspendió el tratamiento. Luego de 7 meses de gestación, nace una niña con doble fisura unilateral del maxilar, malformaciones en los dedos de la mano derecha y persistencia del ductus arterioso; fallece a los 8 días de vida.

Un estudio de casos y controles incluyó datos de

5.015 recién nacidos con malformaciones cardíacas sin cromosomopatías y lo compararon usando datos del “Swedish Medical Birth Registry” con 577.730 nacidos que representaban la totalidad de nacimientos en Suecia durante los años 1.995 al 2.001, con el objeto de identificar la exposición de fármacos en las gestaciones tempranas y su relación con cardiopatías congénitas. Para la totalidad de corticoides inhalatorios hallaron 66 casos en 7.404 exposiciones, OR 1,05 (IC 95% 0,82-1,34); para la budesónida inhalatoria, 16 casos en 6.557 exposiciones, OR 1,12 (IC 95% 0,87-1,44); para todos los corticoides de uso nasal 33 casos de 2.872, OR 1,24 (IC 95% 0,87-1,78) y finalmente 28 casos de 2.230 exposiciones a la budesónida nasal OR 1,45 (IC 95% 0,99-2,10). Ajustando el análisis de la budesomida nasal con malformaciones severas, evidenciaron que la probabilidad aumentaba la asociación, OR 1,58 (IC 95% 1,02-2,46); también ajustándolo a cardiopatías no específicas se obtuvo similares resultados, OR 2,39 (IC 95% 0,96-4,92).

Por lo tanto, la budesomida utilizada por vía parenteral en animales de experimentación causa efectos teratógenos y toxicidad, pero en humanos la vía inhalatoria no parece asociarse significativamente con malformaciones congénitas. Sin embargo, existiría un pequeño riesgo para malformaciones cardíacas. Como otros corticoides, parecen tener un pequeño pero significativo incremento en relación con el labio leporino con o sin paladar hendido, como cabe

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;181-4. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;17,152. • Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. Obstet Gynecol 1999;93:392-5. • Kallen BA, Olausson PO. Maternal drug use early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod Toxicol 2003;17:255-61. • Kihlstrom I, Lundberg C. Teratogenicity study of the new glucocorticosteroid budesonide in rabbits. Arzneimittelforschung/Drug Res 1987;37:43-6.

			Mucolítico		
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim

(*) 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 si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

esperar también para la budesomida inhalatoria. Sin embargo, ante el bajo número de muestras, no es posible considerarlo llegar a mayores conclusiones. La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida cuando el fármaco se utiliza por vía inhalatoria 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 por esta vía no indican aumento significativo 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. Los estudios en animales han revelado efectos teratógenos sobre el feto cuando el fármaco se utiliza por vía oral 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.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles 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 supe-

riores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapeutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:785.

Fármaco	CLOBUTINOL, hidrocloreuro de					
Grupo farmacológico	Antitusígeno					
FDA			CERP (*)			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.
No se dispone de información si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapeutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:785.

Recomendaciones

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso o evitarlo en el curso de la gestación.

Fármaco	CLOPERASTINA					
Grupo farmacológico	Antitusígeno					
FDA			CERP (*)			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.
No se dispone de información 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

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso o evitarlo en el curso de la gestación, especialmente durante el 1º trimestre.

Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapeutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:785.

Fármaco	CODEÍNA				
Sinónimos	Metilmorfina				
Grupo farmacológico	Antitusivo, analgésico opioide				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D
Uso prolongado o altas dosis: 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.

La administración al hámster a dosis muy altas se asocia con aumento de malformaciones congénitas como el meningoencefalocele, hecho que no se observa en el ratón. Además se asocia con reducción del peso fetal a dosis inferiores a las que causan toxicidad en la madre, en ambos animales de experimentación.

No existen estudios adecuados sobre si la administración a la madre se asocia con efectos teratógenos en el ser humano. En algunos estudios retrospectivos, se asoció con diversas anomalías como malformaciones respiratorias, estenosis pilórica, hernia inguinal, anomalías cardiocirculatorias y labio leporino.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 563 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre, no reportando relación entre anomalías congénitas fetales mayores o menores y exposición al fármaco. Sólo en forma individual (que debe ser confirmada por otros estudios) hallaron alguna relación con anomalías respiratorias en 8 casos, genitourinarias 7 casos, síndrome de Down 1 caso, tumores 4 casos, hernia umbilical 3 casos y hernia inguinal 12 casos.

Cuando el fármaco fue expuesto en cualquier etapa de la gestación, reportaron 2.522 exposiciones. Utilizando el mismo esquema de clasificación de las malformaciones, una posible asociación se describió con hidrocefalia 7 casos, estenosis pilórica 8 casos, hernia umbilical 7 casos y hernia inguinal 51 casos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 7.640 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 375 (4,9%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 325 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 74/76 malformaciones cardiovasculares, 14/13 labio leporino, 4/4 espina bífida, 25/22 polidactilia, 14/18 hipospadias y 15/13 defectos de reducción de miembros. No se encontró asociación con ninguna anomalía es-

pécifica, sólo con el número de anomalías observado que es superior al esperado; sin embargo, otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Un estudio retrospectivo comparó la exposición durante el embarazo a los fármacos analgésicos narcóticos (codeína la más utilizada), ocurridos en 1.427 nacidos con malformaciones y 3.001 nacidos como grupo control, indicando que el uso se asoció con hernias inguinales, defectos cardiocirculatorios, labio leporino y anomalías músculo-esqueléticas.

Otro estudio de casos y controles incluyó a 390 nacidos con malformaciones cardíacas y lo comparó con 1.254 nacidos normales como control, informó una tasa de exposición a los fármacos, incluyendo a la codeína, más alta en los nacidos con malformaciones.

Aunque ninguno de los estudios realizados implica al fármaco de forma clara como responsable de anomalías fetales es preferible, siempre que se pueda, evitar la administración del fármaco a la madre, especialmente durante el 1º trimestre de la gestación.

La administración a la madre durante los últimos meses del embarazo o bien durante el parto se puede asociar con un síndrome de abstinencia en el neonato caracterizado por irritabilidad, llanto excesivo, temblores, hiperreflexia, fiebre, vómitos y diarrea. Al igual que ocurre con otros analgésicos narcóticos, se puede asociar con depresión neonatal.

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.

Aunque no se demostró con claridad, se sugirió que la administración a la madre durante el 1º trimestre del embarazo puede asociarse con malformaciones fetales.

El uso prolongado en los últimos meses de la gestación se puede asociar con un síndrome de abstinencia neonatal.

Sin embargo, se debe considerar que su administración en la segunda mitad del embarazo, a dosis te-

rapéuticas y durante períodos breves de tiempo es probablemente segura.

Bibliografía

• Bracken MB, Holford TR. Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. *Obstet Gynecol* 1981;58:336-44. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;377-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;155. • 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;287-95. • Khan K, Chang J. Neonatal abstinence syndrome due to codeine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1997;76:F59-F60. • Mangurten HH, Benawra R. Neonatal codeine withdrawal in infants of nonaddicted mothers. *Pediatrics* 1980;65:159-60. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo*. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;87. • Rothman KJ, Fyler DC, et al. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol* 1979;109:433-9. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:34-5. • Williams J, Price CJ, Sleet RB, et al. Codeine: developmental toxicity in hamsters and mice. *Fundam Appl Toxicol* 1991;16:401-13.

Fármaco		DXTROMETORFANO			
Grupo farmacológico		Antitusígeno			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) 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.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos o efectos fetales adversos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 300 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre, 24 malformaciones fueron halladas. Por otro lado, cuando la exposición ocurrió en cualquier momento de la gestación registraron 580 casos y 15 malformaciones. Los datos no sugieren relación entre el fármaco y las malformaciones congénitas.

El Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), analizó en 77 hospitales españoles 1.575.388 nacimientos; 27.864 reportaron

alguna malformación hasta 3 días posteriores al nacimiento. Fueron incluidos como casos aquellos con defectos congénitos y los controles como aquellos niños del mismo sexo que nacieron posteriormente en el mismo hospital. Registraron 70 (0,26%) nacimientos en el grupo de casos y 48 (0,18%) en el grupo control que fueron expuestos al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación. Los autores concluyen que no hay evidencias de asociación entre el fármaco 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 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. Numerosos autores consideran un fármaco seguro durante la gestación.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;447-51. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;155. • 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. • Martínez-Friaz ML, Rodríguez-Pinilla E. Epidemiologic analysis of prenatal exposure to cough medicines containing dextromethorphan: no evidence of human teratogenicity. *Teratology* 2001;63:38-41.

Fármaco	DIFILINA				
Sinónimos	Diprofilina				
Grupo farmacológico	Broncodilatador				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) 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 hay datos disponibles si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos ni otros efectos fetales adversos.

No hay evidencias si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos o efectos adversos sobre el feto humano; no existen estudios adecuados.

Sólo se dispone de la información contenida en el estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" que reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 97 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 7 (7,2%) presentaron malformaciones al nacer de 4 esperados, incluyendo (encontradas/esperadas) 3/1 malformaciones cardiovasculares y 1/0,3 polidactilias. No informaron alteraciones en otras 4

categorías como labio leporino, espina bífida, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Sólo en relación con los defectos cardiovasculares puede existir una posible asociación, aunque otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieran haber influido en los datos.

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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;529. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:875.

Fármaco	DIPROFILINA				
Sinónimos	Difilina				
Grupo farmacológico	Broncodilatador				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un derivado de la teofilina.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

No hay datos disponibles si la administración al ani-

mal de experimentación tiene efectos teratógenos o efectos fetales adversos.

No hay evidencias sobre si la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratógenos ni otros efectos adversos sobre el feto humano; no existen estudios adecuados.

Sólo se dispone de la información contenida en el

estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" que reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 97 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 7 (7,2%) existieron malformaciones al nacer de 4 esperados, incluyendo (encontradas/esperadas) 3/1 efectos cardiovasculares y 1/0,3 polidactilias. No informaron malformaciones en otras 4 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Sólo en relación con los defectos cardiovasculares puede existir una posible asociación, aunque otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudie-

ron haber influido en los datos.

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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;529. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:875.

Fármaco	EFEDRINA					
Grupo farmacológico	Simpaticomimético (adrenérgico)					
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 alcanzando en sangre fetal 70% de los niveles observados simultáneamente en sangre materna.

La administración de fármacos simpaticomiméticos al animal de experimentación puede tener efectos teratógenos, en tanto que en ovejas gestantes no reduce el flujo sanguíneo uterino, no modifica el equilibrio ácido-base fetal, ni la frecuencia cardíaca fetal (FCF).

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratógenos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 373 fueron expuestos durante el 1º trimestre y 873 en cualquier etapa de la gestación. No se observó relación alguna entre la exposición al fármaco y defectos congénitos.

Por otra parte, su uso se asocia con aumento de la FCF y de la variabilidad latido a latido, sin cambios en el pH o en la puntuación de Apgar al nacer; otros observaron una mayor incidencia de pH inferior a 7,20 en la arteria umbilical.

Históricamente, ha sido el vasopresor de elección para el tratamiento de la mayoría de los casos de hipotensión arterial secundaria a la anestesia epidural en pacientes obstétricas, pero esto es objeto de discusión. Algunos autores sugieren que es al menos tan eficaz como la precarga hídrica, mientras que otros indican que la administración no reduce la incidencia de hipotensión materna.

La utilización durante el embarazo debería limitarse a la corrección de la hipotensión materna secundaria a la anestesia epidural resistente a la infusión rápida de líquidos y al desplazamiento uterino lateral izquierdo tras la administración de un anestésico espinal o epidural. Cuando la mujer está correctamente hidratada el fármaco restaura con rapidez la tensión arterial sin efectos peligrosos para el feto y el neonato.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean

superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;568-9. • Chan WS, Irwin MG, et al. Prevention of hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section: ephedrine infusion versus fluid preload. *Anaesthesia* 1997;52:908-13. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;153. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hamza J, Menigaux C. Remplissage vasculaire et vasopresseurs: effets sur le fœtus et le nouveau-né. *Cah Anesthesiol.* 1993;41:69-75. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;345-56. • Hughes SC, Ward MG, Levinson G, et al. Placental transfer of ephedrine does not affect neonatal outcome. *Anesthesiology* 1985;63:217-9. • Kang YG, Abouleish E, Caritis S. Prophylactic intravenous ephedrine infusion during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg* 1986;61:839. • McGrath JM, Chestnut DH, Vincent RD, et al. Ephedrine remains the vasopressor of choice for treatment of hypotension during nitrofurantoin infusion and epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1994;80:1073-81. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;113. • Ralston DH, Schnider SM, de Lorimier AA. Effect of equipotent doses of ephedrine, metaraminol, mephentermine, and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesia* 1974;40:354. • Shearer VE, Ramin SM, Wallace DH, et al. Fetal effects of prophylactic ephedrine and maternal hypotension during regional anesthesia for cesarean section. *J Matern Fetal Med.* 1996;5:79-84. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents, 3rd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1980:134-5. • Wright RG, Shnider SM, Levinson G, et al. The effect of maternal administration of ephedrine on fetal heart rate and variability. *Obstet Gynecol* 1981;57:734-8.

Fármaco	FENILEFRINA					
Grupo farmacológico	Simpaticomimético (adrenérgico)					
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; en general las aminas simpaticomiméticas cruzan la placenta humana.

La administración de fármacos simpaticomiméticos al animal de experimentación puede tener efectos teratogénos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 1.249 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 4.194 en cualquier etapa de la gestación. Se reportó mayor asociación con malformaciones congénitas menores que mayores. En el 1º trimestre informaron 8 casos de malformaciones oculares y auditivas, 6 sindactilias, 4 manchas periauriculares y 3 pie equino-varo. Cuando la exposición fue en cualquier momento de la gestación hallaron 15 casos de luxación congénita de cadera, 4 otras alteraciones musculoesqueléticas y 6 hernias umbilicales. Estos hallazgos deben ser confirmados.

La administración por vía parenteral en la gestación a término o durante el parto puede causar hipoxia fetal y bradicardia al aumentar la contractibilidad uterina y disminuir el flujo sanguíneo útero-

placentario.

Por otra parte, si un fármaco vasopresor se utiliza junto con la oxitocina o un derivado ergotínico, el efecto vasopresor es potenciado y puede ser la causa de hipertensión materna persistente y grave, con el riesgo de hemorragia intracraneal por rotura vascular. Si se requiere un fármaco vasopresor, es preferible la efedrina.

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.

Los simpaticomiméticos, entre ellos la fenilefrina, forman parte de preparados farmacéuticos combinados con otros principios activos, que se utilizan para aliviar los síntomas catarrales. Su uso indiscriminado, especialmente durante el 1º trimestre de la gestación debe ser evitado.

Este grupo de fármacos se debe evitar en aquellas situaciones clínicas con escasa reserva fetal, ya que pueden provocar hipoxia intrauterina y en pacientes con hipertensión arterial por el riesgo potencial de aumentar la tensión arterial.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1294-5. • Delaloye JF,

Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;151. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;345-56. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents, 3rd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1980:134-5. • Smith NT, Corbascio AN. The use and misuse of pressor agents. Anesthesiology 1970;33:58-101.

Fármaco		FENILPROPANOLAMINA			
Grupo farmacológico		Simpaticomimético (adrenérgico)			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración de simpaticomiméticos al animal de experimentación tiene efectos teratogénos en algunas especies animales.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 726 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 2.489 en cualquier etapa de la gestación. Se reportó mayor asociación con malformaciones congénitas menores que mayores. En el 1º trimestre informaron 7 casos de malformaciones oculares y auditivas (estadísticamente significativo), 7 pechos excavados, 6 polidactilias, 4 hipospadias, 3 cataratas. Cuando la exposición fue en cualquier momento de la gestación hallaron 12 casos de luxación congénita de cadera. Estos hallazgos deben ser confirmados.

La fenilpropanolamina suele formar parte de preparados en combinación con otros fármacos como los antihistamínicos, siendo difícil de separar sus efectos de los otros principios activos o los de la enfermedad que indica el tratamiento.

La administración a la mujer embarazada tiene el riesgo potencial de causar vasoconstricción de los vasos uterinos con reducción del flujo sanguíneo útero-placentario provocando hipoxia fetal.

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.

El fármaco sólo debe ser utilizado durante el embarazo cuando los beneficios esperados superen a los riesgos potenciales para el feto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1295-6. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;152. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Drugs, 3rd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1980:134-5.

Fármaco		FENOTEROL			
Grupo farmacológico		Simpaticomimético (adrenérgico)			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer em-

barazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer

embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

No se hallaron reportes de exposición al fármaco relacionados con efectos teratogénicos. Se utilizó en el tratamiento de la obstrucción reversible de las vías respiratorias y en la amenaza de parto prematuro.

La experiencia con el uso durante el embarazo es muy escasa; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;636. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;153. • Jouppila R, Kauppila A, Tuimala R, et al. Maternal, fetal and neonatal effects of beta-adrenergic stimulation in connection with cesarean section. Acta Obstet Gynecol Scand 1980;59:489-93. • Lipshitz J. The uterine and cardiovascular effects of oral fenoterol hydrobromide. Br J Obstet Gynaecol. 1977;84:737-9. • Lipshitz J, Lipshitz EM. Uterine and cardiovascular effects of fenoterol and hexoprenaline in prostaglandin F2 α -induced labor in humans. Obstet Gynecol 1984;63:396-400. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:876.

Un estudio informó de la administración a 11 gestantes 30 minutos antes de la cesárea bajo anestesia general en infusión a 3 μ g/min; no informaron efectos en la madre, el feto o el recién nacido.

Recomendaciones

La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

Fármaco		FLUTICASONA, <i>propionato de</i>			
Grupo farmacológico		Corticosteroide inhalatorio y tópico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 en mujeres ni en animales de experimentación, 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

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;152. • Nelson-Piercy C, Moore-Gillon J. Asthma in pregnancy. Br J Hosp Med 1996;55:115-7.

Fármaco		GUAIFENESINA			
Sinónimos		Gliceril guayacol			
Grupo farmacológico		Expectorante			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

No hay datos disponibles sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratogénos o efectos adversos sobre el feto humano; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 197 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre, observó un aumento en la frecuencia de hernia inguinal. La exposición en cualquier etapa de la gestación incluyeron 1.336 casos sin que se observara relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 141 fueron expuestos durante el 1º trimestre; re-

portaron 9 (6,4%) recién nacidos con malformaciones de 6 esperados, incluidas 2 malformaciones cardiovasculares (1,4 esperadas). No reportaron otras malformaciones clasificadas en 5 categorías como labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Otro informe reveló la exposición al fármaco en 241 gestaciones, sin evidenciar relación alguna con malformaciones congénitas.

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. Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- Aselton P, Jick H, Milunsky A, et al. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985;65:451-5.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;745.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;155.
- Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;142.

Fármaco		IODURO potásico					
Grupo farmacológico		Expectorante					
		FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim X	2º trim X	3º trim X		

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El yodo cruza la placenta humana y la principal preocupación de la utilización durante el embarazo es el efecto que tiene el yodo sobre el tiroides fetal, ya que éste es muy sensible al hipotiroidismo inducido por yoduros, por la inmadurez de los mecanismos que disminuyen la captación de yoduro en respuesta a los niveles altos de yodo plasmático.

Cuando el yoduro potásico se administra a la madre durante un periodo prolongado de tiempo o cerca del término del embarazo puede causar hipotiroidismo y bocio tanto en el feto y como en el neonato.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

No se recomienda la utilización de yoduro potásico durante el embarazo como expectorante, en tratamientos de larga duración, ya que puede causar hipotiroidismo y bocio fetal, sin embargo el fármaco ha sido utilizado en la mujer embarazada en la preparación (ciclo de 10 días) para la tiroidectomía o en el tratamiento de la tirotoxicosis sin evidencia de efectos adversos sobre el feto.

Bibliografía

- Ayromloo J. Congenital goiter due to maternal ingestion of iodides. *Obstet Gynecol* 1972;39:818-22.
- Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. Adverse reactions to iodide therapy of asthma and other pulmonary diseases. *Pediatrics* 1976;57:272-4.
- Fabre González E, González

de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Mehta PS, Mehta SJ, Vorherr H. Congenital iodide goiter and hypothyroidism: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1983;38:237-47. • Theodoropoulos T, Barverman LE, Vagenakis AG. Iodide-induced hypothyroidism: A potential hazard during perinatal life. *Science* 1979;205:502. • Wolff J. Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide. *Am J Med* 1969;47:101-24.

Fármaco		IPRATROPIO, bromuro de			
Grupo farmacológico		Parasimpaticolítico, broncodilatador			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratones, ratas y conejos por vía oral a dosis 2.000, 200.000 y 26.000 veces la máxima diaria recomendada en el ser humano (DMDRH) respectivamente, no demostró efectos teratogénicos así como tampoco cuando se utilizó la vía inhalatoria en ratas o conejos a 312 y 375 veces la DMDRH respectivamente.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 37 fueron expuestos durante el 1º trimestre, reportaron un caso de obstrucción renal. Cuando la exposición se produjo en cualquier etapa de la gestación, se informaron de 80 casos, sin evidenciar efectos adversos sobre el curso de la gestación, el feto o el recién nacido.

Se informó de la exposición tanto al fármaco como a otros, en el tratamiento del asma en una gestante de 12 semanas; nació un niño de término de 3.440 gr, pero los autores no aportan más datos en relación al recién nacido.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación no indican efectos peligrosos directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

Los estudios clínicos realizados en la mujer embarazada que han recibido el fármaco no indican aumento del riesgo de anomalías o de otros efectos adversos, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

Aunque la posibilidad de riesgo fetal es muy remota, se debe utilizar con precaución durante el embarazo.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;847-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;153. • Gilchrist DM, Friedman JM, Werker D. Life-threatening status asthmaticus at 12.5 weeks' gestation. Report of a normal pregnancy outcome. *Chest* 1991;100:285-6. • Moore-Gillon J. Asthma in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:658-60.

Fármaco		ISOETARINA			
Grupo farmacológico		Simpaticomimético			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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.

No se conoce si la administración al animal de expe-

rimentación tiene efectos teratogénicos o bien otros efectos fetales adversos, sin embargo la administración de simpaticomiméticos tiene efectos teratogénicos en algunas especies animales.

No se demostró que la exposición se asocie con malformaciones fetales; la información disponible es

muy escasa.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 3.082 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; los datos observados sugieren una asociación entre la exposición a este grupo de fármacos y un aumento en la incidencia de malformaciones menores (sin amenaza para la vida o con alteraciones estéticas) como hernia inguinal o paladar hendido.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 22 fueron expuestos durante el 1º trimestre, no observaron malformaciones congénitas de I esperado.

Bibliografía

• Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Drugs, 3rd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1980:134-5.

Fármaco		ISOPROTERENOL			
Sinónimos		Isoprenalina			
Grupo farmacológico		Simpaticomimético			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	B1	B1	B1

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y a conejos a dosis muy superiores a las utilizadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos, aunque otros simpaticomiméticos son teratógenos en algunas especies animales.

No hay evidencias que la exposición se asocie con malformaciones fetales, sin embargo la información disponible es muy escasa.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 31 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; los datos observados sugieren una asociación entre la exposición a este grupo de fármacos y un aumento en la incidencia de malformaciones menores (sin amenaza para la vida o con alteraciones estéticas) como hernia inguinal o paladar hendido.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 16

La isoetarina suele formar parte de preparados en combinación con otros fármacos, por lo que es difícil de separar sus efectos de otros principios activos o de los de la enfermedad que indica el tratamiento.

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.

El fármaco sólo debe ser utilizado durante el embarazo cuando los beneficios esperados superen a los riesgos potenciales para el feto.

fueron expuestos durante el 1º trimestre, 1 (6,3%) recién nacido presentó malformaciones al nacer de 0,6 esperados, que correspondió a labio leporino; el número de observaciones es muy pequeño para obtener cualquier conclusión.

El fármaco fue utilizado durante el embarazo en el tratamiento de bloqueo aurículo-ventricular completo y de las arritmias ventriculares asociadas con la prolongación del intervalo QT, sin que se informen de efectos adversos.

Por otra parte, administrado a la madre por vía intravenosa a dosis progresivas de 1 a 12 µg/min, se utilizó en el tratamiento del bloqueo cardíaco completo congénito aislado fetal; el fármaco no causó cambios significativos en la frecuencia cardíaca ni en los índices de función cardíaca.

El isoproterenol suele formar parte de preparados en combinación con otros fármacos, por lo que es difícil de separar sus efectos de los de otros principios activos o de los de la enfermedad que indica el tratamiento.

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.

El fármaco sólo debe ser utilizado cuando sea necesario o los beneficios esperados sean superiores a los riesgos potenciales.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Isoproterenol hydrochloride. Section 12:12. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:731-6. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:859. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Therapeutic trial of sympathomimetics in three cases of complete heart block in the fetus. Circulation 1995;92:3394-6. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:156. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Drugs, 3rd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1980:134-5. • Tamari I, Eldar M, Rabinowitz B, Neufeld HN. Medical treatment of cardiovascular disorders during pregnancy. Am Heart J 1982;104:1357-63.

Fármaco		NAFAZOLINA			
Sinónimos		Imidazolina			
Grupo farmacológico		Simpaticomimético, vasoconstrictor y descongestivo nasal			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en mujeres ni en animales de experimentación, 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

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:796.

Fármaco		NEDOCROMIL <i>sódico</i>			
Grupo farmacológico		Antiinflamatorio inhalatorio			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer emba-

razada ni si cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas y a conejos a dosis 800 veces superiores a la recomendada en el ser humano no demostró efectos teratogénicos o bien efectos adversos fetales.

No se informó de efectos adversos sobre el feto asociado con la administración a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

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 se observaron 2 defectos congénitos en fetos que finalizaron el embarazo en abortos, pero no todos ellos fueron examinados. Reportaron 35 gestaciones expuestas durante el 1º trimestre al fármaco, resultando 1 aborto espontáneo, 8 interrupciones voluntarias del embarazo, 3 pérdi-

das de seguimiento, 22 recién nacidos normales y 1 malformación congénita (no especificada). La madre de ésta última también fue expuesta a aminofilina, salbutamol y corticoides.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación no indican efectos peligrosos directos o indirectos, en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

Los escasos estudios realizados en la mujer embarazada que han recibido el fármaco no indican aumento del riesgo de anomalías o de otros efectos adversos, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

Aunque la posibilidad de riesgo fetal es muy remota, se debe utilizar con precaución durante el embarazo.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1127-8.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;151.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Nelson-Piercy C, Moore-Gillon J. Asthma in pregnancy. Br J Hosp Med 1996;55:115-7.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;203.
- 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		NOSCAPINA			
Grupo farmacológico		Antitusígeno			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

En el Reino Unido, el "Committee on Safety of Me-

dicines" mantuvo una recomendación de que los productos que contenían el fármaco debían ser contraindicados en mujeres embarazadas por su efectos potencialmente mutágenos, tras la crítica de que la decisión estaba basada sólo en los resultados de estudios "in vitro".

Recomendaciones

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso o evitarlo en el curso de la gestación.

Bibliografía

- Asscher AW, Fowler LK. Papaveretum in women of childbearing potential. BMJ 1991;303:648.
- Committee on Safety of Medicines. Genotoxicity of papaveretum and noscapine. Current Problems 31 1991.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:797.

Fármaco	ORCIPRENALINA, sulfato de				
Sinónimos	Metaproterenol, sulfato de				
Grupo farmacológico	Sinpaticomimético (adrenérgico)				
FDA			CERP (*)		
1° trim C	2° trim C	3° trim C	1° trim C	2° trim C	3° trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana.

La administración a ratas a dosis 25 veces la máxima recomendada por vía oral en el ser humano (DMROSH) no tiene efectos teratogénicos ni otros efectos adversos fetales; en ratones a 31 veces la DMROSH manifestó efectos embriotóxicos. En cambio la administración a conejos a 62 veces la DMROSH causa efectos embriocidas y teratógenos produciendo anomalías esqueléticas e hidrocefalia.

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 informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratógenos sobre el feto humano; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 361 fueron expuestos durante el 1° trimestre; en 17 (4,7%) se observaron malformaciones congénitas de 15 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 3/4 malformaciones cardiovasculares, 1/1 paladar hendido, 0/0 espina bífida, 1/1 defectos de reducción de miembros, 0/1 hipospadias y 3/1 polidactilia. Sólo para éste último existe una mínima relación con la exposición al fármaco, sin embargo, otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Se utilizó en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino (APP), pero como los receptores β_2 no se encuentran sólo en la musculatura uterina, sino

que son responsables de la relajación de la fibra muscular lisa de las arteriolas y los bronquios y participan en la glucogenólisis, los efectos secundarios pueden afectar a cualquiera de estos sistemas. Al igual que el resto de los β -miméticos causa taquicardia materna y fetal, hipotensión, hiperglucemia maternas o hipoglucemia neonatal

Los efectos secundarios más frecuentes son temblores, palpitaciones y nerviosismo.

Para lograr efectos inhibidores sobre la actividad uterina es necesario utilizar dosis altas por vía intravenosa, que aumentan el riesgo de efectos secundarios graves; incluso con dosis pequeñas existe aumento de la frecuencia cardíaca materna y un descenso de la tensión arterial.

Como se describieron casos de edema agudo de pulmón en mujeres con APP que fueron tratadas con una combinación de β -simpaticomiméticos y corticoides, se recomienda una vigilancia especial en estas situaciones.

El fármaco se utilizó durante el 3° trimestre de la gestación en las crisis asmáticas que amenazan a la vida y que requieren la ventilación mecánica pulmonar en forma de irrigación en solución salina.

La evaluación a largo plazo de los nacidos expuestos intraútero a los simpaticomiméticos no indicó existencia de efectos adversos.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero que tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Metaproterenol sulphate. Section 12:12. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:737-9.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1015-6.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Freysz H, Willard D, Lehr A, et al. A long term evaluation of infants who received a B-mimetic drug while in utero. J Perinat Med 1977;5:94-9.
- Schreier L, Cutler RM, Saigal V. Respiratory failure in asthma during the third trimester: report of two cases. Am J Obstet Gynecol 1989;160:80-1.
- Zilanti M, Almer J. Action of orciprenaline on uterine contractility during labor, maternal cardiovascular system, fetal heart rate, and acid-base balance. Am J Obstet Gynecol 1971;109:1073-9.

Fármaco	OXOLAMINA					
Grupo farmacológico	Antitusígeno					
FDA			CERP (*)			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o

efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso o evitarlo en el curso de la gestación.

Bibliografía

- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:798.

Fármaco	PSEUDOEFEDRINA					
Grupo farmacológico	Simpaticomimético (adrenérgico), descongestivo nasal					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a algunas especies animales tiene efectos teratógenos, aunque este hecho no se confirmó en la especie humana.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 3.082 casos de exposición a simpaticomiméticos durante el 1º trimestre y 9.719 en cualquier etapa de la gestación; hallaron una relación entre la exposición durante el 1º trimestre de la gestación y ciertas malformaciones como hernia inguinal y pie zambo, pero estos datos deben ser confirmados por otros estudios.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 940 fueron expuestos durante el 1º trimestre, en 37 (3,9%) se observaron malformaciones al nacer de 40 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 3/9 malformaciones cardiovasculares, 2/2 labio leporino, 0/0 espina bífida, 1/3 polidactilia, 0/2 defectos de reducción de miembros

o 0/2 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio de 76 exposiciones al fármaco en el 1º trimestre y 2.142 recién nacidos con otras malformaciones, informó de un riesgo relativo de 3,2 (IC 95% 1,3-7,7) en relación con el uso del fármaco y la gastrosquisis; se sugirió que la causa puede deberse a disrupción vascular de la arteria onfalomesentérica, y que la exposición a los fármacos vasoactivos, como lo es el fármaco, puede intervenir en su génesis.

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.

Los datos que existen sobre la asociación entre el fármaco y las malformaciones fetales son insuficientes para contraindicar su utilización durante la gestación, aunque sí se aconseja precaución en su

uso, al igual que el resto de los simpaticomiméticos

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1370-2. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;152. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;345-56. • Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. Teratology 1992;45:361-7.

Fármaco	SALBUTAMOL					
Sinónimos	Albuterol					
Grupo farmacológico	Simpaticomimético (adrenérgico), brondilatador, uteroinhibidor					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Se estudió la concentración en la mujer embarazada durante el tratamiento por vía oral (VO) con 4 mg cada 6 horas y por vía intravenosa (IV) a 6-30 $\mu\text{g}/\text{min}$ durante la amenaza de parto pretérmino (APP). La concentración media fue 2 veces más alta durante el tratamiento IV intravenoso de $24 \pm 9 \text{ ng/ml}$, que durante el tratamiento VO de $12 \pm 3 \text{ mg/ml}$. Luego de interrumpir el primero, los niveles permanecen altos durante varias horas, por lo que el tratamiento VO se puede iniciar de 4 a 6 horas después de cesar la administración IV.

Además la administración subcutánea (SC) del fármaco proporciona niveles similares a los obtenidos cuando se administra por VO o IV.

El aclaramiento total cuando es administrado por IV en la gestante con APP de $501 \pm 185 \text{ ml/min}$, es similar al observado en ausencia de gestación de $480 \pm 123 \text{ ml/min}$. Sin embargo el aclaramiento renal de $208 \pm 51 \text{ ml/min}$ es menor durante la gestación que en el grupo control de $283 \pm 51 \text{ ml/min}$. La biodisponibilidad sistémica, la recuperación urinaria del salbutamol no conjugado y el área bajo la curva durante el intervalo entre las dosis por VO fueron algo menores (10-20%) durante el embarazo que en los controles, sugiriendo una absorción oral ligeramente inferior.

La formación y eliminación son similares a las observadas en ausencia de gestación, sugiriendo que el 1º paso de la conjugación a nivel intestinal no se modifica durante el embarazo. En conjunto sólo se observan pequeñas diferencias en la farmacocinética entre la mujer no gestante y aquella que está siendo tratada de APP.

Por otra parte, el tratamiento de la APP no induce cambios significativos en la actividad de la renina plasmática, en los niveles de aldosterona, ni en la excreción de sodio en orina de 24 horas; sólo disminuye la excreción de potasio, que retorna a la normalidad tras cesar la administración del fármaco.

El fármaco cruza la placenta humana y en un estudio de perfusión placentaria "in vitro" indica que el 2,8% del fármaco perfundido cruza hacia el lado fetal.

Tras la administración IV de una dosis de 0,25 mg, la concentración de la forma activa (R) del fármaco en sangre del cordón umbilical fue de $0,46 \pm 0,35 \text{ ng/ml}$ y en sangre materna de $0,89 \pm 0,50 \text{ ng/ml}$. Los niveles respectivos del enantiómero (S) fueron de $0,92 \pm 0,45 \text{ ng/ml}$ y $0,67 \pm \text{ ng/ml}$. La razón R/S en sangre del cordón es significativamente en sangre del cordón que en plasma materno. Estas observaciones sugieren un metabolismo feto-placentario enantiómero selectivo.

La administración al ratón por vía SC a dosis 0,4 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano por vía oral (DMRHVO) se asocia con malformaciones congénitas como paladar hendido en tanto que en el conejo a 78 veces la DMRHVO con craneosquisis. Las observaciones en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó de la aparición de malformaciones congénitas tras el tratamiento en el ser humano, si bien la mayoría de los estudios no incluyeron el uso en el 1º trimestre; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.090 fueron expuestos durante el 1º trimestre; un

total de 48 malformaciones congénitas fueron reportadas de 43 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 9/11 malformaciones cardiovasculares, 2/2 labio leporino, 2/0,6 espina bífida, 6/3 polidactilia, 1/2 defectos de reducción de miembros y 0/3 hipospadias. Sólo para la polidactilia cabría suponer que existiría alguna relación entre el fármaco y ésta, pero otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

El fármaco se utilizó en el tratamiento de la APP con resultados equiparables a los de los otros utilizados con este objetivo. Su manejo en esta situación clínica se debe realizar considerando las mismas indicaciones, contraindicaciones y precauciones que con otros β -simpaticomiméticos.

También se utilizó en el tratamiento del bloqueo cardíaco completo congénito fetal sin anomalías estructurales a dosis desde 4 a 64 $\mu\text{g/ml}$ con buenos resultados; la administración del fármaco se asoció con un aumento de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) y de la función ventricular.

La administración se asocia con cambios cardiovasculares y metabólicos maternos y fetales. Causó aumento de la frecuencia cardíaca materna y fetal, así como un descenso en la tensión arterial sistólica y diastólica de la madre. Se informó de casos de edema agudo de pulmón, insuficiencia cardíaca y muerte materna asociados con el tratamiento en la APP.

La administración IV a la dosis requerida para inhibir las concentraciones uterinas causa un aumento de los niveles de glucosa, insulina y AMPc, así como una disminución del potasio en suero y los cambios más evidente se observaron a las 2 horas de iniciar la administración del fármaco. Existe una estimulación del metabolismo de los hidratos de carbono con estimulación lenta de la glucogenólisis, lipólisis y secreción de insulina.

En las gestantes diabéticas, especialmente con diabetes de tipo I, los efectos glucogenolíticos y lipolíticos son más intensos que en las no diabéticas. Probablemente estos cambios carecen de significado en la mujer sana; sin embargo, cuando existe diabetes, los cambios metabólicos pueden tener repercusión clínica. En mujeres tratadas por VO no se observó cambios ni en la eliminación de glucosa, ni en la respuesta insulínica tras la carga IV de glucosa.

Se estudió los efectos a corto plazo de la dosis máxima recomendada del salbutamol inhalado en pacientes asmáticas entre las semanas 33 y 39 de gestación. La tensión arterial media materna, la frecuencia cardíaca materna, el cociente sístole/diástole en la arteria uterina y umbilical, la velocidad del flujo aórtico y la FCF no se modificaron en las primeras dos horas después de la dosis.

El nivel de estriol total sérico desciende durante el tratamiento IV en la APP, retornando a los niveles previos cuando se interrumpe la administración del fármaco.

Se informó que el tratamiento VO no modifica los niveles de insulina y de las hormonas tiroideas en sangre fetal, aunque causa un aumento de la hormona de crecimiento.

Al igual que ocurre con otros β -miméticos, disminuye la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria neonatal en el recién nacido pretérmino.

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.

Sólo debe ser utilizado durante el embarazo cuando sea claramente necesario o los beneficios terapéuticos sean superiores a los riesgos potenciales.

Bibliografía

- Boulton DW, Fawcett JP, Fiddes TM. Transplacental distribution of salbutamol enantiomers at Caesarian section. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:587-90.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;37-40.
- Chua S, Razvi K, Wong MT, et al. Is there a need to treat hypokalaemia associated with intravenous salbutamol infusion? *J Obstet Gynaecol Res* 1997;23:381-7.
- Davies AE, Robertson MJS. Pulmonary oedema after the administration of intravenous salbutamol and ergometrine-case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:539-41.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;153.
- Desgranges MF, Moutquin JM, Pélouquin A. Effects of maternal oral salbutamol therapy on neonatal endocrine status at birth. *Obstet Gynecol* 1987;69:582-4.
- Di Renzo GC, Anceschi MM. Renin activity, aldosterone levels and urinary sodium and potassium excretion under tocolytic therapy with salbutamol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982;13:43-9.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fredholm BB, Lunell NO, et al. Actions of salbutamol in late pregnancy: plasma cyclic AMP, insulin and C-peptide, carbohydrate and lipid metabolites in diabetic and non-diabetic women. *Diabetologia* 1978;14:235-42.
- Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Therapeutic trial of sympathomimetics in three cases of complete heart block in the fetus. *Circulation* 1995;92:3394-6.
- Hastwell GB. Apgar scores, respiratory distress syndrome and salbutamol. *Med J Aust* 1980;1:174-5.
- Haukkamaa M, Gummerus M. Decrease of serum oestriol during intravenous hexoprenaline or salbutamol treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:917-20.
- Haukkamaa M, Gummerus M, Kleimola T. Serum salbutamol concentrations during oral and intravenous treatment in pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:1230-33.
- Hutchings MJ, Paull JD, et al. Pharmacokinetics and metabolism of salbutamol in premature labour. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24:69-75.
- Jannet D, Abankwa A, Guyard B, et al. Nicardipine versus salbutamol in the treatment of premature labor. A prospective randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;73:11-16.
- Kuhn RJ, Speirs AL, Pepperell RJ, et al. Betamethasone, albuterol, and threatened premature delivery: benefits and risks. Study of 469 pregnancies. *Obstet Gynecol* 1982;60:403-8.
- Melchor Marcos JC, Gamissans Olivé O, Mínguez Sanz J. Diagnóstico y tratamiento de la amenaza de parto pretérmino. En: E. Fabre, ed: *Manual de Asistencia a la Patología Obstétrica*. Zaragoza:

INO reproducciones. 1997;343-95. • Milliez JM, Flouvat B, et al. Pharmacokinetics of salbutamol in the pregnant woman after subcutaneous administration with a portable pump. *Obstet Gynecol* 1992;80:182-5. • Nandakumaran M, Gardey CL, Challier JC, et al. Transfer of Salbutamol in the human placenta in vitro. *Dev Pharmacol Ther* 1981;3:88-98. • Price AH, Clissold SP. Salbutamol in the 1980s. A reappraisal of its clinical efficacy. *Drugs* 1989;38:77-122. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;250. • Rayburn WF, Atkinson BD, et al. Short-term effects of inhaled albuterol on maternal and fetal circulations. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:770-3. • Sodha RJ, Schneider H. Transplacental transfer of beta-adrenergic drugs studied by an in vitro perfusion method of an isolated human placental lobule. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:303-310. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:883. • Thomas DJ, Dove AF, Alberti KG. Metabolic effects of salbutamol infusion during premature labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:497-9. • Whitehead MI, Mander AM, Hertogs K, et al. Acute congestive cardiac failure in a hypertensive woman receiving salbutamol for premature labour. *Br Med J* 1980;280:1221-2. • Wager J, Fredholm B, et al. Metabolic and circulatory effects of intravenous and oral salbutamol in late pregnancy in diabetic and non-diabetic women. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1982;108:41-6. • Wager J, Fredholm B, et al. Metabolic and circulatory effects of oral salbutamol in the third trimester of pregnancy in diabetic and non-diabetic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:352-61. • Wager J, Lunell NO, et al. Glucose tolerance following oral salbutamol treatment in late pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981;60:291-4.

Fármaco		SALMETEROL			
Grupo farmacológico		Broncodilatador			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas a dosis 160 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano por vía inhalatoria basados en la superficie corporal (DMRH-VISC) y a conejos a 10 veces superiores a la DMRH-VISC no tiene efectos teratogénicos. Sin embargo, cuando es 20 veces la DMRH-VISC, tiene efectos teratogénicos similares a los observados por toxicidad al estímulo de receptores β -adrenérgicos.

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 1º trimestre, identificando 14 (2,5%) defectos congé-

nitos de 557 nacimientos (10 gemelos). Además se observaron 2 defectos congénitos en fetos que finalizaron el embarazo en abortos, pero no todos ellos fueron examinados. El fármaco fue prescripto en 65 gestaciones durante el 1º trimestre, informando 7 abortos espontáneos, 2 embarazos ectópicos, 4 interrupciones voluntarias de la gestación, 5 pérdidas de información y 47 nacidos vivos (3 prematuros) aparentemente sanos.

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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1441-3. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;153. • 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		TEOFILINA			
Grupo farmacológico		Broncodilatador			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Durante la gestación, la misma dosis del fármaco se asoció con descenso en los niveles plasmáticos, posiblemente por aumento del volumen materno de distribución del fármaco. Sin embargo, se observó un descenso significativo del aclaramiento (20% a 55%) durante el 3º trimestre de la gestación, lo que implica que en algunos casos es necesario disminuir la dosis del fármaco para evitar los efectos tóxicos. Sin embargo, otros estudios determinaron un aumento en el aclaramiento durante la gestación.

Por otra parte, algunos estudios detectaron que después del parto se produce una recuperación de los valores del aclaramiento existentes antes del embarazo, mientras que otros no lo constataron.

Cruza la placenta humana, habiéndose encontrado niveles terapéuticos del fármaco en sangre del neonato cuando la madre lo recibe cerca del momento del nacimiento. Los niveles del fármaco en sangre materna y del cordón umbilical son similares con valores comprendidos entre 2,3 y 19,6 µg/ml.

La administración a ratones y a ratas por vía oral a dosis 2 y 3 veces superiores a la recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal respectivamente, no demostró efectos teratogénicos.

No se informó que la exposición fetal a los derivados de la xantina, entre los que se encuentra la teofilina, se asocie con defectos congénitos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 193 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; no se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de fármacos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.240 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 68 (5,5%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 53 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 20/12 mal-

formaciones cardiovasculares, 5/1 labio leporino, 2/0,5 espina bífida, 5/4 polidactilia, 0/2 defectos de reducción de miembros y 2/3 hipospadias. Se determinó que los 3 primeros pudieran estar asociados con la exposición al fármaco, pero otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

La administración de los derivados de la xantina en un momento próximo al parto se asoció con taquicardia e inquietud en el neonato, cuando las cifras eran superiores a 10 µg/ml y es posible que los niveles terapéuticos del fármaco en la madre cerca del término de la gestación puedan ser tóxicos para el recién nacido.

La apnea se asoció con un síndrome de abstinencia en el neonato, cuando el feto estuvo expuesto al fármaco a lo largo de la gestación.

Aunque los derivados de la xantina pueden inhibir las contracciones uterinas, no parece que prolonguen la duración del parto.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

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.

Se ha utilizado durante muchos años en el tratamiento del asma y en la actualidad se considera agente de tercera elección en el tratamiento durante el embarazo.

Bibliografía

- Arwood LL, Dasta JF, Friedman C. Placental transfer of theophylline: two case reports. *Pediatrics* 1979;63:844-6.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1567-9.
- Carter BL, Driscoll CE, Smith GD. Theophylline clearance during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986;68:555-9.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;154.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Frederiksen MC, Ruo TI, et al. Theophylline pharmacokinetics in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:321-8.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:297.
- Horowitz DA, Gablonski W, Metha KA. Apnea associated with theophylline withdrawal in a term neonate. *Am J Dis Child* 1982;136:73-4.
- Labovitz E, Spector S. Placental theophylline transfer in pregnant asthmatics. *JAMA* 1982;247:786-8.
- Mabie WC. Asma durante el embarazo. *Clin Obstet Ginecol* (ed esp) 1996;1:51-62.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;257.
- Romero R, Kadar N, et al. Pharmacokinetics of intravenous theophylline in pregnant patients at term. *Am J Perinatol* 1983;1:31-5.
- Rubin PC. Prescribing in pregnancy. General principles. *Br Med J* 1986;293:1415-7.
- Sutton PL, Koup JR, et al. The pharmacokinetics of theophylline in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:174.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:889.

Fármaco	TERBUTALINA, <i>sulfato de</i>					
Grupo farmacológico	Simpaticomimético (adrenérgico), broncodilatador					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco cruza la placenta humana y tras la administración de 0,25 mg por vía intravenosa (IV) a la madre durante la segunda etapa del parto, los niveles en sangre del cordón entre 7 y 60 minutos después de la última dosis oscilaron en 12% y 55% de los existentes en sangre materna, media 36%.

La administración por vía subcutánea a ratas, ratones o conejos a dosis 1.500 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano no tiene efectos teratogénos.

No se informó que la administración a la madre durante el 1° trimestre de la gestación tenga efectos teratogénos sobre el feto humano.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 149 fueron expuestos durante el 1° trimestre; en 7 (4,7%) se observaron malformaciones al nacer de 6 esperadas, incluyendo (encontradas/esperadas) 3/2 malformaciones cardiovasculares y 1/0 Labio leporino. No se observaron anomalías en otras 4 categorías asignadas como espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o bien hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

El fármaco fue utilizado como tocolítico durante muchos años y sus efectos adversos tanto maternos como fetales son similares a los de otros β -miméticos. La administración se puede asociar con efectos adversos maternos y los más frecuentes son el aumento de la frecuencia cardíaca con aumento de la tensión sistólica y descenso de la diastólica, sin cambios en la tensión arterial media y sin repercusión sobre el feto; pero aunque su incidencia es baja (menos del 5%) puede ser grave.

La utilización por vía oral tras el tratamiento inicial por vía IV no demostró ser eficaz; no disminuye la actividad uterina, no reduce la tasa de recurrencia de la amenaza de parto pretérmino, ni mejora el resultado perinatal.

Se utilizó en el tratamiento del sufrimiento fetal

agudo durante el parto donde la relajación uterina que causa el fármaco disminuye la isquemia causada por las contracciones uterinas y puede mejorar el pH fetal y los patrones anormales de la frecuencia cardíaca fetal.

Los efectos secundarios de los β -miméticos administrados por vía parenteral incluyeron edema agudo de pulmón, isquemia miocárdica, arritmias cardíacas, vasoespamo cerebral, hipotensión, hiperglucemia, hipopotasemia, aumento del lactato sérico y descenso de la hemoglobina.

Aunque la administración no se asoció con macrosomía fetal, el peso al nacer de los recién nacidos de madres tratadas con este fármaco tiende a ser mayor para la edad al nacer que los controles, aunque otras observaciones no confirman este hecho.

Por otra parte, aunque la administración se puede asociar con efectos adversos en la madre, los efectos adversos sobre el recién nacido son poco frecuentes, entre ellos taquicardia transitoria e hipoglucemia. Además se sugirió que el tratamiento a largo plazo se puede asociar con alteraciones de la función miocárdica del neonato y necrosis miocárdica.

Al igual que otros β -miméticos, disminuye la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria neonatal.

Los estudios a largo plazo sobre los recién nacidos que habían estado expuestos intraútero no indican efectos adversos.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Terbutaline sulfate. Section 12:12. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:276.
- Benedetti TJ. Maternal complications of parenteral B-sympathomimetic therapy for premature labor. Am J Obstet Gynecol 1983;145:1-6.
- Bergman B, Hedner T. Antepartum administration of terbutaline and the incidence of hyaline membrane disease in preterm infants. Acta Obstet Gynecol Scand 1978;57:217-21.
- Braden GL, von Oeyen PT, Germain MJ, et al. Ritodrine- and terbutaline-induced

hypokalemia in preterm labor: mechanisms and consequences. *Kidney Int* 1997;51:1867-75. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1538-41. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;153. • Ingemarsson I, Westgren M, Lindberg C, et al. Single injection of terbutaline in term labor: placental transfer and effects on maternal and fetal carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:697-701. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fletcher SE, Fyfe DA, Case CL, et al. Myocardial necrosis in a newborn after long-term maternal subcutaneous terbutaline infusion for suppression of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1401-4. • Hudgens DR, Conradi SE. Sudden death associated with terbutaline sulfate administration. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:120-1. • Ingemarsson I, Aruikumar S, Ratnam SS. Single injection of terbutaline in term labor. 1. Effect on fetal pH in cases with prolonged bradycardia. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:859-65. • Lewis R, Mercer BM, Salama M, et al. Oral terbutaline after parenteral tocolysis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:834-7. • Main EK, Main DM, Gabbe SG. Chronic oral terbutaline tocolytic therapy is associated with maternal glucose intolerance. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:644-7. • Perry KG Jr, Morrison JC, Rust OA, et al. Incidence of adverse cardiopulmonary effects with low-dose continuous terbutaline infusion. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1273-7. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;259. • Rasmussen OB, Larsen B. Lungeodem under terbutalininfusion mod truende for tidlig fødsel. *Ugeskr Laeger* 1993;155:1303-4. • Regenstein AC, Belluomini J, Katz M. Terbutaline tocolysis and glucose intolerance. *Obstet Gynecol* 1993;81:739-41. • Robins GW, Blount BW, Arline A. Effect of terbutaline tocolysis on infant birthweight. *J Fam Pract* 1995;40:581-5. • Rust OA, Bofill JA, Arriola RM, et al. The clinical efficacy of oral tocolytic therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:838-42. • Svenningsen NW. Follow-up studies on preterm infants after maternal B-receptor agonist treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;Suppl 108:67-70. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:896. • Thorkelsson T, Loughhead JL. Long-term subcutaneous terbutaline tocolysis: report of possible neonatal toxicity. *J Perinatol* 1991;11:235-8.

Fármaco		AMANTADINA			
Grupo farmacológico		Antiparkinsoniano, antivirico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 teratogénos 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 teratogénico 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 teratogénos 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 teratogénos 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, Roussio 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, Merckat 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, McMcGlashan 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		AMBENONIO, <i>cloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Parasimpaticomimético (colinérgico)			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, sin embargo, se comunicó el paso transplacentario de piridostigmina cuando se administró dosis altas por vía oral y esta posibilidad debe ser considerada con el fármaco.

Aunque los inhibidores de la colinesterasa son aparentemente seguros para el feto, pueden afectar al neonato. Se observó debilidad muscular transitoria hasta en el 20% de los nacidos de madres tratadas con estos fármacos durante la gestación.

Se describió el caso de una mujer con miastenia gravis expuesta a 60 mg/día del fármaco además de 420 mg/día de piridostigmina y 105 mg/día de neostigmina; al final del embarazo nació un niño aparentemente sano.

Los inhibidores de la colinesterasa pueden causar irritabilidad uterina e inducir el parto pretérmino cuando se administran por vía intravenosa a la mujer gestante.

Aproximadamente un 12% de los nacidos de madres miasténicas manifiestan una miastenia gravis neonatal transitoria, debido al paso transplacentario de los anticuerpos maternos.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;54-5. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • McNall PG, Jafarnia MR. Management of myasthenia gravis in the obstetrical patient. Am J Obstet Gynecol 1965;92:518-25. • Plauché WC. Miastenia graves en madres y sus recién nacidos. Clin Obstet Ginecol (ed esp) 1991;1:79-94.

Fármaco		ANFETAMINA			
Grupo farmacológico		Estimulante del sistema nervioso central			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada, el fármaco cruza la placenta humana.

La administración de metanfetamina por vía intravenosa a ovejas próximo al término de la gestación, cruza la placenta acumulándose en el feto, causa aumento de la tensión arterial fetal y descenso de la

saturación de la oxihemoglobina y del pH arterial.

En tanto que la administración al ratón a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano tiene efectos potencialmente teratógenos produciendo malformaciones cardíacas y efectos embriotóxicos.

Se sugirió que la exposición del feto humano a las anfetaminas se asocia con malformaciones fetales.

Un estudio retrospectivo incluyó 219 niños de 2 años de edad con malformaciones cardíacas y los comparó con 153 niños de la misma edad sin anomalías cardíacas, no observaron diferencias en la exposición a la dextroanfetamina durante el embarazo o durante el período crítico del desarrollo del corazón entre ambos grupos. En la misma publicación, los autores describen un estudio prospectivo sobre 52 madres consumidoras documentadas de dextroanfetamina durante el período vulnerable del desarrollo cardíaco, cuyo resultado se comparó con otro grupo de madres no consumidoras; no observaron malformaciones cardíacas en ninguno de los grupos, la incidencia de malformaciones congénitas fue similar. En consecuencia este estudio no pudo demostrar asociación entre la dextroanfetamina y los defectos cardíacos congénitos.

Un informe posterior de los mismos autores indicó, por el contrario, que existe una relación significativa entre la exposición a la dextroanfetamina y las malformaciones cardíacas. Compararon 184 niños de edad inferior al año con anomalías cardíacas con 108 controles, reportaron diferencias significativas entre la exposición al fármaco de 18% vs 8%, exposición durante el período vulnerable de 11% vs 3% e historia familiar de lesiones cardíacas congénitas de 27% vs 6%.

Otros informes de casos relacionaron la exposición fetal al fármaco con exencefalia, anomalías cardíacas, y atresia de las vías biliares.

Un estudio prospectivo comparó la incidencia de defectos congénitos en los nacidos de 1.824 madres que consumían fármacos anorexígenos, principalmente anfetaminas, durante el embarazo, con 8.989 madres no consumidoras. La incidencia de defectos congénitos fue similar en ambos grupos, 3,7% vs 3,4% respectivamente.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 671 casos de exposición a los derivados de las anfetaminas durante el 1º trimestre de la gestación; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de fármacos.

Un estudio analizó la influencia del consumo crónico de metanfetamina sobre el neonato, sólo encontró un peso medio al nacer más bajo en el grupo de consumidoras (3.172 g vs 3.327 g), mientras que el resto

de los parámetros estudiados, incluyendo longitud, perímetro cefálico, Apgar y edad de la gestación al nacer fueron similares.

Los nacidos de madres consumidoras crónicas de anfetaminas durante la gestación pueden presentar un síndrome de abstinencia neonatal, caracterizado por patrón anormal del sueño, mala alimentación, temblores e hipertensión.

Otro estudio informó hallazgos ecoencefalográficos en los primeros 3 días después del nacimiento en 74 nacidos a término cuyas madres habían consumido cocaína o metanfetamina y sin otros factores de riesgo de lesión cerebral. El 35,1% de los nacidos expuestos tuvieron anomalías craneales detectables por ultrasonografía (hemorragia intraventricular, ecodensidades y lesiones cavitarias), en comparación con el 5,3% de los controles. Estas lesiones son similares a las observadas en los adultos adictos al consumo de anfetaminas y cocaína.

También un estudio informó sobre los resultados de un seguimiento hasta los 14 años de edad de los nacidos de madres adictas al consumo del fármaco durante el embarazo. En el 8º grado escolar, el 15% estaba un grado por debajo del que les correspondía para su edad biológica (media de la población del 5%). Las puntuaciones en matemáticas, lengua y actividades deportivas eran significativamente inferiores que las de sus compañeros de clase. A los 10 años de edad las niñas tenían un peso y una talla inferior al del promedio de la población. A los 14 años de edad los varones eran más altos y tenían más peso que sus compañeros.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

El uso de las anfetaminas por indicación médica, si es que tienen alguna, no parece estar asociado con un riesgo significativo de anomalías congénitas. No parecen tener efectos teratógenos.

Su uso se asocia con un síndrome de abstinencia neonatal, pero los pocos estudios disponibles de seguimiento a largo plazo no han demostrado secuelas importantes.

El abuso de las anfetaminas por la madre tiene riesgos significativos sobre el feto y recién nacido, asociándose con crecimiento intrauterino retardado, nacimiento pretérmino y aumento de la morbilidad materna y perinatal. Estos hechos son probablemente de origen multifactorial, en relación con el consumo de otras drogas, el estilo de vida y la salud de la mujer. Sin embargo, la existencia de lesiones cerebrales en los nacidos expuestos intraútero parece estar directamente relacionados con la acción

vasoconstrictora de las anfetaminas.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;74-80. • Burchfield DJ, Lucas VW, Abrams RM, et al. Disposition and pharmacodynamics of methamphetamine in pregnant sheep. JAMA 1991;265:1968-73. • Cernerud L, Eriksson M, Jonsson B, et al. Amphetamine addiction during pregnancy: 14-year follow-up of growth and school performance. Acta Paediatr 1996;85:204-8. • Dixon SD, Bejar R. Echoencephalographic findings in neonates associated with maternal cocaine and methamphetamine use: incidence and clinical correlates. J Pediatr 1989;115:770-8. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Gilbert EF, Khoury GH. Dextroamphetamine and congenital cardiac malformations. J Pediatr 1970;76:638. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:346-7. • Levin JN. Amphetamine ingestion with biliary atresia. J Pediatr 1971;79:130-1. • Matera RF, Zabala H, Jimenez AP. Bifid exencephalia: teratogen action of amphetamine. Int Surg 1968;50:79-85. • Milkovich L, van den Berg BJ. Effects of antenatal exposure to anorectic drugs. Am J Obstet Gynecol 1977;129:637-42. • Nora JJ, McNamara DG, Fraser FC. Dextroamphetamine sulphate and human malformations. Lancet 1967;1:570-1. • Nora JJ, Trasler DG, Fraser FC. Malformations in mice induced by dexamphetamine sulphate. Lancet 1965;2:1021-2. • Nora JJ, Vargo T, Nora A, et al. Dextroamphetamine: a possible environmental trigger in cardiovascular malformations. Lancet 1970;1:1290-1. • Oro AS, Dixon SD. Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. J Pediatr 1987;111:571-8. • Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;21. • Ramin SM, Little BB, Trimmer KJ, et al. Methamphetamine use during pregnancy in a large urban population (abstract). Am J Obstet Gynecol 1992;166:353. • Stek A, Fisher B, Clark KE. Maternal and fetal cardiovascular responses to methamphetamine (abstract). Am J Obstet Gynecol 1993;168:333. • Stewart JL, Meeker JE. Fetal and infant deaths associated with maternal methamphetamine abuse. J Anal Toxicol 1997;21:515-7. • Sussman S. Narcotic and methamphetamine use during pregnancy: effect on newborn infants. Am J Dis Child 1963;106:325-30.

Fármaco	APROBARBITAL					
Sinónimos	Aprobarbitona					
Grupo farmacológico	Sedante, hipnótico barbitúrico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
D	D	D	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

Sin embargo, los barbitúricos cruzan con rapidez la placenta humana, alcanzando niveles en sangre fetal próximos a los observados en la madre muy pocos minutos después de su administración parenteral. Cuando se administran por vía oral se distribuyen por los tejidos fetales alcanzando concentraciones algo inferiores a las maternas.

No se dispone de información si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos o efectos adversos fetales.

No se informó que la administración a la madre se asocie con malformaciones fetales; no existen estudios adecuados.

Los nacidos pretérmino son particularmente susceptibles a los efectos depresores de los barbitúricos, y estos fármacos se deben utilizar con precaución cuando se sospecha que puede ocurrir el nacimiento antes del término de la gestación.

Los barbitúricos pueden causar hemorragia posparto y enfermedad hemorrágica del recién nacido,

similar a la causada por el déficit de vitamina K y reversible con su administración.

Los recién nacidos cuyas madres fueron tratadas con barbitúricos durante el último trimestre de la gestación pueden presentar un síndrome de abstinencia neonatal desde 1 a 14 días después del nacimiento caracterizado por hiperactividad, inquietud, alteraciones del sueño, temblor e hiperreflexia.

Los neonatos de las madres que recibieron barbitúricos durante el parto deben ser vigilados después del nacimiento para identificar signos de depresión respiratoria neonatal.

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 (ver fenobarbital).

Se recomienda que la vitamina K se administre un mes antes y durante el parto en la mujer embarazada tratada con barbitúricos. El neonato debe también recibir vitamina K inmediatamente después del nacimiento.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Barbiturates. Section 28:24.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1395. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;95. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	BACLOFENO					
Grupo farmacológico	Relajante músculo esquelético					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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.

La administración a ratas a dosis 7 veces superiores a las recomendadas en el ser humano (DRH) tiene efectos teratógenos aumentando la incidencia de onfalocele y de osificación incompleta del esternón. En conejos a 13 veces superiores la DRH aumenta la incidencia de falta de osificación de las falanges en los miembros fetales.

Otros autores sin embargo no hallaron efectos teratogénicos cuando se administran en el período de organogénesis a ratas, ratones o conejos.

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.

No se localizaron informes que asocien la administración a la madre con defectos congénitos en la descendencia.

Se reportó el caso de una mujer de 29 años cuadripléjica por lesión a nivel cervical C6-7, tratada con 1000 µg/día mediante infusión continua por vía intratecal durante 15 meses debido a espasticidad refractaria a otros fármacos. Se concibió un embarazo luego de estimular la ovulación con citrato de clomifeno. La dosis del fármaco se fue aumentando paulatinamente a 1400 µg/día para el control de la espasticidad. Sin embargo, las contracciones uterinas desencadenaron síntomas espásticos muy importantes asociados con disregulación autonómica, por lo que se decide la interrupción del embarazo en la semana 35 de gestación. Mediante la administración epidural continua de bupivacaína a dosis 11,25 mg/hora se logró una adecuada relajación, finalizando la gestación mediante cesárea con un nacido vivo de 2.040 gr, con puntuación del Apgar de 9 y 10 al minuto y a los cinco minutos de vida respectivamente.

te, sin evidencias de malformaciones congénitas.

Otro caso reportó una mujer de 38 años con lesión cervical a nivel de C5 y espasticidad; recibió el fármaco en perfusión continua por vía intratecal por 3,5 años, quedó embarazada recibiendo una dosis de 140 µg/día del fármaco con buen control de la sintomatología durante toda la gestación. A las 36 semanas por cesárea nace un niño vivo de 2.155 gr y puntuación del Apgar 9 y 10 al minuto y a los cinco minutos de vida respectivamente. No se objetivaron malformaciones congénitas mayores ni meros tanto al examen físico como a la ecografía, con evolución normal a los 24 meses de vida.

Tres meses después del nacimiento, la misma paciente queda embarazada nuevamente recibiendo similar dosis y vía del fármaco. Nace por cesárea a la semana 34, recién nacido vivo de 2.240 gr, puntuación del Apgar 8 y 10 al minuto y a los cinco minutos de vida respectivamente. No se evidencian malformaciones y al año de vida presenta un desarrollo normal.

Por otra parte, se notificó también convulsiones en un lactante de 1 semana de vida cuya madre había recibido el fármaco por vía oral durante la gestación. Las convulsiones no respondieron al tratamiento con antiepilépticos, lidocaína y piridoxina, pero cesaron a los 30 minutos luego de administrarle baclofeno.

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 pero son contradictorios 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.

La experiencia clínica con el uso de este fármaco en la gestación es muy pequeña para sacar conclusiones

sobre los efectos teratogénicos y no teratogénicos.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;145-6. • Calderón Muñoz FC, Marco DG, et al. Pregnancy outcome in a woman exposed to continuous intrathecal baclofen infusion. Ann Pharmacother 2000;34:956. • Delhaas EM, Verhagen J. Pregnancy in a quadriplegic patient treated with continuous intrathecal baclofen infusion to manage her severe spasticity. Case report. Paraplegia 1992;30:527-8. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Muñoz FC, Marco DG, et al. Pregnancy outcome in a woman exposed to continuous intrathecal baclofen infusion. Ann Pharmacother 2000;34:956. • Ratnayaka BD, Dhaliwal H, Watkin S. Drug points: Neonatal convulsions after withdrawal of baclofen. BMJ 2001;323:85. • Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 6th ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1989:66. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1709.

Fármaco		BARBEXACLONA			
Grupo farmacológico		Anticonvulsivante			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un compuesto formado de fenobarbital y levopropilhexedrina (ver fenobarbital).

Recomendaciones

(ver fenobarbital)

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;117. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:473.

Fármaco		BETAHISTINA			
Grupo farmacológico		Antivertiginoso			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información 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

• Betts T, Harris D, Gadd E. The effects of two anti-vertigo drugs (betahistine and prochlorperazine) on driving skills. Br J Clin Pharmacol 1991;32:455-

8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;137. • Kingma H, Bonink M, et al. Dose-dependent effect of betahistine on the vestibulo-ocular reflex: a double-blind, placebo controlled study in patients with paroxysmal vertigo. Acta Otolaryngol 1997;5:641-6. • Schmidt JT, Huizing EH. The clinical drug trial in Meniere's disease with emphasis on the effect of betahistine Acta Otolaryngol 1992;497(Suppl):1-189.

Fármaco		BIPERIDENO			
Grupo farmacológico		Antiparkinsoniano, anticolinérgico			
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 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.

No se dispone de información 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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;163. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;122. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		BROMURO			
Grupo farmacológico		Sedantes, anticonvulsivos			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
D	D	D	D	D	D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética de las sales de bromuro en la mujer embarazada. El nivel normal de bromuro en sangre del cordón umbilical es de 8,6 µg/ml (3,1-28,5 µg/ml).

No hay evidencias si la administración de sales de bromuro al animal de experimentación tiene efectos adversos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 986 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 2.610 en cualquier etapa de la gestación. En ambos grupos los datos no permiten establecer relación entre la

exposición y las malformaciones fetales mayores o menores.

Se informó que la exposición fetal crónica se puede asociar con crecimiento intrauterino retardado; sin embargo esta observación se basa sólo en la existencia de informes de casos clínicos aislados.

Se describieron varios casos de intoxicación neonatal caracterizados por succión pobre, disminución del reflejo de Moro, letargia e hipotonía, tras su acumulación por el paso transplacentario, bien por tratamiento farmacológico materno o bien por exposición a material de laboratorio fotográfico. La mayoría de los niños evolucionaron favorablemente con crecimiento y desarrollo normal, excepto un

caso en que a los 9 meses de edad persistía una hipotonía de los músculos de la nuca.

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 se recomienda su uso en el curso de la gestación, si es que en la actualidad tienen alguna indicación.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;176. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Finken RL, Robertson WO. Transplacental bromism. Am J Dis Child 1963;106:224-6. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977;402-6. • Mangurten HH, Ban R. Neonatal hypotonia secondary to transplacental bromism. J Pediatr 1974;85:426-8. • Mangurten HH, Kaye CI. Neonatal bromism secondary to maternal exposure in a photographic laboratory. J Pediatr 1982;100:596-8. • Miller ME, Cosgriff JM, Roghmann KJ. Cord serum bromide concentration: variation and lack of association with pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1987;157:826-30. • Opitz JM, Grosse RF, Haneberg B. Congenital effects of bromism? Lancet 1972;1:91-2. • Pleasure JR, Blackburn MG. Neonatal bromide intoxication: prenatal ingestion of a large quantity of bromides with transplacental accumulation in the fetus. Pediatrics 1975;55:503-6. • Rossiter EJR, Rendel-Short TJ. Congenital effects of bromism? Lancet 1972;2:705. • Sweetman SC, Blake PS, McMGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1793.

Fármaco	BUFENINA, <i>hidrocloruro de</i>				
Sinónimos	Hidrocloruro de nilidrin				
Grupo farmacológico	Vasodilatador				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni sobre si el fármaco cruza la placenta humana.

No se informó que la administración al animal de experimentación tenga efectos teratogénos u otros efectos adversos.

La experiencia clínica con el uso de la bufenina es muy limitada, sin que se haya informado de efectos adversos graves sobre la madre o el feto.

El fármaco no modifica la tensión arterial sistólica, causando un descenso de la resistencia vascular pe-

riférica mayor que el de la tensión arterial diastólica.

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.

Bibliografía

• Castren O, Gummerus M, Saarikoski S. Treatment of imminent premature labour. Acta Obstet Gynecol Scand 1975;54:95-100. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;37. • During VR, Mauch I. Effects of nylidrin (Dilatol) on blood pressure of hypertensive patients in advanced pregnancy. Zentralbl Gynaekol 1980;102:193-8. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Retzke VU, Schwarz R, Barten G. Cardiovascular effects of nylidrin (Dilatol) in pregnancy. Zentralbl Gynaekol 1976;98:1059-65.

Fármaco	CARBAMAZEPINA				
Grupo farmacológico	Antiepiléptico				
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Sin embargo, múltiples factores presentes en el embarazo pueden alterar los niveles séricos del fármaco, como la unión a las proteínas, el retraso del vaciamiento gástrico, los cambios en el volumen intravascular y la estimulación estrogénica de las enzimas oxidativas de los microsomas hepáticos.

Mientras que la cifra total de algunos anticonvulsivantes como la carbamazepina (76% unida a las proteínas) está disminuida, la del fármaco activo no unido a las proteínas aumenta durante el embarazo. Sin embargo la medida de la concentración del fármaco libre no es un método que esté ampliamente disponible.

Cruza la placenta humana y los niveles en sangre fetal son 50-80% de los observados en sangre materna; alcanza concentraciones más altas en hígado y riñón fetal que en cerebro o pulmón.

En el adulto los niveles terapéuticos en suero son de 4-10 mg/l; la dosis habitual fuera del embarazo es de 600-1200 mg/día repartidos en 3-4 dosis pero por los cambios en el volumen de distribución y en el metabolismo, las dosis durante el embarazo pueden ser mayores. La vida media habitual es inicialmente de 36 horas y a largo plazo de 16 horas.

La administración a ratas a dosis 10-25 veces la máxima recomendada en el ser humano (DMRH) basados en 1.200 mg/día o 1,5 a 4 veces la DMRH basados en la superficie corporal, tiene efectos teratogénos como malformaciones en las costillas, paladar hendido, pies zambo y anoftalmía, así como otros efectos adversos.

Aunque numerosos informes sugieren una asociación entre el uso de anticonvulsivantes, epilepsia y un aumento en la incidencia de defectos al nacer, una relación causal con muchos de estos fármacos no se estableció.

El riesgo de malformaciones mayores, anomalías menores y rasgos dismórficos es de 2 a 3 veces más alto en los nacidos de madres con epilepsia que reciben tratamiento anticonvulsivante que en los nacidos de madres sin epilepsia. Es posible que una parte de

este riesgo sea causado por una predisposición hereditaria a los defectos congénitos en ciertas familias.

Un informe sobre 983 embarazadas encontró una incidencia global de 14,3% de malformaciones en los nacidos de madres tratadas con anticonvulsivantes, además informó de 5,7% de malformaciones para el fármaco, 14,3% primidona, 11,1% valproato, 9,1% fenilhidantoína y 5,1% fenobarbital.

Se describió su uso precoz durante el embarazo en una mujer de 35 años con hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, epilepsia y obesidad mórbida. Fue tratada con espironolactona, atorvastatina, rosiglitazona, glicazida, acarbose, hidroclorotiazida, carbamazepina, amitriptilina, clordiazepóxido, entre otras hasta la semana 8 de gestación que se confirmó el embarazo, luego del cual se suspendieron todos estos fármacos y reemplazados por alfametilidopa e insulina durante el tiempo restante. A la semana 36 se realizó cesárea naciendo una niña de 3.500 gr, Apgar 7-8 al minuto y al los cinco minutos de vida respectivamente, aparentemente sana hasta los 4 meses de vida.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 172 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 13 recién nacidos (7,6%) presentaron malformaciones congénitas de 7 esperados, incluyendo 4 casos de anomalías cardiovasculares de 2 esperados y 1 de espina bífida de ninguno esperado. No se informaron de otras anomalías distribuidas en 4 categorías como labio leporino, polidactilia, hipospadias y defectos de reducción de miembros. Aunque la información no discrimina entre mono y politerapia, el número de malformaciones observadas sugiere una asociación entre el fármaco y los defectos congénitos.

Otra publicación propuso que el fármaco podría ser teratogénico luego de analizar retrospectivamente la exposición de 8 recién nacidos al fármaco, 4 de ellos como monodroga y los restantes en combinación con otros anticonvulsivantes como el fenobarbital en 2, primidona en 1 y finalmente fenobarbital en 1. El seguimiento de los recién nacidos determinó restricción del crecimiento intrauterino (2 casos), mal rendimiento neonatal (3 casos, no determinado en 4), crecimiento post natal deficiente (3 casos, no determinado en 4), retraso en el desa-

rrullo (3 casos, no determinado en 4), microcefalia (3 casos, no determinado en 4), fisura palpebral (2 casos), nariz corta con un largo surco en la línea media del labio superior (2 casos), uñas hipoplásicas (4 casos) y defectos cardíacos (2 casos).

Posteriormente un estudio de casos y controles analizó 54 nacimientos expuestos durante el 1º trimestre, como monodroga en 50 y en combinación con otros anticonvulsivantes en 22 restantes (fenobarbital en 12, fenobarbital y ácido valproico en 4, primidona en 3, ácido valproico en 1, etoxusimida en 1 y finalmente primidona y etoxusimida en 1). El grupo control formaron 72 gestantes. En el grupo de los casos se informaron 5 (10%) malformaciones mayores entre ellas un caso de mielomeningocele, septo ventricular múltiple, hernia inguinal en 1 respectivamente (todos ellos expuestos a monodroga) y úvula hendida en 2 (expuestos al fármaco y al fenobarbital). En el grupo control hallaron 5 (7%) malformaciones mayores. En tanto que en ambos grupos hallaron igual número de malformaciones menores (sin significancia estadística).

Basados en la combinación de ambos estudios, los investigadores argumentan que la exposición se asocia con un patrón de malformaciones congénitas, caracterizado por defectos craneofaciales menores, hipoplasia de las uñas y retraso en el desarrollo.

Posteriormente, se describieron similares hallazgos en 6 de 47 niños (edades entre 6 meses a 6 años) que fueron expuestos al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación, por lo que lo denominaron "síndrome carbamicepínico" a los niños con dichas características faciales dismórficas. Pero por otra parte, observaron que el área cognitiva estaba por debajo del promedio normal para la edad en todos ellos.

Otros informes sugirieron que la exposición fetal se asocia con defectos del tubo neural (DTN). Los efectos de los antagonistas del ácido fólico (AAF) cuando son expuestos durante 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, metotrexate, sulfasalazina, pirimetamina, triantereno y trimetoprima, en tanto que el grupo II aquellos fármacos que afectaban a otras enzimas en el metabolismo de los folatos, alteran la absorción o aumentan 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 (IC 95% 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 contraste la suplementación con ácido fólico no logró la reducción del riesgo para dichas malformaciones como sí ocurrió con el grupo I.

Por otra parte, en 1.307 embarazos en que la exposición no estuvo combinada con ácido valproico, se observaron 8 nacidos con espina bífida. La incidencia observada de 0,6% (1/163) es 9 veces más alta que el riesgo esperado de DTN.

Un estudio de farmacovigilancia dispone información sobre 1.490 embarazos de las cuales 107 fueron expuestos a fármacos anticonvulsivantes durante el 1º trimestre. Se identificaron 4 casos de espina bífida, de los que 3 habían estado expuestos al fármaco, uno junto con ácido valproico, y dos a fenitoína, barbitúricos o primidona, sólo o combinados. Concluyeron afirmando que la exposición intraútero durante el 1º trimestre de la gestación, sin la exposición simultánea a otros fármacos, se asocia con un riesgo de espina bífida del 1%. El riesgo relativo estimado fue de 13,7 (IC 95% 5,6-33,7) veces la tasa estimada.

Publicaciones similares fueron realizadas luego, en las cuales algunos autores concluían que se debía suplementar con ácido fólico a las madres que consumían fármacos antiepilépticos para evitar la ocurrencia de DTN.

A pesar de que la utilización de los fármacos anticonvulsivantes se asocia con un mayor riesgo de anomalías fetales, es necesario un buen control de

las convulsiones antes de que se inicie la gestación. Estas se asocian con mayor probabilidad de pérdida del embarazo, nacimiento pretérmino y hemorragia intracraneal.

Los recién nacidos expuestos al fármaco (como único fármaco) durante la gestación tienen una circunferencia cefálica 7 mm inferior que los controles y la disminución del tamaño cefálico persiste a los 18 meses de vida.

Otro estudio comparó niños con y sin el antecedente de exposición pero no demostraron alteraciones neuroconductuales.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo o si la

paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los potenciales peligros para el feto.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Cuando una mujer inicia su embarazo mientras está siendo tratada con fármacos antiepilépticos no debe interrumpir la medicación, ya que puede precipitar la aparición de un "status" epiléptico. Siempre que sea posible recurrir a la monoterapia y utilizar la dosis más baja que proporciona niveles en sangre eficaces para prevenir los episodios convulsivos.

Como los niveles séricos se modifican durante el embarazo es aconsejable cuantificarlos al menos cada trimestre en las pacientes que no tienen un buen control, además de valorar el estado clínico (signos de toxicidad).

Se debe recomendar la suplementación periconcepcional con folatos para prevenir los DTN ya que se han relacionado con frecuencia.

Bibliografía

- American College of Obstetricians and Gynecologists: Seizure disorders in pregnancy. ACOG Educational Bulletin 1996;231.
- Andermann S, citado por Eller DP, Patterson A, Webb GW. Implicaciones maternas y fetales del tratamiento anticonvulsivo durante el embarazo. Temas Actuales en Obstetricia y Ginecología 1997;3:473-82.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;217-25.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;119.
- 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.
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, et al. Neural tube defects in relation to use folic acid antagonists during pregnancy. Am J Epidemiol 2001;153:981-8.
- Hillesmaa VK, Teramo K, et al. Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. Lancet 1981;2:165-7.
- Jones KL, Johnson KA, Adams J, Lacro RV. Teratogenic effects of carbamazepine. N Engl J Med 1989;321:1481.
- Jones KL, Lacro RV, et al. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. N Engl J Med 1989;320:1661-6.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Nau H, Kuhn W, Egger HJ, et al. Anticonvulsants during pregnancy and lactation: transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1982;7:508-43.
- Niebly JR, Blake DA, et al. Carbamazepine levels in pregnancy and lactation. Obstet Gynecol 1979;53:139-40.
- Pynnonen S, Knuto J, et al. Carbamazepine: placental transport, tissue concentrations in the foetus and newborns, and level in milk. Acta Pharmacol Toxicol 1977;41:244-53.
- Ornoy A, Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. Arch Dis Child 1996;75:517-20.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;42.
- Rane A, Bertilsson L, Palmer L. Disposition of placentally transferred carbamazepine (Tegretol) in the newborn. Eur J Clin Pharmacol 1975;8:283-4.
- Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. N Engl J Med 1991;324:674-7.
- Scolnik D, Molman I, Rover J, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. JAMA 1994;271:767-70.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;475.
- Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, et al. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. Reprod Toxicol 2004;18:619-21.
- Yerby MS. Epilepsy and pregnancy. New issues for an old disorder. Neurol Clin 1993;11:777-86.

Fármaco		CINARIZINA			
Grupo farmacológico		Antivertiginoso, antihistamínico, vasodilatador			
FDA		CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer em-

barazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No hay datos disponibles si la administración al ani-

mal de experimentación o a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos y no teratogénicos.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen

estudios disponibles 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

- Rayburn WF. Chronic medical disorders during pregnancy. J Reprod Med 1997;42:1-24.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;66.

Fármaco		CITICOLINA			
Grupo farmacológico		Vasodilatador cerebral, psicoestimulante			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No hay datos disponibles de que la administración al animal de experimentación o a la mujer embarazada tenga efectos teratogénicos y no teratogénicos.

Recomendaciones

La seguridad del uso fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles 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

- Capitan M, Avila L. Utilización de los medicamentos durante el embarazo y la lactancia. Insalud. Notas Farmacoterapéuticas. Vol 5, N° 9, 1998.
- Ferro JM, Davalos A. Other neuroprotective therapies on trial in acute stroke. Cerebrovascular Diseases 2006;21(Suppl 2):127-30.
- Yücel N, Caylı SR, Ates O, et al. Evaluation of the neuroprotective effects of citicoline after experimental spinal cord injury: improved behavioral and neuroanatomical recovery. Neurochem Res 2006;6:767-75.

Fármaco		COPOLIMERO 1			
Sinónimos		Acetato de glatiramero			
Grupo farmacológico		Inmunomodulador, citoquinas			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su alto peso molecular cabría esperar que no lo haga.

La administración a ratas y conejos por vía subcutánea durante la organogénesis a dosis 18 y 36 veces superiores a las recomendadas en el ser humano basado en la superficie corporal respectivamente, no demostró efectos adversos.

No se informó que la administración a la mujer em-

barazada tenga efectos teratógenos ni 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 repro-

ducción, el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones, y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso en el curso de la gestación o bien evitarlo durante el 1º trimestre de la gestación.

Bibliografía

• Aharoni R, Kayhan B, Brenner O, et al. Immunomodulatory therapeutic effect of glatiramer acetate on several murine models of inflammatory bowel disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318:68-78. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;731-2. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006;12:309-20. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1832. • Zwibel HL; Copolymer-1 Treatment Study Principal Investigators. Glatiramer acetate in treatment-naïve and prior interferon-beta-1b-treated multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2006;113:378-86.

Fármaco		DANTROLENO <i>sódico</i>			
Grupo farmacológico		Relajante muscular			
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; cruza la placenta humana y su relación feto/materna es de 0,29 a 0,69.

La administración al animal de experimentación tiene efectos embriocidas y en algunas especies, produce anomalías esqueléticas.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer durante el embarazo tiene efectos teratógenos.

Se reportó su uso en la prevención de la hipertermia maligna en la analgesia obstétrica sin que los recién nacidos hayan presentado efectos adversos al nacimiento.

Sin embargo, debido al escaso número de exposi-

ciones durante el 3º trimestre y ante la ausencia de reportes de exposición en el 1º o 2º trimestre de la gestación, algunos autores no recomiendan su uso, además es muy baja la frecuencia en la que se presenta esta patología (1:12.000 anestesiados en niños y 1:40.000 en adultos).

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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;422-3. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Johnson C, Edleman KJ. Malignant hyperthermia: a review. *J Perinatol* 1992;12:61-71. • Morison DH. Placental transfer of dantrolene. *Anesthesiology* 1983;59:265. • Nagaoka T, Osaka F, Hatano M. Reproductive studies of dantrolene. Teratogenicity study in rabbits. *Clinical Report* 1977;11:2212-17. • Nagaoka T, Osaka F, et al. Reproductive test of dantrolene. Teratogenicity study in rats. *Clinical Report* 1977;11:2218-30. • Sessler DI. Malignant hyperthermia. *J Pediatr* 1986;109:9-14. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1989:549. • Shime J, Gare D, et al. Dantrolene in pregnancy: lack of adverse effects on the fetus and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:831-4. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1712-3.

Fármaco	DEXTROANFETAMINA, sulfato de				
Sinónimos	Dexanfetamina, sulfato de				
Grupo farmacológico	Estimulante sistema nervioso central				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. No obstante, otros fármacos del grupo como la anfetamina y metanfetamina lo hacen. Ésta última, cruza la placenta en el animal de experimentación, acumulándose en el feto y causando aumento de la tensión arterial fetal, descenso de la saturación de la oxihemoglobina y del pH arterial. Los niveles del fármaco en sangre fetal son similares a los observados en la madre.

La administración de anfetaminas al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano tiene efectos potencialmente teratogénos produciendo malformaciones cardíacas en el ratón y efectos embriotóxicos.

Se sugirió que la exposición del feto humano a las anfetaminas se asocia con malformaciones cardíacas, exencefalia, microcefalia y atresia biliar.

En un estudio retrospectivo se comparó 219 niños de 2 años de edad con malformación cardíaca con 153 niños de la misma edad sin anomalías cardíacas, no se observaron diferencias en la exposición a la dextroanfetamina durante el embarazo o durante el período crítico del desarrollo del corazón entre ambos grupos. En la misma publicación, los autores describen un estudio prospectivo sobre 52 madres consumidoras documentadas del fármaco durante el período vulnerable del desarrollo cardíaco y el resultado se comparó con otros grupos de madres no consumidoras; no se observaron malformaciones cardíacas en ninguno de los grupos y la incidencia global de malformaciones congénitas fue similar. En consecuencia este estudio no pudo demostrar asociación entre el fármaco y los defectos cardíacos congénitos.

Un informe posterior de los mismos autores indica, por el contrario, que existe una relación significativa entre la exposición y las malformaciones cardíacas; informaron 184 niños menores de 1 año con anomalías cardíacas y lo compararon con 108 niños sanos como controles. Se encontró una diferencia significativa entre la exposición al fármaco (18% vs 8%),

exposición durante el período vulnerable (11% vs 3%), e historia familiar de lesiones cardíacas congénitas (27% vs 6%).

Un estudio prospectivo comparó la incidencia de defectos congénitos en los nacidos de 1.824 madres que consumían fármacos anorexígenos, principalmente anfetaminas durante el embarazo, con 8.989 madres no consumidoras. La incidencia de defectos congénitos fue similar en ambos grupos 3,7% frente a 3,4%.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 671 casos de exposición a los derivados de las anfetaminas durante el 1º trimestre de la gestación; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a este grupo de fármacos.

Un estudio analizó la influencia del consumo crónico de metanfetamina sobre el neonato, sólo encontró un peso medio al nacer más bajo en el grupo de consumidoras (3.172 gr vs 3.327 gr), mientras que el resto de los parámetros estudiados, incluyendo longitud, perímetro cefálico, Apgar y edad de la gestación al nacer, fueron similares.

Por otra parte, los recién nacidos de madres consumidoras crónicas de anfetaminas durante la gestación, pueden presentar un síndrome de abstinencia neonatal, caracterizado por un patrón anormal del sueño, mala alimentación, temblores e hipertonía.

Un estudio informó de hallazgos ecoencefalográficos en los primeros tres días después del nacimiento en 74 nacidos a término cuyas madres habían consumido cocaína o metanfetamina y sin otros factores de riesgo de lesión cerebral. El 35,1% de los nacidos expuestos a los fármacos tuvieron anomalías craneales detectables por ultrasonografía, en comparación con el 5,3% de los controles. Las lesiones observadas en los nacidos expuestos a las drogas fueron hemorragia intraventricular, ecodensidades de asociación conocida con necrosis y lesiones cavitarias. Estas lesiones localizadas en los ganglios basales, lóbulos frontales o fosa posterior, fueron similares a las observadas en adultos adictos al consumo de anfetaminas y cocaína.

Un estudio informó sobre los resultados del segui-

miento hasta 14 años de edad de los recién nacidos de madres adictas al consumo de anfetaminas durante el embarazo. En el 8º grado escolar, el 15% estaba un grado por debajo del que les correspondía por su edad biológica (media de la población del 5%). Las puntuaciones en matemáticas, lengua y actividades deportivas eran significativamente inferiores que las de sus compañeros de clase. A los 10 años de edad las niñas tenían un peso y una talla inferior al del promedio de la población. A los 14 años de edad los varones eran más altos y tenían más peso que sus compañeros.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

El uso de las anfetaminas por indicación médica, si

es que tienen alguna, no parece estar asociado con riesgo significativo de anomalías congénitas. No parecen tener efectos teratogénos.

Su uso se asocia con un síndrome de abstinencia neonatal, pero los pocos estudios disponibles de seguimiento a largo plazo no han demostrado secuelas.

El abuso de las anfetaminas por la madre tiene riesgos significativos sobre el feto y recién nacido, asociándose con crecimiento intrauterino retardado, nacimiento pretérmino, aumento de la morbilidad materna y perinatal. Estos hechos son probablemente de origen multifactorial, en relación con el consumo de otras drogas, el estilo de vida y la salud de la mujer. Sin embargo, la existencia de lesiones cerebrales en los nacidos expuestos intraútero parece estar directamente relacionados con la acción vasoconstrictora de las anfetaminas.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;447. • Burchfield DJ, Lucas VW, Abrams RM, et al. Disposition and pharmacodynamics of methamphetamine in pregnant sheep. JAMA 1991;265:1968-73. • Cernerud L, Eriksson M, Jonsson B, et al. Amphetamine addiction during pregnancy: 14-year follow-up of growth and school performance. Acta Paediatr 1996;85:204-8. • Dixon SD, Bejar R. Echoencephalographic findings in neonates associated with maternal cocaine and methamphetamine use: incidence and clinical correlates. J Pediatr 1989;115:770-8. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Gilbert EF, Khoury GH. Dextroamphetamine and congenital cardiac malformations. J Pediatr 1970;76:638. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977;346-7. • Levin JN. Amphetamine ingestion with biliary atresia. J Pediatr 1971;79:130-1. • Milkovich L, van den Berg BJ. Effects of antenatal exposure to anorectic drugs. Am J Obstet Gynecol 1977;129:637-42. • Matera RF, Zabala H, Jimenez AP. Bifid exencephalia: teratogen action of amphetamine. Int Surg 1968;50:79-85. • Nora JJ, McNamara DG, Fraser FC. Dextroamphetamine sulphate and human malformations. Lancet 1967;1:570-1. • Nora JJ, Trasler DG, Fraser FC. Malformations in mice induced by dexamphetamine sulphate. Lancet 1965;2:1021-2. • Nora JJ, Vargo T, Nora A, et al. Dextroamphetamine use during pregnancy: effect on newborn infants. Am J Dis Child 1963;106:325-30. • Oro AS, Dixon SD. Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. J Pediatr 1987;111:571-8. • Ramin SM, Little BB, Trimmer KJ, et al. Methamphetamine use during pregnancy in a large urban population (abstract). Am J Obstet Gynecol 1992;166:353. • Sussman S. Narcotic and methamphetamine use during pregnancy: effect on newborn infants. Am J Dis Child 1963;106:325-30. • Stek A, Fisher B, Clark KE. Maternal and fetal cardiovascular responses to methamphetamine (abstract). Am J Obstet Gynecol 1993;168:333. • Stewart JL, Meeker JE. Fetal and infant deaths associated with maternal methamphetamine abuse. J Anal Toxicol 1997;21:515-7. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1044-5.

Fármaco	DIHIDROERGOCRISTINA				
Grupo farmacológico	Vasodilatador, antivertiginoso				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 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

• Bicalho B, Guzzo GC, Lilla S, et al. Pharmacokinetics of dihydroergocristine and its major metabolite 8'-hydroxy-dihydroergocristine in human

plasma. Curr Drug Metab 2005;6:519-29. • Lee A et al. Cardiovascular and blood disorders during pregnancy: part 1. Pharm J 1995; 254: 24-7. • Pons Rocher F. The effect of pharmacological treatment in the compensation of vertigo. Anales otorrinolaringológicos iberoamericanos 1999;26:271-91.

Fármaco		EDROFONIO, <i>cloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Parasimpaticomimético (colinérgico)			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Debido a su estructura de amonio cuaternario, no cabe esperar que cruce la placenta a dosis terapéuticas. Sin embargo se comunicó el paso transplacentario de piridostigmina cuando se administran dosis altas por vía oral, por lo que esta posibilidad debe ser considerada.

El fármaco se utilizó durante el embarazo sin identificarse malformaciones congénitas en los recién nacidos.

Por otra parte, aunque los inhibidores de la colinesterasa son aparentemente seguros para el feto, pueden afectar al neonato. Se observó una debilidad muscular transitoria hasta en el 20% de los nacidos de madres tratadas con estos fármacos durante la

gestación.

Los inhibidores de la colinesterasa pueden causar irritabilidad uterina e inducir el parto pretérmino cuando se administran por vía intravenosa a mujeres gestantes.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;539. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Plauche WC. Miastenia graves en madres y sus recién nacidos. Clin Obstet Ginecol (ed esp) 1991;1:79-94. • Plauche WC. Myasthenia gravis in pregnancy: an up-date. Am J Obstet Gynecol 1979;135:691-7. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;112. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1641.

Fármaco		ERGOTAMINA, <i>tartrato de</i>			
Grupo farmacológico		Antimigrañoso, alcaloide ergotínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim X	2º trim X	3º trim X	1º trim X	2º trim X	3º trim X

(*) 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 al animal de experimentación durante el período de organogénesis no tiene efectos teratógenos; sin embargo, cuando se administra a la

rata a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano se asocia con mayor incidencia de desnutrición fetal, aumento de la mortalidad perinatal y retraso en el desarrollo, éstos últimos también evidenciados en el ratón y conejo.

Numerosos autores sostienen que su uso está contraindicado en el embarazo o bien debe ser usado con precaución debido a los efectos oxitócicos que

produce, pero también se debe considerar la baja incidencia de jaquecas durante el embarazo en las que pudiera estar indicado el fármaco.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 25 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre, 2 recién nacidos con malformaciones; el número de observaciones es muy pequeño como para obtener alguna conclusión.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 59 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 9 (15,3%) se observaron defectos al nacer de 2 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 1/0,6 malformaciones cardiovasculares, 0/0 paladar hendido, 0/0 espina bífida, 1/0 polidactilia, 0/0 defectos de reducción de miembros y 1/0 hipospadias. Estos datos sugieren una posible asociación entre la exposición al fármaco y las anomalías fetales, pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Se reportaron otros informes de casos clínicos aislados que describen efectos adversos sobre el feto asociados a la exposición del fármaco. Así, una mujer con migraña consumió entre 6 a 8 tabletas diarias que contenían 1 mg de ergotamina y 100 mg de cafeína a lo largo de 6 gestaciones; cuatro finalizaron en aborto, 1 nacido pretérmino de talla baja para la edad de la gestación y el otro nacido pretérmino con múltiples áreas de atresia del yeyuno.

También se informó de un caso de síndrome de Mobius posiblemente relacionado de la acción vasoconstrictora e inductora de contracciones uterinas asociado con la exposición al fármaco en la semana 6 de gestación.

Además se documentó el caso de una mujer expuesta accidentalmente 2 mg del fármaco en forma de supositorios a la semana 39, causando contracciones uterinas y taquicardia fetal. Se realizó cesárea de urgencia ante la sospecha de desprendimiento

de la placenta normalmente insertada, pero no se halló signos claros de hemorragia retroplacentaria. El recién nacido se recuperó rápidamente después del nacimiento y su desarrollo fue normal hasta los 10 años de vida.

Por otra parte, la administración a dosis altas a la mujer embarazada se puede asociar con hipoxia y muerte fetal, posiblemente por el desencadenamiento de contracciones uterinas intensas y prolongadas con disminución de la perfusión placentaria, aunque también se sugirió una vasoconstricción con descenso de la perfusión uterina, cambios en la resistencia vascular periférica y del retorno venoso, que conducen a la isquemia miocárdica fetal.

Otro informe describió un recién nacido con microcefalia, paraplejía y extremidades inferiores hipotónicas e hipodesarrolladas, cuya madre con migraña severa había consumido en las primeras 14 semanas de gestación 2 mg de ergotamina, 100 mg de cafeína, 0,25 mg de belladona y 60 mg de fenobarbital, entre otros fármacos. Los hallazgos sugirieron detención del desarrollo cerebral después de la semana 10-13 de gestación, posiblemente por un mecanismo de disrupción vascular secundario a la acción de los fármacos.

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. Está contraindicado durante la gestación.

La utilización ocasional del fármaco a dosis pequeñas, parece no tener efectos adversos sobre el feto. Sin embargo, dosis altas o dosis terapéuticas utilizadas durante periodos prolongados de tiempo pueden poner en peligro al feto al interrumpir el aporte de sangre fetal por su efecto vasoconstrictor.

No se recomienda su uso en el tratamiento de la migraña durante el embarazo.

Bibliografía

- Au KL, Woo JS, Wong VC. Intrauterine death from ergotamine overdosage. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1985;19:313-5.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;583-7.
- de Groot AN, van Dongen PW, et al. Ergotamine-induced fetal stress: review of side effects of ergot alkaloids during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1993;51:73-7.
- Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;115.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Graf WD, Shepard TH. Uterine contraction in the development of Mobius syndrome. J Child Neurol. 1997;12:225-7.
- Graham JM Jr, Marin Padilla M, Hoefnagel D. Jejunal atresia associated with Cafergot ingestion during pregnancy. Clin Pediatr 1983;22:226-8.
- Grauwiler J, Schön H. Teratological experiments with ergotamine in mice, rats and rabbits. Teratology 1973;7:227-36.
- Heinonen OP, Sloan D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;358-60.
- Hughes HE, Goldstein DA. Birth defects following maternal exposure to ergotamine, beta blockers, and caffeine. J Med Genet 1988;25:396-9.
- Lance JW. The pharmacotherapy of migraine. Med J Aust 1986;144:85-8.
- Massey EW. Migraine during pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1977;32:693-6.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;116.
- Reik L jr. Headaches in pregnancy. Semin Neurol 1988;8:187-92.
- Silberstein SD. Headaches and women: treatment of the pregnant and lactating migraineur. Headache 1993;33:533-40.

Fármaco	ETOSUXIMIDA					
Grupo farmacológico	Anticonvulsivante					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim D	2º trim D	3º trim 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 al animal de experimentación se asocia con efectos teratogénicos efectos no teratogénicos.

Una revisión de 163 casos publicados en la literatura encontró 10 recién nacidos con malformaciones congénitas; las más frecuentes fueron persistencia del ductus arterioso (8 casos); labio leporino y/o paladar hendido (7 casos), facie mongólica, cuello cor-

to, pezón accesorio (1 caso); hidrocefalia (1 caso).

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 18 fueron expuestos durante el 1º trimestre; no se observaron malformaciones al nacer de 1 esperada.

Por otra parte, se informó un cuadro hemorrágico de aparición espontánea en un nacido expuesto intraútero a la etosuximida.

La información sobre el riesgo teratogénico es difícil de analizar por la ausencia de información específica sobre las malformaciones observadas, múltiples

combinaciones de fármacos y diferencias en la metodología de los estudios.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en animales y aquellos realizados en mujeres son difíciles de evaluar en cuanto a su riesgo teratogénico, 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, la etosuximida tiene menor riesgo teratogénico que los anticonvulsivantes derivados de la oxazolidinodiona (trimetadiona y parametadiona) y se considera como el tratamiento de elección del pequeño mal durante el 1º trimestre del embarazo.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;614-5. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992. • Speidel BD, Meadow SR. Epilepsy, anticonvulsants and congenital malformations. Drugs 1974;8:354-65. • The National Institute of Health. Anticonvulsants found to have teratogenic potencial. JAMA 1981;241:36.

Fármaco	ETOTOÍNA					
Grupo farmacológico	Anticonvulsivante					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
D	D	D	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, sin embargo la fenitoína, otro anticonvulsivante derivado de la hidantoína lo hace.

No hay evidencias si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o bien otros efectos fetales adversos.

Las administración a la mujer embarazada se informó en 6 casos durante el 1º trimestre, 2 nacidos con malformaciones incluidos labio leporino y persisten-

cia del ductus arterioso. A pesar de no existir una relación de causa-efecto, este hecho sugiere que el fármaco puede ser un teratogénico potencial.

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 (ver fenitoína).

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican 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;615-6. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	FENITOÍNA					
Sinónimos	Difenilhidantoína					
Grupo farmacológico	Anticonvulsivante					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
D	D	D	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

En el adulto los niveles terapéuticos en suero son de 10-20 mg/litro (total) y de 1-2 mg/litro (libre). La dosis habitual fuera del embarazo es de 300-500 mg/día repartidos en una o varias dosis, sin embargo por los cambios en el volumen de distribución y en el metabolismo, pueden ser mayores. La vida media habitual es de 24 horas.

Aunque numerosos informes sugieren una asociación entre el uso de anticonvulsivantes, epilepsia y un aumento en la incidencia de defectos de los recién nacidos, una relación causal con muchos de estos fármacos no se ha establecido.

El riesgo de malformaciones mayores, anomalías menores y rasgos dismórficos es de 2 a 3 veces más alto en los recién nacidos de madres con epilepsia que reciben tratamientos anticonvulsivantes que en los recién nacidos de madres sin epilepsia. Es posible que una parte de este riesgo sea causado por una predisposición hereditaria a los defectos congénitos en ciertas familias.

Un estudio prospectivo incluyó 517 madres gestantes con epilepsia en un centro italiano, excluidas las alteraciones cromosómicas o genéticas, anomalías menores, abortos espontáneos o inducidos, resultaron 452 gestaciones de las cuales 427 fueron expuestas a anticonvulsivantes, 313 a monoterapias, 31 al fármaco. Hallaron 42 (9,3%) malformaciones para todos los anticonvulsivantes estudiados y específicamente 3 expuestos a la fenotína como monoterapia, reportando 1 caso de hernia umbilical, pie equinovaro y luxación congénita de la cadera para cada uno. Los autores concluyeron que los anticonvulsivantes fueron un factor primario para el aumento de la tasa de malformaciones.

Otro informe sobre 983 embarazadas encontró una incidencia global de 14,3% de malformaciones en los nacidos de madres tratadas con anticonvulsivantes, además informó tasas de malformaciones de 9,1% para el fármaco, 14,3% para la primidona, 11,1% valproato, 5,7% carbamazepina y 5,1% fenobarbital.

Los efectos de los antagonistas del ácido fólico cuando son expuestos durante el 2º o 3º trimestre fueron evaluados en un estudio multicéntrico de casos y controles del "Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study". Los antagonistas del ácido fólico se clasificaron en grupo I formado por los inhibidores de la dihidrofolato reductasa como la aminopterina, metotrexate, sulfasalazina, pirimetamina, triantereño y trimetoprima, en tanto que el grupo II aquellos fármacos que afectaban a otras enzimas en el metabolismo de los folatos, alteran la absorción

o aumentan 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 de 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 (IC 95% 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 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 2,2 (IC 95% 1,4-3,5), malformaciones urinarias 2,5 (IC 95% 1,2-5,0) y para el labio leporino 2,5 (IC 95% 1,5-4,2). En contraste la suplementación con ácido fólico no logró la reducción del riesgo para dichas malformaciones como sí ocurrió con el grupo I.

La exposición fetal se asoció con el "síndrome de la hidantoína fetal", formado por un patrón variable de alteraciones en el crecimiento y en el rendimiento que incluye anomalías craneofaciales (puente nasal ancho, fontanelas amplias, cuello corto, hipertelorismo, microcefalia, ptosis palpebral, entre otros), hipoplasia de las falanges distales y deficiencia mental.

Aunque muchos de los recién nacidos con este síndrome estuvieron expuestos a más de un fármaco anticonvulsivante durante el embarazo, el patrón completo de malformaciones fue documentado sólo en los recién nacidos de madres que tomaron hidantoínas.

Sin embargo, en la actualidad se considera que existe un cierto grado de solapamiento entre los efectos de los diferentes fármacos anticonvulsivantes y algunos autores consideran más apropiado hablar del "síndrome fetal por fármacos antiepilépticos".

En un estudio prospectivo de 35 recién nacidos expuestos prenatalmente, el 11% presentó problemas

graves y 36% adicional problemas moderados; al menos 4 de los nacidos desarrollaron neuroblastoma.

En algunos casos los efectos teratogénos son secundarios a niveles altos de epóxidos, que son normalmente eliminados por la acción de la enzima epóxido hidrolasa, pero en algunos individuos su actividad es baja.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, de los cuales 332 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 15 (4,5%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 13 esperados, incluyendo (encontradas/esperadas) 5/3 malformaciones cardiovasculares, 1/0 espina bífida y 1/1 hipospadias. No se observaron anomalías en otras categorías como labio leporino, polidactilia o defectos de reducción de miembros.

Algunas observaciones sugieren que es un carcinógeno humano transplacentario causando neuroblastomas, tumor de Wilms extrarenal, entre otros, por lo que se recomienda que los recién nacidos expuestos intraútero al fármaco sean controlados durante varios años.

La exposición fetal puede causar enfermedad hemorrágica en el recién nacido durante las primeras 24 horas de vida, similar a la causada por el déficit de vitamina K (déficit de los factores II, VII, IX y X) y reversible con su administración. El mecanismo no es bien conocido.

Otros informes sugieren que la exposición fetal se asoció con defectos del tubo neural (DTN); por lo que algunos investigadores recomiendan que las mujeres que toman antiepilépticos deben suplementar la alimentación con ácido fólico a las mismas dosis de las mujeres que han dado a luz a niños con DTN.

Sin embargo, aunque el ácido fólico puede reducir las concentraciones séricas del fármaco, ello no parece constituir un problema en la práctica clínica diaria.

A pesar de que la utilización de los fármacos anticonvulsivantes se asocia con un mayor riesgo de anomalías fetales, es necesario un buen control de las convulsiones antes de que se inicie la gestación, ya que se asocian con una mayor probabilidad de pérdida del embarazo, nacimiento pretérmino y hemorragia intracraneal.

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.

La utilización durante el embarazo implica riesgos fetales como malformaciones congénitas y enfermedad hemorrágica del recién nacido. Sin embargo, se debe considerar que el riesgo para la madre existe si el fármaco no se utiliza para controlar las convulsiones. En esta situación es preferible continuar con la administración del fármaco durante la gestación, ya que los beneficios esperados para la salud de la madre son superiores a los riesgos potenciales para el feto.

Cuando una mujer inicia su embarazo mientras está siendo tratada con fármacos antiepilépticos no debe interrumpir la medicación, ya que puede precipitar la aparición de un "status" epiléptico.

Siempre que sea posible se debe recurrir a la monoterapia y utilizar la dosis más baja que proporciona niveles en sangre eficaces para prevenir los episodios convulsivos.

Como los niveles séricos se modifican durante el embarazo es aconsejable cuantificarlos al menos cada trimestre en las pacientes que no tienen un buen control, además de valorar el estado clínico (signos de toxicidad).

Para contrarrestar el riesgo de hemorragias neonatales se recomienda como prevención administrar vitamina K a la madre a partir de las 36 semanas y luego al recién nacido, aunque algunos autores cuestionan la administración profiláctica.

Bibliografía

- Allen RW Jr, Ogden B, et al. Fetal hydantoin syndrome, neuroblastoma, and hemorrhagic disease in a neonate. JAMA 1980;244:1464-5.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Seizure disorders in pregnancy. ACOG Educational Bulletin 1996;231.
- Andermann S, citado por Eller DP, Patterson A, Webb GW. Implicaciones maternas y fetales del tratamiento anticonvulsivo durante el embarazo. Temas Actuales en Obstetricia y Ginecología 1997;3:473-82.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1297-1307.
- Buehler BA, Delimont D, et al. Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. N Engl J Med 1990;322:1567-72.
- Canger R, Battino D, Canevini MP, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. Epilepsia 1999;40:1231-6.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;118.
- Ehrenbard LT, Chagantirs RS. Cancer in the fetal hydantoin syndrome. Lancet 1981;2:97.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gailly E, Granstrom ML, et al. Minor anomalies in offspring of epileptic mothers. J Pediatr 1988;112:520-9.
- Hanson JW, Myrianthopoulos NC, Sedgwick MA, et al. Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. J Pediatr 1976;89:662-8.
- Hanson JW, Smith DW. The fetal hydantoin syndrome. J Pediatr 1975;87:285-290.
- 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.
- Hey E. Effect of maternal anticonvulsant treatment on neonatal blood coagulation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;81:F208-10.
- Loughnan PM, Gold H, Vance JC. Phenytoin teratogenicity in man. Lancet 1973;1:70-2.
- Meadow SR. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. Lancet 1968;2:1296.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;128.
- Srinivasan G, Seeler RA, et al. Maternal anticonvulsant therapy and hemorrhagic disease of the newborn. Obstet Gynecol 1982;59:250-2.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:482-8.

Fármaco		FENOBARBITAL			
Grupo farmacológico		Anticonvulsivante barbitúrico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
D	D	D	D	D	D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Los barbitúricos cruzan con rapidez la placenta humana, alcanzando niveles en sangre fetal próximos a los observados en la madre en muy pocos minutos tras la administración parenteral. Cuando se administran por vía oral, se distribuyen por los tejidos fetales alcanzando concentraciones algo inferiores a las maternas.

En el adulto los niveles terapéuticos del fármaco en suero es de 15-40 mg/litro; niveles superiores a 50 mg/litro inducen el coma y superiores a 80 mg/litro son potencialmente mortales. La dosis habitual fuera del embarazo es de 90-180 mg/día repartidos en 2-3 dosis (por los cambios en el volumen de distribución y en el metabolismo, las dosis durante el embarazo pueden ser mayores). La vida media habitual es de 100 horas.

Aunque numerosos informes sugieren una asociación entre el uso de anticonvulsivantes, epilepsia y un aumento en la incidencia de defectos al nacer en los recién nacidos, una relación causal con muchos de estos fármacos no se ha establecido.

El riesgo de malformaciones mayores, anomalías menores y rasgos dismórficos es de 2 a 3 veces más alto en los recién nacidos de madres con epilepsia que reciben tratamiento anticonvulsivantes que en los recién nacidos de madres sin epilepsia. Es posible que una parte de este riesgo sea causado por una predisposición hereditaria a los defectos congénitos en ciertas familias.

Un informe sobre 983 embarazadas encontró una incidencia global de 14,3% de malformaciones en los recién nacidos de madres tratadas con anticonvulsivantes, además informó de 5,1% de malformaciones para el fármaco, 14,3% para la primidona, 11,1% valproato, 9,1% fenilhidantoína y 5,7% carbamazepina.

La relación entre el uso de barbitúricos y las anomalías congénitas es poco clara; cuando el fenobarbital se administra como monoterapia puede ser teratogénico, pero cuando se combina con la fenitoína el efecto teratogénico es mayor aún.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 1.415 casos de expo-

sición al fármaco durante el 1º trimestre y 18.037 en cualquier etapa de la gestación. No se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de fármacos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 334 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 20 (6,0%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 14 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 8/3 malformaciones cardiovasculares, 1/1 labio leporino, 1/0 espina bífida, 1/1 polidactilia, 0/1 defectos de reducción de miembros y 1/1 hipospadias. Sólo los datos correspondientes a las anomalías cardíacas sugirieron una posible asociación, aunque otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Otro estudio prospectivo que incluyó 517 madres gestantes con epilepsia en un centro italiano, excluidas las alteraciones cromosómicas o genéticas, anomalías menores, abortos espontáneos o inducidos, resultaron 452 gestaciones de las cuales 427 fueron expuestas a anticonvulsivantes, 313 a monoterapias, 83 al fármaco. Hallaron 42 (9,3%) malformaciones para todos los anticonvulsivantes estudiados y específicamente 4 expuestos al fenobarbital como monoterapia, reportando un caso de tetralogía de Fallot, hidronefrosis, hernia umbilical y finalmente luxación congénita de la cadera en cada uno. Los autores concluyeron que los anticonvulsivantes fueron un factor primario para el aumento de la tasa de malformaciones.

Los efectos de los antagonistas del ácido fólico cuando son expuestos durante el 2º o 3º trimestre fueron evaluados en un estudio multicéntrico de casos y controles del "Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study". Los antagonistas del ácido fólico se clasificaron en grupo I formado por los inhibidores de la dihidrofolato reductasa como la aminopterina, metotrexate, sulfasalazina, pirimetamina, triantere-no y trimetoprima, en tanto que el grupo II, aquellos fármacos que afectaban a otras enzimas en el metabolismo de los folatos, alteran la absorción o aumentan 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 (IC 95% 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 2,5 (IC 95% 1,2-5,0) y para el labio leporino 2,5 (IC 95% 1,5-4,2). En contraste la suplementación con ácido fólico no logró la reducción del riesgo para dichas malformaciones como sí ocurrió con el grupo I.

Un síndrome similar al de la hidantoína fetal, caracterizado por anomalías craneofaciales, retraso prenatal y postnatal del crecimiento y anomalías menores, se describió en los recién nacidos expuestos intraútero a dosis muy altas del fármaco.

Por otra parte, los barbitúricos pueden causar hemorragia postparto y enfermedad hemorrágica del recién nacido, similar a la causada por el déficit de

vitamina K (déficit de los factores II, VII, IX y X) y reversible con su administración.

Los neonatos cuyas madres fueron tratadas con barbitúricos durante el último trimestre de la gestación pueden presentar un síndrome de abstinencia neonatal desde 1 a 14 días después del nacimiento caracterizado por hiperactividad, inquietud, alteraciones del sueño, temblor e hiperreflexia.

De igual manera, los neonatos de las madres que recibieron barbitúricos durante el parto deben ser vigilados después del nacimiento para identificar signos de depresión respiratoria neonatal.

Los nacidos pretérmino son particularmente susceptibles a los efectos depresores de los barbitúricos, por lo que deben utilizarse con precaución cuando se sospecha que puede ocurrir el nacimiento antes del término de la gestación.

Se informó una asociación entre la exposición prenatal con un menor rendimiento intelectual en varones adultos.

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.

La administración a la madre aumenta el riesgo para el feto en el sentido de malformaciones congénitas menores, hemorragia al nacer y síndrome de abstinencia. Sin embargo, el riesgo materno es mayor si se suspende la administración del fármaco y se pierde el control de las convulsiones, por lo que se recomienda continuar con su administración.

La hemorragia periventricular o intraventricular es un problema que causa morbilidad y mortalidad importantes. Con el objetivo de disminuir la incidencia y la gravedad de la misma, en los recién nacidos de muy bajo peso se ha utilizado la administración prenatal de fenobarbital, sólo o combinado con vitamina K.

Bibliografía

- American College of Obstetricians and Gynecologists: Seizure disorders in pregnancy. ACOG Educational Bulletin 1996;231.
- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Barbiturates. Section 28:24.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1395.
- Andermann S, citado por Eller DP, Patterson A, Webb GV. Implicaciones maternas y fetales del tratamiento anticonvulsivo durante el embarazo. Temas Actuales en Obstetricia y Ginecología 1997;3:473-82.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1277-85.
- Canger R, Battino D, Canevini MP, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. Epilepsia 1999;40:1231-6.
- De Carolis MP, Romagnoli C, Frezza S, et al. Placental transfer of phenobarbital: what is new? Dev Pharmacol Ther 1992;19:19-26.
- Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;117.
- Desmond MM, Schwanecke RP, Wilson GS, et al. Maternal barbiturate utilization and neonatal withdrawal symptomatology. J Pediatr 1972;80:190-7.
- 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, 1977:336-9.
- 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.
- Morales WJ. Terapéutica prenatal para minimizar la hemorragia intraventricular neonatal. Clin Obstet Ginecol (ed. esp.) 1991;2:317-24.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;129.
- Seip M. Growth retardation, dysmorphic facies and minor malformations following massive exposure to phenobarbital in utero. Acta Paediatr Scand 1976;65:617-21.
- Srinivasan G, Seeler RA, et al. Maternal anticonvulsant therapy and hemorrhagic disease of the newborn. Obstet Gynecol 1982;59:250-2.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:488-91.
- Reinisch JM, Saunders SA, Mortensen EL. In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. JAMA 1995;274:1518-25.

Fármaco	FENSUXIMIDA					
Grupo farmacológico	Anticonvulsivante					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
D	D	D	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

Se reportaron tres gestaciones expuestas al fármaco, pero debido al uso de otras drogas anticonvulsivantes no es posible precisar el grado de teratogenicidad, si lo hubiera. De todos modos las malformaciones asociadas fueron genitales ambiguos, hernia inguinal y estenosis pilórica.

Sin embargo, tiene menor riesgo teratógeno que los anticonvulsivantes derivados de la oxazolidinodiona (trimetadiona y parametadiona).

El fármaco de elección en el tratamiento del pequeño mal durante el 1º trimestre del embarazo es la

etosuximida.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1289-90.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fedrick J. Epilepsy and pregnancy: a report from the Oxford Record Linkage Study. Br Med J 1973;2:442-8.
- McMullin GP. Teratogenic effects of anticonvulsants. Br Med J 1971;4:430.
- The National Institute of Health. Anticonvulsants found to have teratogenic potencial. JAMA 1981;241:36.

Fármaco	FISOSTIGMINA					
Sinónimos	Eserina					
Grupo farmacológico	Parasimpaticomimético (colinérgico)					
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. A diferencia de la neostigmina y piridostigmina, compuestos de amonio cuaternario, el fármaco es un compuesto terciario que cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y cabría esperar que lo haga en la placenta humana.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos teratógenos sobre el feto humano; no

existen estudios adecuados.

Los inhibidores de la colinesterasa pueden afectar a los recién nacidos de madres miasténicas tratadas con estos fármacos durante el embarazo. Entre un 15 y 20% de los recién nacidos de dichas madres desarrollan debilidad muscular transitoria.

Aunque se sugirió que este hecho puede ser debido a la acción de los fármacos, se considera que la miastenia neonatal es debido al paso trasplacentario

de anticuerpos del tipo IgG contra el receptor de la acetilcolina.

Se utiliza en raras ocasiones, ya que en el tratamiento de la miastenia gravis durante el embarazo es preferible el uso de la neostigmina o piridostigmina.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1308. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Plauché WG. Myasthenia gravis in pregnancy: An update. Am J Obstet Gynecol 1979; 135:691-7. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1642.

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.

Fármaco	FLUNARIZINA, hidrocloreuro de					
Grupo farmacológico	Antivertiginoso, antihistamínico, vasodilatador cerebral y periférico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a conejos y a ratas a dosis 280 veces la utilizada en el ser humano respectivamente, no demostró efectos teratogénicos.

No se dispone de información sobre efectos teratogénicos o efectos adversos fetales en la administración del fármaco a la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;137. • Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;132.

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 debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Fármaco	GABAPENTINA					
Grupo farmacológico	Anticonvulsivante					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratones por vía oral durante la organogénesis a dosis 1 a 4 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal (DMRHSC), demostró retraso en la osificación de los huesos del cráneo, vértebras y patas delanteras. De igual manera el retraso en la osificación fue documentado luego de la administra-

ción a ratas a 1 - 5 veces superiores a la DMRHSC, así como hidronefrosis o hidrouréter durante la organogénesis o más tarde.

La experiencia con el uso durante el embarazo es muy escasa limitándose a casos aislados; no existen estudios adecuados.

Un estudio de recién nacidos expuestos al fármaco y a carbamezepina, informó 7 nacidos con holoprosencefalia, 5 reportaron exposición a la carbamezepina (2 como monoterapia y 3 en terapia combinada). Sin embargo, como no fueron tenidos en cuenta la ausencia de datos familiares ante una posible asociación familiar con la malformación o bien antecedentes maternos de alteraciones neurológicas, los datos deben ser confirmados por otros estudios.

Una revisión reportó 16 gestaciones expuestas al fármaco como parte de los estudios preclínicos de aprobación del fármaco y estudios posteriores a ello; resultando 1 gestación en curso al momento de la publicación, 7 niños vivos y aparentemente sanos, 5 interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) y 3 malformaciones congénitas, no se informó de los detalles pero no reportaron un patrón malformativo.

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 se observaron 2 defectos congénitos en fetos que finalizaron el embarazo en abortos, pero no todos ellos fueron examinados. El fármaco fue expuesto en 17 gestaciones durante el 1º trimestre, reportando 4 IVE, 2 abortos espontáneos y 11 recién nacidos vivos y aparentemente sanos (1 prematuro).

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

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;708-9.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;121.
- Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. N Engl J Med 1996;334:1583-90.
- Morrell MJ. The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy, and fetal outcome. Epilepsia 1996;37(Suppl 6):S34-44.
- Rosa F. Holoprosencephaly and antiepileptic exposures. Teratology 1995;51:230.
- 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		GINKGO BILOBA			
Sinónimos		Ginkgo, árbol de los cuarenta escudos			
Grupo farmacológico		Vasoactivo cerebral de origen vegetal			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas a dosis superiores a 1.600 mg/kg/día no produce efectos teratogénicos. No demostró ser mutagénico en animales de experimentación.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

No se localizaron informes que describan su uso durante el embarazo.

Recomendaciones

La seguridad del uso fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en mujeres gestantes, 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. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;726-8. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1831.

Fármaco	LAMOTRIGINA					
Grupo farmacológico	Anticonvulsivante					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco cruza la placenta humana con niveles plasmáticos que aparentemente disminuyen durante el embarazo.

La administración tanto a ratones a dosis 1,2 veces superiores a la máxima de mantenimiento utilizada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMMHSC), a ratas a 0,5 veces la DMMHSC como a conejos a 1,1 veces la DMMHSC no demostró efectos teratogénicos. Pero en los dos primeros se observaron efectos fetales tóxicos como reducción del peso y retraso en la osificación.

Además se sugirió que en ratas reduce las concentraciones séricas de ácido fólico, similar al que produce el ácido valproico como antagonista de los folatos, pero un estudio en mujeres no gestantes relevó que la disminución no era significativa como para inhibir la acción de la dihidrofolato reductasa.

Un estudio basado en el “Lamotrigine Pregnancy Registry”, informó el seguimiento prospectivo de 785 gestaciones expuestas (794 fetos - 7 mellizos y 1 trillizos), 482 como monoterapia. De éstos últimos la exposición en el 1º trimestre fue en 455 gestaciones, resultando 12 (2,9%) malformaciones congénitas mayores (1 interrupción voluntaria del embarazo - IVE). No se observaron patrones definidos que pudieran sugerir una causa común. Además registraron 22 abortos espontáneos, 17 IVE sin evidencias de malformaciones congénitas, 2 muertes fetales y 402 nacidos vivos sin malformaciones.

Para la exposición a politerapia informaron 312 casos (88 acompañados del ácido valproico); 298 durante el 1º trimestre resultando 16 (5,9%) malformaciones congénitas mayores (3 IVE). Cuando se analizó la exposición junto al ácido valproico la tasa de malformaciones congénitas aumentó a 12,5%.

En virtud del número bajo de exposiciones para descartar aumento en la frecuencia de malformaciones congénitas mayores, observaron que luego de la administración del fármaco como monoterapia no fue diferente a la registrada en la literatura en mujeres con epilepsia tratadas con antiepilépticos como monoterapia.

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 se observaron 2 defectos congénitos en fetos que finalizaron el embarazo en abortos, pero no todos ellos fueron examinados. El fármaco fue expuesto durante el 1º trimestre en 59 gestaciones de las cuales reportaron 4 malformaciones congénitas incluidas comunicación interventricular; estridor respiratorio congénito; labio leporino, hipospadias y falta de descenso del testículo; distensión abdominal con posible obstrucción congénita intestinal. Sin embargo, 3 fueron expuestos a otros fármacos anticonvulsivantes.

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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;894-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;121. • Lamotrigine Pregnancy Registry. Interim Report. A September 1992 through 31 March 2004. Glaxo Wellcome, July 2004. • Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia* 2000;41:709-13. • Rambeck B, Kurlmann G, Stodieck SR, et al. Concentrations of lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her newborn child. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:481-4. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:494. • Tomson T, Ohman I, Vitols S. Lamotrigine in pregnancy and lactation: a case report. *Epilepsia* 1997;38:1039-41. • 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		LEVODOPA			
Grupo farmacológico		Antiparkinsoniano			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Se documentó el traspaso placentario del fármaco en una gestación a término, informando de concentraciones en suero materno de 2,7 µg/ml y en cordón umbilical de 0,38 µg/ml, índice feto/materno de 0,14. De igual manera se comunicó la posibilidad de que el feto pueda metabolizar el fármaco a dopamina.

La administración sola o combinada con carbidopa al conejo causó malformaciones viscerales y esqueléticas; por otra parte a dosis de 125 o 500 mg/kg/día causó malformaciones del aparato cardiovascular, en tanto que cuando se administró a 75 mg/kg/día, estos efectos teratogénicos no fueron informados. En cambio, las tres dosis citadas fueron tóxicas para el feto produciendo bajo peso al nacer de la camada.

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.

Como la principal indicación del fármaco radica en la enfermedad de Parkinson y como ésta no es común en mujeres en edad reproductiva, la información obtenida es a través de casos aislados de exposición a la mujer embarazada, sin que alguno de ellos notifique efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos teratogénicos sobre el feto y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• Allain H, Bentue-Ferrer D, Milon D, et al. Pregnancy and parkinsonism. A case report without problem. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:217-9. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;907-12. • Cook DG, Klawans HL. Levodopa during pregnancy. *Clin Neuropharmacol* 1985;8:93-5. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;123. • Hagell P, Odin P, Vinge E. Pregnancy in Parkinson's disease: a review of the literature and a case report. *Mov Disord* 1998;13:34-8. • Kupsch A, Oertel WH. Selegiline, pregnancy, and Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:175-6. • Merchant CA, Cohen G, Mytilineou C, et al. Human transplacental transfer of carbidopa/levodopa. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1995;9:239-42. • Nomoto M, Kaseda S, Iwata S, et al. Levodopa in pregnancy. *Mov Disord* 1997;12:261. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;163. • Staples RE, Mattis PA. Teratology of L-dopa (abstract). *Teratology* 1973;8:238. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1005.

Fármaco		MEFENITOÍNA			
Grupo farmacológico		Anticonvulsivante			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. La fenitoína, otro anticonvulsivante derivado de la hidantoína, la cruza.

Los niveles terapéuticos óptimos son desconocidos, aunque se sugirió que cuando se sitúan entre 25-40 µg/ml se obtiene un buen control de las convulsiones sin intoxicación clínica.

Se documentaron 12 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre sin observar anomalías con-

génitas.

Recomendaciones

La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

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 (ver fenitoína).

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1001-2. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		MESUXIMIDA			
Grupo farmacológico		Anticonvulsivante			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La exposición al fármaco durante el 1º trimestre se reportó en 5 casos, pero en ninguno de ellos se observaron efectos teratogénicos.

Se considera que tiene menor riesgo teratogénico que los anticonvulsivantes derivados de la oxazolidinodiona como la trimetadiona o parametadiona.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en animales y la experiencia clínica en ser humano es limitada, 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

• Annegers JF, Elveback LR, et al. Do anticonvulsants have a teratogenic effect? Arch Neurol 1974;31:364-73. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1047. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fabro S, Brown NA. Teratogenic potential of anticonvulsants. N Engl J Med 1979;300:1280-1. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;358-9. • The National Institute of Health. Anticonvulsants found to have teratogenic potential. JAMA 1981;241:36.

Fármaco	METANFETAMINA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico	Estimulante del sistema nervioso central					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Luego de la administración a la mujer embarazada, los niveles del fármaco en sangre fetal son similares a los maternos. Cruza tanto la placenta humana como en el animal de experimentación, acumulándose en el feto de éste último, causando aumento de la tensión arterial fetal y descenso de la saturación de la oxihemoglobina y pH arterial.

La administración al ratón a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano tiene efectos potencialmente teratógenos produciendo malformaciones cardíacas y efectos embriotóxicos.

Se sugirió que la exposición del feto humano se asocia con malformaciones cardíacas, exencefalia, microcefalia y atresia biliar.

En un estudio retrospectivo se compararon 219 niños de 2 años de edad con malformación cardíaca con 153 niños de la misma edad sin ellas, no se observaron diferencias en la exposición a la dextroanfetamina durante el embarazo o durante el periodo crítico del desarrollo del corazón entre ambos grupos. En la misma publicación, los autores describen un estudio prospectivo sobre 52 madres consumidoras documentadas de dextroanfetamina durante el periodo vulnerable del desarrollo cardíaco, cuyo resultado se comparó con otro grupo de madres no consumidoras; no se observaron malformaciones cardíacas en ninguno de los grupos y la incidencia de malformaciones congénitas fue similar. En consecuencia este estudio no pudo demostrar asociación entre la dextroanfetamina y los defectos cardíacos congénitos.

Un informe posterior de los mismos autores indicó por el contrario, que existe relación significativa entre la exposición a la dextroanfetamina y las malformaciones cardíacas; compararon 184 niños con edad inferior al año con anomalía cardíaca con 108 controles sanos; se encontró una diferencia significativa entre la exposición al fármaco (18% vs 8%), exposición durante el periodo vulnerable (11% vs 3%) e historia familiar de lesiones cardíacas congénitas (27% vs 6%).

Un estudio prospectivo comparó la incidencia de defectos congénitos en los nacidos de 1.824 madres que consumían fármacos anorexígenos prin-

cipalmente anfetaminas, durante el embarazo, con 8.989 madres no consumidoras. La incidencia de defectos congénitos fue similar en ambos grupos 3,7% vs 3,4%.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 671 casos de exposición a los derivados de las anfetaminas durante el 1º trimestre de la gestación; los datos no sugieren relación entre anomalías congénitas fetales y exposición a este grupo de fármacos.

Un estudio que analizó la influencia del consumo crónico del fármaco sobre el neonato sólo encontró un peso medio al nacer más bajo en el grupo de consumidoras (3.172 gr vs 3.327 gr), mientras que el resto de los parámetros estudiados incluyendo longitud, perímetro cefálico, Apgar y edad de la gestación al nacer fueron similares.

Por otra parte, estos neonatos pueden presentar síndrome de abstinencia que se caracteriza por un patrón anormal del sueño, mala alimentación, temblores e hipertonía.

Un estudio informó de los hallazgos ecoencefalográficos en los primeros tres días después del nacimiento en 74 recién nacidos a término cuyas madres consumieron cocaína o metanfetamina y sin otros factores de riesgo de lesión cerebral. El 35,1% de los nacidos expuestos a los fármacos tuvieron anomalías craneales detectables por ultrasonografía, en comparación con el 5,3% de los controles. Las lesiones observadas en los recién nacidos expuestos a las drogas fueron hemorragia intraventricular, ecodensidades de asociación conocida con necrosis y lesiones cavitarias. Las lesiones se localizaron en los ganglios basales, lóbulos frontales y fosa posterior. Estas lesiones son similares a las observadas en los adultos adictos al consumo de anfetaminas y cocaína.

El abuso de las anfetaminas por la madre tiene riesgos significativos sobre el feto y el recién nacido, asociándose con restricción del crecimiento intrauterino, nacimiento pretérmino y aumento de la morbilidad materna y perinatal. Estos hechos son probablemente de origen multifactorial, en relación con el consumo de otras drogas, el estilo de vida y la salud de la mujer. Sin embargo, la existencia de lesiones cerebrales en los nacidos expuestos intraútero parecen estar directamente relacionados con la acción vasoconstrictora de las anfetaminas.

Otro estudio informó sobre los resultados de un se-

guimiento hasta los 14 años de edad de los nacidos de madres adictas al consumo de anfetaminas durante el embarazo. En el 8º grado escolar, el 15% estuvo un grado por debajo del que les correspondía para su edad biológica (media de la población del 5%). Las puntuaciones en matemáticas, lengua y actividades deportivas eran significativamente inferiores que las de sus compañeros de clase. A los 10 años de edad las niñas tenían peso y talla inferior a los del promedio de la población. A los 14 años de edad los varones eran más altos y tenían más peso que sus compañeros.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

Bibliografía

• Burchfield DJ, Lucas VW, Abrams RM, et al. Disposition and pharmacodynamics of methamphetamine in pregnant sheep. JAMA 1991;265:1968-73. • Cernerud L, Eriksson M, Jonsson B, et al. Amphetamine addiction during pregnancy: 14-year follow-up of growth and school performance. Acta Paediatr 1996;85:204-8. • Dixon SD, Bejar R. Echoencephalographic findings in neonates associated with maternal cocaine and methamphetamine use: incidence and clinical correlates. J Pediatr 1989;115:770-8. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Gilbert EF, Khoury GH. Dextroamphetamine and congenital cardiac malformations. J Pediatr 1970;76:638. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:346-7. • Levin JN. Amphetamine ingestion with biliary atresia. J Pediatr 1971;79:130-1. • Matera RF, Zabala H, Jimenez AP. Bifid exencephalia: teratogen action of amphetamine. Int Surg 1968;50:79-85. • Milkovich L, van den Berg BJ. Effects of antenatal exposure to anorectic drugs. Am J Obstet Gynecol 1977;129:637-42. • Nora JJ, McNamara DG, Fraser FC. Dextroamphetamine sulphate and human malformations. Lancet 1967;1:570-1. • Nora JJ, Trasler DG, Fraser FC. Malformations in mice induced by dexamphetamine sulphate. Lancet 1965;2:1021-2. • Nora JJ, Vargo T, Nora A, et al. Dextroamphetamine: a possible environmental trigger in cardiovascular malformations. Lancet 1970;1:1290-1. • Oro AS, Dixon SD. Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. J Pediatr 1987;111:571-8. • Ramin SM, Little BB, Trimmer KJ, et al. Methamphetamine use during pregnancy in a large urban population (abstract). Am J Obstet Gynecol 1992;166:353. • Stek A, Fisher B, Clark KE. Maternal and fetal cardiovascular responses to methamphetamine (abstract). Am J Obstet Gynecol 1993;168:333. • Stewart JL, Meeker JE. Fetal and infant deaths associated with maternal methamphetamine abuse. J Anal Toxicol 1997;21:515-7. • Sussman S. Narcotic and methamphetamine use during pregnancy: effect on newborn infants. Am J Dis Child 1963;106:325-30.

Fármaco	NEOSTIGMINA					
Grupo farmacológico	Parasimpaticomimético (colinérgico)					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, sin embargo debido a su estructura de amonio cuaternario, no cabe esperar que lo haga a dosis terapéuticas. Por otro lado, se comunicó el paso transplacentario de piridostigmina cuando se administró a dosis altas por vía oral, y esta posibilidad debe ser considerada con el fármaco.

Aunque los datos disponibles son muy escasos, no se informó que la administración a la madre durante el 1º trimestre de la gestación se asocie con defectos congénitos.

No existen indicaciones para el uso de las anfetaminas en el curso de la gestación. Ni la reducción de peso (anorexígeno), ni la prevención de la fatiga (estimulante) son indicaciones para utilizar estos fármacos.

La narcolepsia podría ser la única situación clínica en que puede considerarse su administración, caso en que el metilfenidato parece ser una elección más adecuada. La situación más común es la mujer que consume el fármaco como una droga estimulante.

El uso de las anfetaminas por indicación médica, si es que tienen alguna, no parece estar asociado con un riesgo significativo de anomalías congénitas, pero se asocia con un síndrome de abstinencia neonatal. Sin embargo, los pocos estudios disponibles de seguimiento a largo plazo no han demostrado secuelas.

Un estudio analizó la exposición a 22 gestaciones en el 1º trimestre sin que manifesten aumento de efectos teratógicos.

Aunque los inhibidores de la colinesterasa son aparentemente seguros para el feto, pueden afectar al neonato. Se observó debilidad muscular transitoria hasta en el 20% de los recién nacidos de madres tratadas con estos fármacos durante la gestación. Además pueden causar irritabilidad uterina e inducir el parto pretérmino cuando se administran por vía intravenosa.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de

alteraciones en el desarrollo humano, pero se estima que tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato. No se recomienda la utilización durante el emba-

razo, 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. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1134-6. • Brunclik V, Hauser GA. Short-term therapy in secondary amenorrhea. Ther Umsch 1973;30:496-502. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;135. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA:Publishing Sciences Group, 1977:345-56. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;205.

Fármaco		NIMODIPINA			
Grupo farmacológico		Bloqueador de los canales del calcio (dihidropiridinas)			
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

El fármaco tiene una acción selectiva a nivel cerebral. 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 conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano por vía oral, se asoció con aumento de malformaciones y de retraso del crecimiento fetal. El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios 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 teratogénos ni otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

Un estudio multicéntrico de cohortes analizó 78 mujeres (3 gemelos), que recibieron durante el 1º trimestre bloqueantes de los canales de calcio, entre ellos el fármaco en el 11% de los casos. Al compararlos con los controles no se evidenciaron aumento del riesgo de malformaciones congénitas.

El fármaco se utilizó en el postparto como vasodilatador cerebral en el tratamiento de la eclampsia con vasoespismo y edema cerebral.

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.

El fármaco sólo debe utilizar cuando los beneficios justifiquen los posibles riesgos fetales.

Bibliografía

• Belfort MA, Carpenter RJ Jr, Kirshon B, et al. The use of nimodipine in a patient with eclampsia: Color flow Doppler demonstration of retinal artery relaxation. Am J Obstet Gynecol 1993;169:204-6. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1148-50. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;39. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. Am J Obstet Gynecol 1996;174:823-8. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;211.

Fármaco		PARAMETADIONA			
Grupo farmacológico		Anticonvulsivante			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
D	D	D	D	D	D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. No se conocen los niveles terapéuticos eficaces en plasma.

Se reportaron 10 gestaciones expuestas al fármaco en las cuales se determinó un aumento de abortos espontáneos y de anomalías congénitas.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumen-

to 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 se recomienda la utilización durante la gestación.

Las mujeres en edad reproductiva deben ser informadas sobre la necesidad de utilizar un método contraceptivo eficaz mientras están siendo tratadas con el fármaco o sobre los riesgos potenciales para el feto en el caso de que inicie la gestación cuando están siendo tratadas con este fármaco.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1240. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • German J, Ehlers KH, Kowal A, et al. Possible teratogenicity of trimethadione and paramethadione. Lancet 1970;2:261-2. • Rutman JT. Anticonvulsants and fetal damage. N Engl J Med 1973;189:696-7.

Fármaco		PEMOLINA			
Grupo farmacológico		Psicoestimulante			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana pero por su bajo peso molecular, cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas y conejos a dosis de 18,75 y 37,5 mg/kg/día respectivamente, no demostró efectos teratogénicos pero hubo una reducción de la sobrevivencia postnatal en las crías. Por otra parte, en las primeras, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano se determinó incremento en la incidencia de nacidos muertos y canibalismo.

El significado de estos hechos no es bien conocido, ya que las observaciones en el animal de experimen-

tación 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 o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso en el curso de la gestación.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1252-3.

Fármaco		PENTOBARBITAL			
Grupo farmacológico		Sedante e hipnótico barbitúrico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. Sin embargo, los barbitúricos la cruzan con rapidez alcanzando niveles en sangre fetal próximos a los observados en la madre en muy pocos minutos tras la administración parenteral. Cuando se administran por vía oral, los barbitúricos se distribuyen por los tejidos fetales alcanzando concentraciones algo inferiores a las maternas.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos.

No se informó que la administración a la madre se asocie con malformaciones fetales; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 250 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre, sin que se pudiese establecer ninguna relación entre el fármaco y las malformaciones al nacer.

El tratamiento materno con barbitúricos durante la gestación se puede asociar con un aumento de la incidencia de malformaciones congénitas menores, enfermedad hemorrágica neonatal y síndrome de abstinencia neonatal (ver fenobarbital).

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumen-

to 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 (ver fenobarbital).

Los barbitúricos pueden causar hemorragia postparto y enfermedad hemorrágica en el recién nacido, similar a la causada por el déficit de vitamina K y reversible con su administración. Por esta razón se ha recomendado que la vitamina K se administre un mes antes y durante el parto en la mujer embarazada tratada con barbitúricos, además el neonato debe también recibir vitamina K inmediatamente después del nacimiento.

Los neonatos cuyas madres han sido tratadas con barbitúricos durante el último trimestre de la gestación o durante el parto, pueden presentar un síndrome de abstinencia neonatal desde 1 a 14 días después del nacimiento con hiperactividad, inquietud, alteraciones del sueño, temblor e hiperreflexia. Por lo tanto, deben ser vigilados después del nacimiento.

Los recién nacidos pretérmino son particularmente susceptibles a los efectos depresores de los barbitúricos y estos fármacos se deben utilizar con precaución cuando se sospecha que puede ocurrir el nacimiento antes del término de la gestación.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Barbiturates. Section 28:24.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1395.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1265.
- 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. 1977:336-7.

Fármaco		PIRIDOSTIGMINA, bromuro de					
Grupo farmacológico		Parasimpaticomimético (colinérgico)					
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; cuando se administró a dosis altas por vía oral, cruza la placenta humana por su bajo peso molecular disminuyendo la actividad de la colinesterasa plasmática fetal.

En la administración de 360 mg y 420 mg por día del fármaco a dos gestantes con diagnóstico de miastenia gravis respectivamente, la segunda recibió además 105 mg/día de neostigmina y 60 mg/día de ame-

boniun. En el primer caso la concentración materna en plasma fue de 77 ng/ml, en sangre de cordón umbilical 65 ng/ml y en líquido amniótico 290 ng/ml. En la segunda gestante los valores fueron de 53, 39 y 300 ng/ml individualmente. El cociente sangre de cordón umbilical/suero materno fue de 0,84 y 0,74 para cada uno de ellos y el de líquido amniótico/suero materno de 3,8 y 5,7 respectivamente.

La administración a ratas a dosis de 30 mg/kg/día no produce efectos teratogénicos, pero cuando se

administra a dosis superiores tiene efectos adversos fetales como disminución del peso.

No se informó que la administración a la madre durante el 1º trimestre de la gestación se asocie con defectos congénitos al nacer. Sólo un reporte reveló microcefalia y alteraciones del sistema nervioso central (ventriculomegalia moderada) en un recién nacido cuya madre de 24 años con antecedente de 14 años de miastenia gravis, ha recibido altas dosis del fármaco, 1.500 a 3.000 mg/día durante la gestación.

Otros informes reportaron que el fármaco es seguro durante el embarazo.

Aunque los inhibidores de la colinesterasa son aparentemente seguros para el feto, pueden afectar al neonato. Se observó debilidad muscular transitoria hasta en el 20% de los nacidos de madres tratadas con estos fármacos durante la gestación. Además

pueden causar irritabilidad uterina e inducir el parto pretérmino cuando se administran por vía intravenosa a la mujer gestante.

Es el fármaco más utilizado en el tratamiento de la miastenia gravis por su mayor duración de acción.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1374-5. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;135. • Carr SR, Gilchrist JM, et al. Treatment of antenatal myasthenia gravis. Obstet Gynecol 1991;78:485-9. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Lefvert AK, Osterman PO. Newborn infants to myasthenic mothers: a clinical study and an investigation of acetylcholine receptor antibodies in 17 children. Neurology 1983;33:133-8. • Levine BS, Parker RM. Reproductive and developmental toxicity studies of pyridostigmine bromide in rats. Toxicology 1991;69:291-300. • Niesen CE, Shah NS. Pyridostigmine-induced microcephaly. Neurology 2000;54:1873-4. • Plauché WC. Miastenia gravis. Clin Obstet Ginecol (ed esp) 1983;3:71632. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1644.

Fármaco	PRIMIDONA					
Sinónimos	Desoxifenobarbitona					
Grupo farmacológico	Anticonvulsivante					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
D	D	D	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un análogo estructural del fenobarbital. No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

En general, los barbitúricos cruzan con rapidez la placenta humana, alcanzando niveles en sangre fetal próximos a los observados en la madre muy pocos minutos después de la administración parenteral. Cuando se administran por vía oral, los barbitúricos se distribuyen por los tejidos fetales alcanzando concentraciones algo inferiores a las maternas.

En el adulto, los niveles terapéuticos en suero son de 5-15 mg/litro. La dosis habitual fuera del embarazo es de 750-1500 mg/día repartidos en 3 dosis; pero

por los cambios en el volumen de distribución y en el metabolismo, las dosis durante el embarazo pueden ser mayores. La vida media habitual es de 8 horas.

Aunque numerosos informes sugieren una asociación entre el uso de anticonvulsivantes, epilepsia y un aumento en la incidencia de defectos al nacer en los recién nacidos, una relación causal con muchos de estos fármacos no se ha establecido.

El riesgo de malformaciones mayores, anomalías menores y rasgos dismórficos es de 2 a 3 veces más alto en los neonatos de madres con epilepsia que recibieron tratamiento anticonvulsivante o que en los hijos de madres sin epilepsia. Es posible que una parte de este riesgo sea causado por una predisposición hereditaria a los defectos congénitos en ciertas

familias.

Un total de 323 recién nacidos expuestos durante el 1º trimestre de la gestación fueron presentados en diversas publicaciones. De los 41 neonatos con malformaciones, sólo 3 estuvieron expuestos exclusivamente al fármaco y no a otros anticonvulsivantes y las anomalías fueron similares a las observadas en el síndrome fetal de la hidantoína (ver fenitoína).

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 36 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 1 (2,8%) recién nacido presentó malformación congénita de 2 esperadas. No informaron malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, de reducción de miembros o hipospadias.

Otro estudio prospectivo que incluyó 517 madres gestantes con epilepsia en un centro italiano, excluidas las alteraciones cromosómicas o genéticas, anomalías menores, abortos espontáneos o interrupciones voluntarias del embarazo, indicó que resultaron 452 gestaciones de las cuales 427 fueron expuestas a anticonvulsivantes, 313 a monoterapias, 35 al fármaco. Hallaron 42 (9,3%) malformaciones para todos los anticonvulsivantes estudiados y específicamente 3 que fueron expuestos al fármaco como monoterapia, reportando 1 caso de tabique interventricular, hipospadias y hernia inguinal respectivamente. Los autores concluyeron que los anticonvulsivantes fueron un factor primario para el aumento de la tasa de malformaciones.

Aunque algunos antagonistas del ácido fólico (AAF) tienen efectos teratogénos, este hecho no parece ocurrir con el fármaco.

Los efectos de los AAF, cuando son expuestos durante 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, triantereno y trimetoprima, en tanto que el grupo II aquellos fármacos que afectaban a otras enzimas en el metabolismo de los folatos, alteran la absorción o aumentan 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 (IC 95% 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 contraste la suplementación con ácido fólico no logró la reducción del riesgo para dichas malformaciones como sí ocurrió con el grupo I.

El tratamiento materno con barbitúricos durante la gestación se puede asociar con un aumento de la incidencia de malformaciones congénitas menores, enfermedad hemorrágica neonatal y síndrome de abstinencia neonatal (ver fenobarbital).

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 (ver fenobarbital).

Los barbitúricos pueden causar hemorragia postparto y enfermedad hemorrágica del recién nacido, similar a la causada por el déficit de vitamina K y reversible con su administración. Por esta razón se ha recomendado que la vitamina K se administre durante un mes antes y durante el parto en la mujer embarazada tratada con barbitúricos. El neonato debe también recibir vitamina K inmediatamente después del nacimiento.

Los neonatos cuyas madres han sido tratadas con barbitúricos durante el último trimestre de la gestación pueden presentar un síndrome de abstinencia neonatal desde 1 a 14 días después del nacimiento caracterizado por hiperactividad, inquietud, alteraciones del sueño, temblor e hiperreflexia.

Los neonatos de las madres que han recibido barbitúricos durante el parto deben ser vigilados después del nacimiento para identificar signos de depresión respiratoria neonatal.

Los nacidos pretérmino son particularmente suscep-

tibles a los efectos depresores de los barbitúricos, y estos fármacos se deben utilizar con precaución cuando se sospecha que puede ocurrir el nacimiento antes del término de la gestación.

Bibliografía

• American College of Obstetricians and Gynecologists: Seizure disorders in pregnancy. ACOG Educational Bulletin 1996;231. • American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Barbiturates. Section 28:24.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;1395. • Biale Y, Lewenthal H, Aderet NB. Congenital malformations due to anticonvulsive drugs. Obstet Gynecol. 1975;45:439-42. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1339-42. • Canger R, Battino D, Canevini MP, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. Epilepsia 1999;40:1231-6. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;117. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fedrick J. Epilepsy and pregnancy: a report from the Oxford Record Linkage Study. Br Med J 1973;2:442-8. • 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. • Kutlay B, Bayramoglu S, et al. An acardiac acephalic monster following in-utero anti-epileptic drug exposure. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;65:245-8. • Lander CM, Edwards VE, et al. Plasma anticonvulsant concentrations during pregnancy. Neurology 1977;27:128-31. • Lowe CR. Congenital malformations among infants born to epileptic women. Lancet 1973;1:9-10. • McMullin GP. Teratogenic effects of anticonvulsants. Br Med J 1971;4:430. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;236. • Rudd NL, Freedom RM. A possible primidone embryopathy. J Pediatr 1979;94:835-7. • Speidel BD, Meadow SR. Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. Lancet 1972;2:839-43. • Thomas D, Buchanan N. Teratogenic effects of anticonvulsants. J Pediatr 1981;99:163.

Fármaco	SELEGILINA, <i>hidrocloruro de</i>				
Sinónimos	Deprenilo				
Grupo farmacológico	Antiparkinsoniano, inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO)				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga. La administración a ratas a 35 veces la dosis terapéutica en el ser humano basados en la superficie corporal (DTHSC) y a conejos a 95 veces superiores a la DTHSC, no demostró efectos teratogénicos, sin embargo se observó disminución del peso fetal en la primera y aumento del número reabsorciones y de pérdidas post-implantaciones en la segunda.

No se demostró de que la administración a la madre tenga efectos teratogénicos en la especie humana. Los informes son muy escasos y no existen estudios adecuados.

Como la principal indicación del fármaco radica en la enfermedad de Parkinson, y como ésta no es común en mujeres en edad reproductiva, la información obtenida es a través de casos aislados de exposición a la mujer embarazada, sin que alguno de ellos notifique efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal incluyó 21 casos de exposición a los IMAO durante el 1º trimestre de

la gestación; los datos son insuficientes para obtener cualquier conclusión.

Se reportaron 2 casos de exposición en mujeres con diagnóstico de enfermedad de Parkinson durante el embarazo, junto a levodopa y benserazide; en ambas se suspendió el consumo del fármaco al no haber experiencia suficiente de seguridad para el feto. Nacieron 2 niños de término aparentemente sanos, uno de ellos con 10 años de seguimiento con desarrollo físico y neurológico normal.

Los alimentos con altas concentraciones de tiramina o dopamina causan crisis hipertensivas cuando se combinan con un IMAO. Se debe evitar cualquier alimento rico en proteínas que haya sido fermentado, curtido, ahumado o sujeto de contaminación bacteriana como quesos viejos, arenque en escabeche, cerveza, vino, extracto de levadura, embutidos secos, yogur.

Se deben evitar los fármacos con acción simpaticomimética como anfetaminas, cocaína, dopamina, adrenalina, noradrenalina o compuestos relacionados como metildopa, L-dopa, L-triptófano, L-tirosina y fenilalamina.

Los IMAO no se pueden usar con los antidepresivos tricíclicos, ni con los inhibidores selectivos de la

captación de serotonina. También se debe evitar la anestesia general así como consumir alcohol.

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.

Ninguno de los fármacos utilizados para tratar la ansiedad y la depresión durante el embarazo se ha estudiado de forma adecuada para conocer el riesgo real de teratogénesis. Casi todos los datos proceden

de estudios en el animal de experimentación, informes de casos y análisis retrospectivos.

La frecuencia de trastornos no psicóticos durante el embarazo es igual que la de la población general. Los trastornos de ansiedad ocurren en menos del 2% de la población. No se puede afirmar que la gestación empeore la intensidad de los trastornos de la ansiedad en las mujeres con el diagnóstico previo. El suicidio no suele ser un riesgo en estas pacientes, por lo que la mayoría de las recomendaciones aconsejan suspender el tratamiento con estos fármacos antes de la concepción o tan pronto como se diagnostique el embarazo.

Como consecuencia de las restricciones dietéticas o de las interacciones farmacológicas de este grupo de fármacos, y por la existencia de antidepresivos eficaces con menos efectos indeseables, los IMAO se reservan como agentes de segunda o tercera elección, y sólo en una minoría de pacientes.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1450-2.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Hagell P, Odin P, Vinge E. Pregnancy in Parkinson's disease: a review of the literature and a case report. Mov Disord 1998;13:34-8.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:336-7.
- Kupsch A, Oertel WH. Selegiline, pregnancy, and Parkinson's disease. Mov Disord 1998;13:175-6.

Fármaco		SUMATRIPTAN, <i>succinato de</i>			
Grupo farmacológico		Antimigranoso			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un antagonista selectivo de la serotonina. 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 al conejo por vía oral a dosis 50 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) durante la organogénesis produce aumento de la incidencia de alteraciones vasculares cervicotorácicas y malformaciones esqueléticas; cuando se administraron por vía intravenosa (IV) a dosis equivalentes a la DMRHSC tiene efectos embriotetales.

En contraste con estos hallazgos, la administración a ratas por vía IV a 20 veces superiores la DMRHSC no demostró efectos teratogénicos ni otros efectos fetales adversos.

El "Sumatriptan Pregnancy Registry" hasta abril del año 2004, enroló de manera prospectiva 420 gestaciones (4 gestaciones dobles y 1 gestación triple) expuestas al fármaco, 366 expuestas durante el 1º trimestre; reportaron 27 abortos espontáneos, 11 interrupciones voluntarias del embarazo, 4 nacidos muertos, 310 nacidos vivos y aparentemente sanos y 14 malformaciones, 4 de ellas cardiovasculares. Cuando la exposición se produjo en el 2º trimestre informaron 41 casos incluidas 2 malformaciones congénitas; durante el 3º trimestre en 9 casos pero ninguna con malformación; no pudieron determinar cuando se realizó la exposición en 4 casos, 1 con malformación congénita.

Otro estudio describió la exposición al fármaco en 96 gestaciones, 95 en el 1º trimestre sin demostrar diferencias significativas en la tasa de malformaciones mayores cuando lo compararon con mujeres gestantes expuestas a fármacos no teratogénicos.

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 1º 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, pero no todos ellos fueron examinados. El fármaco fue utilizado en el 1º trimestre por 35 mujeres, 4 finalizaron con abortos espontáneos, 3 interrupciones voluntarias del embarazo, 23 recién nacidos normales (2 prematuros) y 5

pérdidas de seguimiento.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos teratogénos sobre el feto en algunas especies y como no fueron confirmado en estudios en embarazadas durante el 1º trimestre de gestación, 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. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1515—8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;116. • Shuhaiber S, Pastuszak A, Schick B, et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to sumatriptan. Neurology 1998;51:581-3. • The Sumatriptan and naratriptan Pregnancy Registry. Interim Report. 1 January 1996 through 30 April 2004. Glaxo Wellcome, July 2004. • 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	TRIHEXIFENIDILO					
Grupo farmacológico	Antiparkinsoniano, anticolinérgico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

En un estudio prospectivo que incluyó a 2.323 gestantes expuestas a este grupo de fármacos durante el 1º trimestre y en 9 al fármaco, los autores informaron de una posible asociación con malformaciones menores.

No se informó de efectos adversos no teratogénicos

sobre el feto asociados con la administración a la mujer embarazada, no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en animales de experimentación y los realizados en mujeres gestantes son muy escasos, 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. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1628. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;346-53. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;276.

Fármaco	TRIMETADIONA					
Grupo farmacológico	Anticonvulsivante					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
D	D	D	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No hay datos disponibles sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos.

Sin embargo, la exposición intrauterina en la mujer embarazada se asoció con un fenotipo, el síndrome fetal de la trimetadiona, cuyas características más frecuentes son el retraso mental moderado, trastornos del lenguaje, epicanthus, anomalías del paladar (paladar ojival o paladar hendido), irregularidades dentales, ligera hipoplasia medifacial, nariz corta con puente nasal ancho y bajo, frente prominente y cejas en forma de V. Otras anomalías observadas con menos frecuencia son: restricción del crecimiento intrauterino, estatura corta, microcefalia, anomalías cardíacas como defectos septales y tetralogía de Fallot, anomalías oculares como estrabismo o miopía,

hipospadias y hernia inguinal.

En una serie de 53 embarazos con exposición al fármaco, 13 finalizaron en aborto espontáneo y el 83% de los nacidos vivos tenían al menos una malformación mayor, de las cuales 14 fueron letales.

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 se recomienda la utilización durante la gestación y si es necesario tratar el pequeño mal durante el embarazo, es preferible el uso de la etosuximida.

Las mujeres en edad reproductiva deben ser informadas sobre la necesidad de utilizar un método contraceptivo eficaz mientras están siendo tratadas con trimetadiona y sobre los riesgos potenciales para el feto en el caso de que inicie la gestación cuando están siendo tratadas.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1629-30.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Feldman GL, Waever DD, Lovrien EW. The fetal trimethadione syndrome. Am J Dis Child 1977;131:1389.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:470.
- Zackau EH, Mellman WJ, Neiderer B, Hamsom JW. The fetal trimethadione syndrome. J pediatr 1975;87:280-4.

Fármaco	VALPROICO, ácido					
Grupo farmacológico	Anticonvulsivante					
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

El fármaco cruza la placenta humana. La relación feto/materna al término de la gestación del fármaco total (libre y unido a las proteínas) oscila entre 1,4 y 2,4. Sin embargo, la relación sérica feto/materna de los niveles del fármaco libre es de 0,82.

Se propusieron dos mecanismos para explicar la acu-

mulación del fármaco total en el feto: por un lado el desplazamiento parcial del fármaco desde los ligandos maternos por el aumento de la concentración de ácidos grasos libres al momento del parto, y por el otro, el aumento de las proteínas transportadoras en sangre fetal. El aumento en suero materno puede ser también debido al descenso de la albúmina sérica.

La vida media del fármaco oscila en el recién nacido entre 43 y 47 horas, alrededor de cuatro veces mayor que en el adulto.

En el adulto los niveles terapéuticos en suero son de 50-100 mg/litro. En general existe una buena correlación entre los niveles séricos y el control de las convulsiones. La dosis habitual fuera del embarazo es de 500-2000 mg/día repartidos en 3-4 dosis (por los cambios en el volumen de distribución y en el metabolismo, las dosis durante el embarazo pueden ser mayores) y la vida media habitual es 13 horas. Es necesario considerar que para una misma dosis del fármaco, según progresa la gestación, disminuyen los niveles séricos, como consecuencia del aumento del aclaramiento hepático y del volumen aparente de distribución.

La administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos y es mayor que la fenitoína y, por otra parte, similar a la timetadiona.

Aunque numerosos informes sugieren una asociación entre el uso de anticonvulsivantes, epilepsia y aumento en la incidencia de defectos al nacer, no se estableció una relación causal con muchos de estos fármacos.

El riesgo de malformaciones mayores, anomalías menores y rasgos dismórficos es de 2 a 3 veces más alto en los neonatos de madres con epilepsia que reciben tratamiento antiepiléptico, que en los hijos de madres sin epilepsia. Es posible que una parte de este riesgo sea causado por una predisposición hereditaria a los defectos congénitos en ciertas familias.

Un informe de 983 embarazadas encontró una incidencia global de 14,3% por los anticonvulsivantes, informó de tasas específicas de malformaciones para cada fármaco como primidona 14,3%, valproato 11,1%, fenilhidantoína 9,1%, carbamazepina 5,7% y fenobarbital 5,1%.

Las malformaciones más graves asociadas con la exposición son los defectos del cierre del tubo neural; el riesgo absoluto de este defecto en los casos expuestos fue del 1-2%. Sin embargo, para que se pueda considerar que el mismo sea la causa de la malformación, la exposición al fármaco debe de ocurrir entre el día 17 y 30 después de la fecundación.

Las anomalías cardíacas y el labio leporino con o sin paladar hendido ocurren con la mayoría de los anticonvulsivantes, y no se pudo establecer una relación causal con el fármaco.

En otro estudio prospectivo que incluyó 517 madres gestantes con epilepsia en un centro italiano, excluidas las alteraciones cromosómicas o genéticas,

anomalías menores, abortos espontáneos o interrupciones voluntarias del embarazo, resultaron 452 gestaciones de las cuales 427 fueron expuestas a anticonvulsivantes, 313 a monoterapias, 44 al fármaco. Se hallaron 42 (9,3%) malformaciones para todos los anticonvulsivantes estudiados y específicamente 8 que fueron expuestos al ácido valproico como monoterapia, reportando 6 (13,6%) casos severos (espina bífida, hidrocefalia, estenosis pilórica, y malformaciones cardíacas), 1 (2,3%) caso de severidad mediana (hernia inguinal) y 1 caso de deformación (artrogriposis). Los autores concluyeron que los anticonvulsivantes fueron un factor primario para el aumento de la tasa de malformaciones.

En una serie no seleccionada de 17 lactantes cuyas madres epilépticas recibieron el fármaco durante el embarazo, en 9 se detectó malformaciones menores y 5 malformaciones mayores (4 cardiopatías congénitas).

Se describió un síndrome fetal con braquicefalia y frente prominente, órbitas poco profundas, hipertelorismo ocular, nariz y boca pequeños, pabellones auriculares de implantación baja y rotación posterior; dedos largos que se superponen y uñas hiperconvexas.

Por otra parte, luego de la exposición intrauterina al fármaco se describió hemorragia neonatal atribuida a la disminución de fibrinógeno que en ocasiones ha sido mortal.

En 13 de 22 recién nacidos cuyas madres recibieron el fármaco durante el embarazo se registró hipoglicemia.

La exposición fetal se puede asociar con crecimiento intrauterino retardado, hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidad, en ocasiones fatal.

Se describió también síntomas de abstinencia al fármaco, incluidos irritabilidad, nerviosismo, hipertensión, convulsiones y problemas en la alimentación.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

El ácido valproico se debe considerar como un fármaco teratogéno.

El riesgo absoluto que tiene la exposición fetal los días 17 al 30 después de la fertilización de causar un defecto del tubo neural es del 1-2%.

Además se describió un patrón de anomalías faciales aparentemente asociado con la exposición.

Bibliografía

- American College of Obstetricians and Gynecologists: Seizure disorders in pregnancy. ACOG Educational Bulletin 1996;231. • Bavoux F,

Fournier-Perhilou AI, Wood C, et al. Neonatal fibrinogen depletion caused by sodium valproate. *Ann Pharmacother* 1994;28:1307. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1689-98. • Brown NA, Kao J, Fabro S, et al. Teratogenic potential of valproic acid. *Lancet* 1980;1:660-1. • Canger R, Battino D, Canevini MP, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999;40:1231-6. • Delaloye JF, Roussio P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;120. • Ebbesen F, Joergensen A, Hoseth E, et al. Neonatal hypoglycaemia and withdrawal symptoms after exposure in utero to valproate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2000;83:F124-9. • Eller DP, Patterson A, Webb GW. Implicaciones maternas y fetales del tratamiento anticonvulsivo durante el embarazo. *Temas Actuales en Obstetricia y Ginecología* 1997;3:473-82. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Froescher W, Gugier R, et al. Protein binding of valproic acid in maternal and umbilical cord serum. *Epilepsia* 1984;25:244-9. • Jager-Roman E, Deichl A, Jakob S. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born a women receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986;108:977-1004. • Kaneko S, Otani K, Fukushima Y, et al. Transplacental passage and half-life of sodium valproate in infants born to epileptic mothers. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:503-6. • Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP Jr. Teratogen update: valproic acid. *Teratology* 1987;35:465-73. • Lemire RJ. Neural tube defects. *JAMA* 1988;259:558-62. • Lindhout D, Schmidt D. In utero exposure to valproate and neural tube defects. *Lancet* 1986;2:1392-3. • Majer RV, Green PJ. Neonatal afibrinogenaemia due to sodium valproate. *Lancet* 1987;2:740-1. • Nau H, Heige H, Luck W. Valproic acid in the perinatal period: decreased maternal serum protein binding results in fetal accumulation and neonatal displacement of the drug and some metabolites. *J Pediatr* 1984;104:627-34. • Nau H, Kuhn W, Egger HJ, et al. Anticonvulsants during pregnancy and lactation: transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1982;7:508-43. • Nau H, Rating D, Koch S, et al. Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;219:768-77. • Paulson GW, Paulson RR. Teratogenic effects of anticonvulsants. *Arch Neurol* 1981;38:140-43. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;280. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:503. • Thisted E, Ebbesen F. Malformations, withdrawal manifestations, and hypoglycaemia after exposure to valproate in utero. *Arch Dis Child* 1993;69:288-91.

Fármaco	AMINOGLUTETIMIDA				
Grupo farmacológico	Antineoplásico, anticonvulsivante				
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, se asoció con disminución del número de implantaciones embrionarias, aumento del número de muertes fetales, además efectos teratogénos causando pseudohermafroditismo.

El significado de este hecho no está claro, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

La administración a lo largo de todo el embarazo puede causar virilización del feto humano por inhibición de la adrenal, aunque no parecen existir efectos adversos cuando su uso se limita al 1º trimestre de la gestación o inicios del 2º trimestre.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;58. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;93. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hanson TJ, Balionoff LB, Northcutt RC. Aminoglutethimide and pregnancy. JAMA 1974; 230:963-4. • Iffy L, Ansell JS, et al. Nonadrenal female pseudohermaphroditism: an unusual case of fetal masculinization. Obstet Gynecol 1965;26:59-65. • Marek J, Horky K. Aminoglutethimide administration in pregnancy. Lancet 1970;2:1312-3. • Le Maire WJ, Cleveland WW, Bejar RL, et al. Aminoglutethimide: a possible cause of pseudohermaphroditism in females. Am J Dis Child 1972;124:421-3. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;15. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:660.

Fármaco	AMINOPTERINA				
Grupo farmacológico	Antineoplásico				
FDA			CERP (*)		
1º trim X	2º trim X	3º trim X	1º trim X	2º trim X	3º trim X

(*) 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 tiene efectos teratogénos, causando anomalías en los ojos, cráneo, cerebro,

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.

Como la experiencia clínica con el uso de este fármaco en la gestación es muy escasa, no debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

extremidades, pared abdominal y cola.

La utilización de la aminopterina o de otros antagonistas del ácido fólico durante el embarazo a dosis terapéuticas, se asoció tanto con nacidos normales como con malformaciones congénitas.

El primer informe que relacionó el fármaco con

malformaciones fetales describió la utilización para inducir el aborto en 12 pacientes en que el procedimiento quirúrgico estaba contraindicado, detectándose malformaciones en 3 fetos (hidrocefalia, paladar hendido y mielomeningocele).

Una revisión de la literatura describió 52 casos de exposición durante el 1º trimestre de la gestación, existiendo 10 (19%) nacidos con malformaciones congénitas, en la mayoría con anomalías craneales.

Otras malformaciones que fueron descritas con la exposición al fármaco incluyen labio leporino, implantación baja de orejas, antebrazos cortos, anomalías en la posición de los pies, hipoplasia de la tibia y peroné, retraso mental, sindactilia, micrognatia o retrognatia.

Los efectos de los antagonistas del ácido fólico cuando son expuestos durante el 2º o 3º trimestre fueron evaluados en un estudio multicéntrico de casos y controles del "Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study". Los antagonistas del ácido fólico se clasificaron en grupo I formado por los inhibidores de la dihidrofolato reductasa como la aminopterina, metotrexate, sulfasalazina, pirimetamina, triantere-no y trimetoprima, en tanto que el grupo II aquellos fármacos que afectaban a otras enzimas en el metabolismo de los folatos, alteran la absorción o aumentan 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 (IC 95% 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 la misma 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 contraste la suplementación con ácido fólico no logró la reducción del riesgo para dichas malformaciones como sí ocurrió con el grupo I.

Otros autores determinaron que su uso durante el 1º trimestre de la gestación aumenta el riesgo de aborto, habiéndose utilizado como inductor de éste.

El síndrome fetal de la aminopterina incluye malformaciones del sistema nervioso central como hidrocefalia, mielomeningocele o anencefalia, anomalías faciales, cardíacas, renales y anomalías esqueléticas múltiples. La mayoría de los fetos expuestos abortan o mueren tras nacer por las anomalías cerebrales.

Su uso durante el 2º o 3º trimestre parece no asociarse con defectos congénitos.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (período de proliferación neuroblástica).

Recomendaciones

El uso del fármaco causa 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.

El fármaco no debe ser utilizado 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con él, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Aunque el riesgo fetal disminuye cuando la administración del fármaco se inicia durante el 2º ó 3º trimestre de la gestación, no existen indicaciones terapéuticas para el uso de la aminopterina.

No debe ser utilizada como fármaco para inducir la interrupción del embarazo, ya que en caso de fracaso, existe un alto riesgo de anomalías fetales.

Bibliografía

- Baranov VS. The specificity of the teratogenic effect of aminopterin as compared to other teratogenic agents. Bull Exptl Biol (Russian) 1966;1:77.

• Brandner M, Nusslé D. Aminopterin-induced fetopathy with congenital stenosis of the medullary space of the long tubular bones. *Ann Radiol (Paris)* 1969;12703-10. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;58-59. • Dobbing J. Pregnancy and leukaemia. *Lancet* 1977;1:1155. • Doll DC, Ringenberg S, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hernandez-Díaz S, Werler MM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343:1608-14. • Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy, review of reported cases. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968;75:307-12. • Reich EW, Cox RP, Becker MH, et al. Recognition in adult patients of malformations induced by folic-acid antagonists. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1978;14:139-60. • Shaw EB. Fetal damage due to maternal aminopterin ingestion: follow-up at age 9 years. *Am J Dis Child* 1972;124:93-4. • Shaw EB, Rees EL. Fetal damage due to aminopterin ingestion: follow-up at 17 1/2 years of age. *Am J Dis Child* 1980;134:1172-3. • Shaw EB, Steinbach HL. Aminopterin-induced fetal malformation. *Am J Dis Child* 1968;115:447-82. • Thiersch JB, Phillips FS. Effect of 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin) on early pregnancy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950;74:204. • Warkany J. Aminopterin and methotrexate: Folic acid deficiency. *Teratology* 1978;17:353.

Fármaco		ANASTRAZOL			
Grupo farmacológico		Antineoplásico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración oral a dosis 1 - 1,9 veces superiores a las recomendadas en el ser humano basados en la superficie corporal, no demostró efectos teratogénicos pero sí otros efectos fetales adversos como aumento de pérdidas fetales, del número de fetos reabsorbidos, pérdidas postimplantación y disminución de fetos nacidos vivos. Hubo además aumento del peso de las placentas y toxicidad fetal con retardo en el desarrollo, osificación incompleta y disminución de peso.

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;93.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Fármaco		ASPARAGINASA			
Sinónimos		L – asparaginasa			
Grupo farmacológico		Antineoplásico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim X	2º trim X	3º trim X

(*) 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.

La administración a conejos a dosis de 50 IU/kg,

equivalente al 5% de la dosis en el ser humano, cruza la placenta y produce efectos teratogénos causando anomalías pulmonares, renales, esqueléticas, espina bífida y extrusión abdominal.

La administración a ratas y ratones a dosis de 1.000 IU/kg, equivalentes a la dosis en el ser humano, se asoció con exencefalia y anomalías esqueléticas; además causó disminución del peso materno durante el embarazo y del peso fetal al nacer.

La utilización del fármaco a dosis terapéuticas durante el embarazo se asoció tanto con nacidos normales como con malformaciones congénitas; no existen estudios adecuados.

Sólo existe información sobre 6 embarazos (7 nacidos) con exposición al fármaco junto con otros antineoplásicos para el tratamiento de leucemias, durante el 2º trimestre de la gestación (semana 16,5 a 22); no se observaron malformaciones congénitas en los nacidos, pero en 2 de ellos demostraron hipoplasia transitoria de la médula ósea.

En otra paciente de la misma serie, de 34 años de edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica, fue tratada por 18 meses comenzando en la semana 22 de gestación, utilizó asparaginasa 5000 U/m²/día, administrada en los días 15 – 28 de la terapia, en combinación con daunorrubicina, citarabina, mercaptopurina, ciclofosfamida, metotrexate y vincristina. Nació a las 40 semanas de gestación una niña aparentemente sana, con cariotipo 46XX y cromosomas en anillos, sin que la significación clínica de este hecho sea conocida.

La utilización durante el embarazo se puede asociar con efectos adversos fetales no teratogénos pero no se realizaron estudios adecuados.

Aunque no existen datos en relación con el fármaco, el tratamiento con antineoplásicos aumenta el riesgo de nacidos de bajo peso con independencia del mo-

mento en que ocurrió la exposición.

La exposición fetal aumenta el riesgo de inmunosupresión y alteraciones hematológicas neonatales. En una paciente con leucemia aguda tratada desde el 1º trimestre de la gestación con poliquimioterapia con daunorrubicina, mercaptopurina, ciclofosfamida, asparaginasa, metotrexate intratecal, prednisona y vincristina; no se administró quimioterapia durante las 3-4 últimas semanas de la gestación por mielosupresión materna y el recuento materno de células periféricas fue normal durante las 2 últimas semanas del embarazo. El nacimiento ocurrió a la semana 31 de gestación; el nacido sin anomalías morfológicas, presentó pancitopenia grave durante 3 semanas, con rash petequeal y hepatoesplenomegalia al nacer; el desarrollo al año de edad fue normal; la hipoplasia medular fue atribuida a la mercaptopurina.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (período de proliferación neuroblástica).

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos teratogénos 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.

No existe información adecuada sobre su exposición fetal durante el 1º trimestre de la gestación. La exposición fetal durante el 2º y 3º trimestre no se asocia con un aumento de malformaciones congénitas, aunque puede ocurrir mielosupresión, bajo peso al nacer u otros efectos adversos.

Bibliografía

- Adamson RH, Fabro S, Hahn MA, et al. Evaluation of the embryotoxic activity of L-asparaginase. Arch Int Pharmacodyn Ther 1970;186:310.
- Awidi AS, Tarawneh MS, Shubair KS, et al. Acute leukaemia in pregnancy: report of five cases treated with a combination which included a low dose of Adriamycin. Eur J Cancer Clin Oncol 1983;19:881-4.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;98-100.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Karp GI, Von Oeyen P, Valone F, et al. Doxorubicin in pregnancy: possible transplacental passage. Cancer Treat Rep 1983 ;67 :773-7.
- Khurshid M, Saleem M. Acute leukaemia in pregnancy. Lancet 1978;2:534-5.
- Ohguro Y, Imamura S, Koyama K, et al. Toxicological studies on L-asparaginase. Yamaguchi Igaku 1969;18:271.
- Okun DB, Groncy PK, Sieger L, et al. Acute leukaemia in pregnancy: transient neonatal myelosuppression after combination chemotherapy in the mother. Med Pediatr Oncol 1979;7:315-9.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;22.
- Turchi JJ, Villasis. Antithracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. Cancer 1988;61:435-40.

Fármaco	BLEOMICINA, sulfato de				
Grupo farmacológico	Antineoplásico				
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas a 1,6 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano basados en la superficie corporal (DRHSC) entre los días 6 al 15 de la gestación por vía intraperitoneal, se asoció a malformaciones esqueléticas y ureterales.

En cambio, en conejos a 2,4 veces superiores la DRHSC por vía intravenosa los días 6 al 18 informaron de abortos pero no efectos teratogénicos.

No se localizaron informes que relacionen la exposición durante el 1º trimestre de la gestación con malformaciones congénitas, salvo algunos casos aislados de alteraciones cromosómicas en los cuales se desconocen el significado real de estos hechos.

La exposición fetal en combinación con otros antineoplásicos durante el 2º y 3º trimestres de la gestación no se asoció con aumento de malformaciones fetales como lo evidencian los casos clínicos publicados.

Se reportó el uso asociado a otros antineoplásicos en 2 casos de linfoma no Hodgking, finalizando ambas gestaciones con nacidos normales sin anomalías congénitas ni alteraciones cromosómicas.

Otra paciente con sarcoma de Ewing fue tratada con el fármaco junto con otros cuatro antineoplásicos a la semana 25 de gestación. Luego de 9 semanas se constata crecimiento del tumor por lo que se decide la interrupción del embarazo por cesárea a fin de realizar una terapéutica más agresiva. Nace un niño normal sin anomalías congénitas y a los 4 años de vida su desarrollo fue normal.

Además, un informe refiere el caso de una gestante que a partir de la semana 25 de gestación fue tratada por tumor del seno endodérmico del ovario con 50 mg del fármaco, 75 mg/m² de cisplatino y 0,25 mg/kg de vinblastina. A la semana 32 de gestación se obtuvo, mediante cesárea, un nacido varón de 1.900 gr, que evolucionó sin complicaciones.

Aunque no existen datos en relación con el fármaco, el tratamiento con antineoplásicos aumenta el riesgo de nacidos de bajo peso con independencia del mo-

mento en que ocurrió la exposición.

Por otra parte, la exposición fetal al fármaco aumenta el riesgo de inmunosupresión y alteraciones hematológicas neonatales como lo ilustra el caso de una mujer con neoplasia de origen primario desconocido y metástasis tanto hepáticas como oculares, tratada con 30 mg de bleomicina, 165 mg de cisplatino y 55 mg de etopósido durante 3 días, una semana antes del nacimiento que ocurrió a la semana 27 de gestación. La madre presentó neutropenia intensa antes del parto. Nació una niña de 1.190 gr; al 3º día de vida desarrolló leucopenia con neutropenia intensa (10 días después de la exposición a los antineoplásicos intraútero). A los 10 días, se agrega alopecia y pérdida del lanugo que recién a las 12 semanas de vida se produjo la recuperación del cabello; al año el desarrollo era normal excepto por una sordera bilateral moderada, que pudo ser debida a la exposición al cisplatino o al tratamiento neonatal con gentamicina. Los autores relacionan la neutropenia y la alopecia con la exposición al etopósido.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los nacidos tras la exposición a los fármacos antineoplásicos durante el 2º trimestre de la gestación (período de proliferación neuroblástica); existen informes sobre varios casos expuestos intraútero al fármaco seguidos años después del nacimiento sin que se hayan descrito alteraciones.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada 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, utilizando un método contraceptivo eficaz.

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 infor-

mación sobre los posibles riesgos para el feto.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

• Bornstein RS, Hungerford DA, Haller G, et al. Cytogenic effects of bleomycin therapy in man. *Cancer Res* 1971;31:2004-7. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;167-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;90. • Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Falkson HC, Simon IW, Falkson G. Non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Cancer* 1980;45:1679-82. • Haerr RW, Pratt AT. Multiagent chemotherapy for sarcoma diagnosed during pregnancy. *Cancer* 1985;56:1028-33. • Mizunski Peres R. Antineoplásicos En: Vieira Sanseverino MT, Tornaim Spritzer D, Schüler Fascini L. *Manual de Teratogênese*. Porto Alegre: Editora da Universidade, 2001;249-59. • Ortega J. Multiple agent chemotherapy including bleomycin of non-Hodgkin's lymphoma during pregnancy. *Cancer* 1977;40:2829. • Raffles A, Williams J, Costeloe K, et al. Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy: case report. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:1099-1100. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;32.

Fármaco	BUSULFANO					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas tiene efectos teratógenos, causando paladar hendido y anomalías digitales, así como disgenesia de ovarios, destrucción de los túbulos seminíferos y retraso del crecimiento fetal.

La utilización a dosis terapéuticas durante el embarazo se asoció tanto con nacidos normales como con malformaciones congénitas; no existen estudios adecuados.

El uso del fármaco fue reportado en 49 embarazos incluyendo 31 casos durante el 1º trimestre de la gestación. En 6 terminaron en aborto antes de la semana 20 y no en todos fueron especificados el tipo de malformaciones.

En uno de ellos, en el que la exposición se produjo durante el 1º trimestre el recién nacido presentó bazo bilobular, desviación anómala del lóbulo hepático con atelectasia pulmonar y murió al mes de vida.

Se informó también una mujer con diagnóstico de leucemia mielocítica crónica tratada con radioterapia durante el 1º trimestre de la gestación, 6-mercaptopurina hasta el 3º mes y el fármaco durante todo el embarazo; el nacido pretérmino presentó microftalmía bilateral, opacidades corneales bilaterales, paladar hendido, citomegalia generalizada y cintillas ováricas.

Falleció a los 10 días de vida. Los autores atribuyen los efectos al busulfano ya que en un embarazo previo se utilizó radioterapia y mercaptopurina, el nacido no presentó anomalías congénitas.

En otro, se describió el caso de una gestante con diagnóstico de leucemia granulocítica crónica tratada con busulfano y alopurinol a partir de la semana 20 de gestación; nace a la semana 39 con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), agenesia renal derecha, hidronefrosis izquierda y calcificaciones hepáticas subcapsulares.

Además, otros casos de exposición en el 1º trimestre revelaron que las gestaciones finalizaron, uno de ellos en aborto y el feto presentó mielosquiosis; en el segundo el recién nacido con estenosis pilórica.

Una revisión de la literatura informó de 9 casos, todos con nacidos normales cuando la exposición ocurre durante el 2º o 3º trimestre de la gestación,

La utilización del fármaco durante el embarazo se puede asociar con efectos adversos fetales no teratógenos; no existen estudios adecuados. Así, especialmente durante el 3º trimestre de la gestación, se asoció con RCIU.

Cabe destacar que puede además aumentar el riesgo de inmunosupresión y alteraciones hematológicas neonatales. En tal sentido se informó de un neonato con anemia moderada y neutropenia cuya madre recibió tratamiento con busulfano desde la semana 8

hasta el término de la gestación.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los nacidos tras la exposición a los fármacos antineoplásicos durante el 2º trimestre de la gestación (período de proliferación neuroblástica). Existen informes sobre varios casos expuestos intraútero al fármaco seguidos hasta 10 años después del nacimiento sin que se hayan descrito alteraciones.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desa-

rrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

- Abramovici A, Shaklai M, Pinkhas J. Myeloschisis in a six-weeks embryo of a leukemic woman treated by busulfan. *Teratology* 1978;18:241-6.
- Berkowitz RL, Coustan DR, Mochizuku, eds. *Manual de Farmacología en el Embarazo*. Barcelona: Salvat Ed, 1988:485.
- Boros SJ, Reynolds JW. Intrauterine growth retardation following third-trimester exposure to busulfan. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:111-2.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:192-4.
- Caliguri MA, Mayer RJ. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol* 1989;16:388.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;86.
- Diamond Y, Anderson MM, McCreadie SR. Transplacental transmission of busulfan in a mother with leukemia: production of fetal malformation and cytomegaly. *Pediatrics* 1960;25:85-90.
- Dobbing J. Pregnancy and leukemia. *Lancet* 1977;1:1155.
- Dugdale M, Fort AT. Busulfan treatment of leukemia during pregnancy. *JAMA* 1967;199:131-3.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gilliland J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. *Obstet Gynecol Surv* 1983;38:6-13.
- Heller RH, Jones HW. Production of ovarian dysgenesis in the rat and human by busulphan. *Am J Obstet Gynecol* 1964;89:414.
- Lee RA, Johnson CE, Hanlon DG. Leukemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1962;84:455-8.
- Murphy ML, Moro AD, Lacon CR. The comparative effects of five polyfunctional alkylating agents, with additional notes on the chick embryo. *Ann NY Acad Sci* 1958;68:762.
- Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968;75:307-12.
- Ozumba BC, Obi Go. Successful pregnancy in a patient with chronic myeloid leukemia following therapy with cytotoxic drugs. *Int J Gynecol Obstet* 1992;38:49-53.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;38.
- Sieber M, Adamson RH. Toxicity of antineoplastic agents. *Adv Cancer Res* 1975;22:92.
- Vanhems E, Bousquet J. Influence du misulban sur le développement du testicule du rat. *Endocrin* 1972;33:119.
- Zuazu J, Julia A, Sierra J, et al. Pregnancy outcome in hematologic malignancies. *Cancer* 1991;67:703-9.

Fármaco		CAPECITABINA					
Grupo farmacológico		Antimetabolito, antineoplásico					
		FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
D	D	D	s/d	s/d	s/d		

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Es un profármaco que se convierte en fluorouracilo en los tejidos corporales luego de su administración.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratones durante la organogénesis a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano causa malformaciones como paladar hendido, anomalías oculares (microftalmia, anoftalmia), malformaciones dactilares (oligo, poli o sindactilias) y neurológicas (dilatación de los ventrículos cerebrales), además de muerte fetal. Según el día de gestación en la cual se administró aparecieron también malformaciones viscerales en el aparato digestivo y urinario.

La administración a monos durante la organogénesis produjo muerte embrionaria; durante el 1º trimestre se relacionó con arteria umbilical única y en el 3º trimestre con efectos tóxicos neonatales (neonatos cianóticos y con extremidades espasmódicas).

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o efectos adversos sobre el feto humano; pero se considera que puede causar daño fetal. 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.

Bibliografía

- Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. Clin Pharmacokinet 2001;40:85-104.
- Reigner B, Verweij J, Dirix L, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites following oral administration in cancer patients. Clin Cancer Res 1998;4:941-8.

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 exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Fármaco	CARBOPLATINO					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo, ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

En una revisión realizada sobre el uso de quimioterápicos en el embarazo, el autor manifiesta que el fármaco se distribuiría en los tejidos corporales del feto y ampliamente en el líquido amniótico.

La administración a ratas durante el periodo de organogénesis tiene efectos teratogénos y embriotóxicos. De igual manera se demostró efectos mutagénicos tanto "in vitro" como "in vivo".

Otro estudio en ratas a dosis de 4 mg/kg/día (no se expresó la relación con la dosis en el ser humano) no halló efectos teratogénicos. Sin embargo al administrar 6 mg/kg/día producían aumento significativo de muertes embrionarias así como múltiples malformaciones como gastrosquisis, dilatación de los ventrículos cerebrales, esternón hendido, fusión de la cola y malformaciones torácicas vertebrales.

Se publicaron dos casos clínicos en que el fármaco se utilizó durante el embarazo para el tratamiento del cáncer de ovario. El primero, en una mujer de 40 años fue expuesta a 100 mg/m² del fármaco y 600 mg/m² de ciclofosfamida a la semana 20 de gestación repitiendo la misma dosis algunas semanas después. A la semana 30 aumentan la dosis a 300 mg/m² y 1000 mg/m² respectivamente. Se realizó cesárea electiva a la semana 37, resultando un recién nacido masculino sano, 3.600 gr, Apgar 9 y 9 al minuto y 5

minutos respectivamente. A los 12 meses de vida no se objetivaron alteraciones en el desarrollo neurológico y la audiometría practicada fue normal.

El segundo caso, reportado en una mujer de 30 años con diagnóstico por laparotomía exploradora a la semana 7,5 de gestación de adenocarcinoma papilar de ovario. Se realiza desde las semana 16-17 de gestación, 6 ciclos del fármaco (dosis no especificada) y 175 mg/m² de paclitaxel hasta las 32,5 semanas. Se realiza cesárea – histerectomía a las 35,5 semanas, recién nacido (sexo no especificado) de 2.500 g (percentil 44), Apgar 9 al minuto y 9 a los 5 minutos. Tanto el examen físico como el laboratorio resultaron normales. A los 15 meses de vida no objetivaron evidencias neurológicas, renales, hematológicas o del crecimiento y desarrollo como consecuencia de la exposición prenatal al fármaco.

Se reportaron numerosos casos de madres que recibieron el fármaco antes de la gestación, no evidenciando alteraciones perinatales atribuibles a la exposición previa.

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.

Los estudios en animales han revelado efectos teratogénos dosis dependiente sobre el feto. No se reportó su uso durante el 1º trimestre de la gestación en el ser humano; sin embargo, los escasos datos de su uso en trimestres posteriores no evidenciaron malformaciones congénitas ni efectos no teratogénicos.

No debe ser utilizado 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva de evitar el embarazo durante el tratamiento con el

fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;230-2. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;91. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Henderson CE, Elia G, Garfinkel D, et al. Platinum chemotherapy during pregnancy for serous cystadenomacarcinoma of the ovary. Gynecol Oncol 1993;49:92-4. • Hudson CN, Slevin ML, Tebbutt H. Successful pregnancy after treatment of stage III bilateral dysgerminoma. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:1015-6. • Kai S, Kohmura H, Ishikawa K, et al. Teratogenic effects of carboplatin, an oncotoxic drug, administered during the early organogenetic period in rats. J Toxicol Sci 1989;14:115-30. • Lawal AH, Lynch CB. Borderline ovarian cancer, bilateral surgical castration, chemotherapy and normal delivery after ovum donation and "in vitro" fertilisation-embryo transfer. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:931-2. • Leslie KK. Chemotherapy and pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2002;45:153-64. • Méndez LE, Mueller A, Salom E, et al. Placitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2003;102:1200-2. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;45. • Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et al. Outcome of reproductive age women with stage 1A or 1C invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. Gynecol Oncol 2002;87:1-7.

Fármaco		CARMUSTINA			
Grupo farmacológico		Antineoplásico			
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo, ni si el fármaco cruza la placenta humana, sin embargo por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas y ratones a 0,17 veces a la dosis máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) tiene efectos embriotóxicos y teratógenos causando anoftalmia, micrognatia y onfalocele. En conejos se observó a 1,2 veces la DRMHSC aumento de la letalidad embrionaria.

Se describió el caso de una mujer de 21 años con diagnóstico de linfoma histiocítico difuso quien ha recibido 110 mg del fármaco por vía intravenosa en el día 1 y 100 mg de procarbazona por vía oral en el día 10 cada 4 semanas, desde 5 meses antes de la concepción hasta la semana 24 de gestación, en el que se decide suspender el fármaco debido a una progresión del tumor y ante la negativa de la mujer de interrumpir voluntariamente el embarazo. Inició 800 mg de estreptomycin por vía intravenosa por 3 días cada 4 semanas. A la semana 35 de gestación (última dosis de estreptomycin a la semana 33) se realizó cesárea, con un recién nacido masculino de 2.340 gr, Apgar de 7 y 9 al minuto y a los 5 minutos

respectivamente, circunferencia cefálica de 32,5 cm y talla de 51,5 cm. No se objetivaron anomalías físicas ni alteraciones en los estudios tanto laboratoriales como de diagnósticos practicados.

Otro caso reportó una mujer de 27 años con antecedente de extirpación 9 meses antes de la gestación, de un nevus en el hombro izquierdo que fue diagnosticado por anatomía patológica como melanoma maligno, descartándose en ese momento metástasis alguna. A la semana 23 de gestación se inicia quimioterapia por pérdida progresiva de peso y cefalea persistente, utilizando 150 mg/m² de carmustina por vía intravenosa en los días 1 a 3 y 200g/m² de dacarbazina en los días 1 a 3. Aproximadamente 3 semanas más tarde se realiza un segundo ciclo con las mismas drogas. Se administró además corticoide para la maduración pulmonar y antieméticos para los efectos colaterales de la quimioterapia. A la semana 30 de gestación debido al deterioro materno se realiza cesárea, nace una niña de 1.520 gr. La placenta de 325 gr presentaba melanoma maligno en el espacio intervilloso. La mujer falleció un mes más tarde. A los 17 meses de vida la niña pesaba 6,6 kg (percentil 5), talla de 74,5 cm (percentil <5) y circunferencia cefálica de 47 cm (percentil 10); los exámenes revelaron que la edad mental, el lenguaje

y la actividad motora eran apropiadas para la edad.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe

otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Carmustine. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:531. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;233-6. • DiPaola RS, Goodin S, Ratzell M, et al. Chemotherapy for metastatic melanoma during pregnancy. Gynecol Oncol 1997;66:526-30. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Schapira DV, Chudley AE. Successful pregnancy following continuous treatment with combination chemotherapy before conception and throughout pregnancy. Cancer 1984;54:800-3.

Fármaco	CICLOFOSFAMIDA					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo; el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas tiene efectos teratógenos causando anomalías esqueléticas, paladar hendido, exencefalia y encefalocele. Además en roedores causa retraso del crecimiento fetal.

La utilización del fármaco a dosis terapéuticas durante el embarazo se asoció tanto con nacidos normales como con malformaciones congénitas; no existen estudios adecuados.

La información sobre los efectos de la exposición fetal a la ciclofosfamida aislada, sin la utilización simultánea de otros fármacos antineoplásicos o radioterapia es muy limitada, pero los datos disponibles sugieren que se asocia con anomalías fetales.

Se reportó el caso de una mujer con enfermedad de Hodgkin tratada con ciclofosfamida por vía intravenosa durante el 1º trimestre de la gestación y por vía oral durante el 2º y 3º trimestres; el embarazo finalizó con el nacimiento de un feto pretérmino de 1.800 gr, con cuatro dedos en cada pie, anomalías en el paladar duro y hernia inguinal bilateral.

Otro caso fue descrito en una mujer con un embarazo

gemelar y diagnóstico de leucemia aguda, tratada con ciclofosfamida y prednisona a partir del 1º trimestre de la gestación; uno de los nacidos presentó atresia esofágica, anomalías en la vena cava inferior y en las manos; el otro tuvo un desarrollo normal.

También se describió el caso de una mujer con brote agudo de lupus eritematoso diseminado, que desconocía estar embarazada y fue tratada con 200 mg por vía intravenosa en dos ocasiones entre el 15º y 46º día de gestación. Excepto 20 mg/día de prednisona no se utilizó otro fármaco. A la semana 39 nace una niña de 3.150 gr con anomalías congénitas múltiples, incluyendo ausencia de los pulgares, paladar hendido, orejas de implantación baja y anomalías oculares; a los 10 meses de edad presentaba hipotonía y posiblemente retraso mental.

Otras malformaciones atribuidas al uso del fármaco en el 1º trimestre fue un nacido con un hemangioma en el muslo y una hernia umbilical.

Una revisión de la literatura describe 7 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación con 3 nacidos con malformaciones congénitas.

Por otra parte, cuando el fármaco se utiliza simultáneamente con radioterapia, se describió el caso de una mujer que realizó interrupción voluntaria de la gestación, presentando el feto malformaciones cardíacas (arteria coronaria única) y ausencia de todos los dedos.

Sin embargo, en otro caso, una paciente de 17 años con el diagnóstico de sarcoma de Ewing en la porción distal del fémur a la semana 28 de gestación; se realiza tratamiento con radioterapia focal de 6.000 rads durante 7 semanas con protección abdominal (exposición uterina estimada 8 rads) y poliquimioterapia consistente en doxorubicina, dactinomicina, vincristina y ciclofosfamida, que se repitió a la semana 32. El parto se indujo a la semana 36 de gestación con un nacido sin anomalías congénitas, cuya evolución hasta los 3 meses de edad fue normal.

También el fármaco se combinó con otros agentes antineoplásicos, como lo describen en una paciente de 16 años con tumor ovárico del seno endodérmico, tratada en un embarazo previo con cirugía conservadora, interrupción voluntaria del embarazo y quimioterapia con ciclofosfamida, dactinomicina y vincristina (VAC) y remisión clínica completa durante 12 meses. Seis meses más tarde, estando gestante de 18-20 semanas, presentó recurrencia tumoral. Inicialmente no aceptó el tratamiento, pero el agravamiento de la enfermedad, condujo a la administración de quimioterapia con VAC 4 semanas después. A la semana 33 de gestación, 2 semanas después de la última dosis del tratamiento, por parto espontáneo nace una niña normal de 2.213 gr de peso; el desarrollo del nacido fue normal, al menos hasta los 8 meses de edad.

En un caso similar, una paciente con un tumor ovárico del seno endodérmico tratada con cirugía y quimioterapia a la semana 15 de gestación; el tratamiento farmacológico consistió en la administración de cinco ciclos de VAC; el último se administró 5 días antes del parto, que ocurrió a la semana 37 de gestación, con un nacido normal de sexo masculino y 2.850 gr de peso. No se dispone de información sobre el desarrollo post natal del niño.

Paciente de 33 años con cáncer de mama metastático tratada con mastectomía radical modificada con ooforectomía junto con fluorouracilo, ciclofosfamida y doxorubicina que se inició alrededor de la semana 11 de gestación, administrándose 6 ciclos de 3 semanas; más tarde se substituyó la doxorubicina por metotrexate. El nacimiento ocurrió a la semana 35 de gestación, mediante cesárea: nace una niña de 2.260 gr, sin alteraciones tanto al nacer como a los 24 meses de edad.

Otro caso publicado fue el de una mujer de 28 años de edad con carcinoma epitelial de ovario avanzado tratada con cirugía a la semana 16 de gestación y 750 mg/m² de ciclofosfamida y 50 mg/m² de cisplatino cada 21 días durante 7 ciclos. A la semana 37-38 de gestación nace por parto espontáneo un niño sin evidencias de malformaciones congénitas de 3.275 gr, con peso, talla y perímetro cefálico en el percentil 75 a 90. A los 19 meses de edad la evolución del

nacido era normal.

Se describió también el caso de una paciente con neoplasia de mama tratada con el fármaco junto con otros antineoplásicos, durante el 1º trimestre de la gestación, cuyo nacido presentó ano imperforado, fístula rectovaginal y retraso del crecimiento fetal; alrededor del 3º mes de vida existía microcefalia.

La exposición al fármaco durante el 2º y 3º trimestres de la gestación no parece asociarse con aumento en el riesgo de malformaciones fetales, aunque el número de observaciones es pequeño. Una paciente con enfermedad de Hodgkin tratada durante la gestación con ciclofosfamida y vinblastina; el nacido no presentó malformaciones congénitas. Otra con linfoma tratada durante el 3º trimestre de la gestación con poliquimioterapia, incluyendo ciclofosfamida, el recién nacido tampoco presentó malformaciones congénitas.

Además, se consignó el caso de una mujer con un sarcoma tratada durante el 3º trimestre de la gestación con el fármaco; el nacido no presentó malformaciones congénitas. De igual manera una gestante con linfoma no-Hodgkin tratada durante el 2º y 3º trimestres con régimen poliquimioterápico que incluía ciclofosfamida; el nacido no presentó malformaciones congénitas.

Otra paciente con leucemia aguda tratada durante el 2º trimestre de la gestación con el fármaco en combinación con mercaptopurina, metotrexate y vincristina; el nacido no presentó malformaciones congénitas.

La exposición durante el embarazo se puede asociar con efectos adversos fetales no teratógenos, pero no existen estudios adecuados.

Aunque no existen datos en relación con la ciclofosfamida, el tratamiento con antineoplásicos aumenta el riesgo de nacidos de bajo peso con independencia del momento en que ocurrió la exposición.

La exposición fetal aumenta el riesgo de inmunosupresión y alteraciones hematológicas neonatales. Se reportó el caso de una mujer con una leucemia aguda tratada desde el 1º trimestre de la gestación con poliquimioterapia, incluyendo daunorubicina, mercaptopurina, ciclofosfamida, asparaginasa, metotrexate intratecal, prednisona y vincristina; el nacimiento ocurrió a la semana 31 de gestación; el nacido, sin anomalías morfológicas presentó pancitopenia grave durante 3 semanas, con rash petequeal y hepatoesplenomegalia al nacer; el desarrollo al año de edad fue normal; la hipoplasia medular fue atribuida a la mercaptopurina. No se administró quimioterapia durante las 3,5 últimas semanas de la gestación por mielosupresión materna; el recuento materno de células periféricas fue normal durante las dos últimas semanas del embarazo.

En otro caso similar, la mujer con diagnóstico de

leucemia aguda fue tratada con una combinación de ciclofosfamida, citarabina, mercaptopurina, metotrexate, prednisona y vincristina durante el 1º y 2º trimestres de la gestación; el nacido de sexo masculino pesó 1.000 gr al nacer y desarrolló pancitopenia durante el período neonatal. En otros 2 casos tratados con el mismo régimen, los nacidos no presentaron alteraciones hematológicas.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los nacidos tras la exposición a los fármacos antineoplásicos durante el 2º trimestre de la gestación (período de proliferación neuroblástica); existen informes sobre algún caso expuesto intraútero a la ciclofosfamida sin que se hayan descrito alteraciones a largo plazo.

Recomendaciones

El fármaco causa aumento claro de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tiene efectos adversos sobre el curso de la ges-

tación o sobre el feto o sobre el neonato.

No debe ser utilizado 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

La ciclofosfamida tiene actividad mutagénica, por lo que se recomienda continuar con el método anti-conceptivo durante al menos 4 meses después de terminar el tratamiento con el fármaco.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Cyclophosphamide. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:545. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:397-404. • Coates A. Cyclophosphamide in pregnancy. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1970;10:33-4. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;85. • Doll DC, Ringenberg S, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. Semin Oncol 1989;16:337. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Gililand J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. Obstet Gynecol Surv 1983;38:6-13. • Greenberg LH, Palos V, Tanaka KR. Congenital anomalies probably induced by cyclophosphamide. JAMA 1964;188:423-6. • Hardin JS. Cyclophosphamide treatment of lymphoma during third trimester of pregnancy. Obstet Gynecol 1972;39:850. • Kim DS, Park MI. Maternal and fetal survival following surgery and chemotherapy of endodermal sinus tumor of the ovary during pregnancy: a case report. Obstet Gynecol 1989;73:503-7. • Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, et al. Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. Obstet Gynecol 1988;72:462. • Kurshid M, Saleem M. Acute leukaemia in pregnancy. Lancet 1978;2:534. • Lasher MJ, Yeller W. Cyclophosphamide and vinblastine sulphate in Hodgkins disease during pregnancy. JAMA 1966;195:486. • Malfetano JH, Goldkrand JW. Cis-platinum combination chemotherapy during pregnancy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Obstet Gynecol 1990;75:545-7. • Murray CL, Reichert JA, Anderson J, et al. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. JAMA 1984;252:2607-8. • Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA, et al. Acute leukaemia during pregnancy: The Toronto Leukaemia Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. J Clin Oncol 1987;5:1098. • Okun DB, Groncy PK, Sieger L, et al. Acute leukaemia in pregnancy: transient neonatal myelosuppression after combination chemotherapy in the mother. Med Pediatr Oncol 1979;7:315. • Ortega J. Multiple agent chemotherapy including Bleomycin of non-Hodgkin's lymphoma during pregnancy. Cancer 1977;40:2829. • Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, et al. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. Cancer Treat Rep 1980;64:679-83. • Rabassedá i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;64. • Scott JR. Fetal growth retardation associated with maternal administration of immunosuppressive drugs. Am J Obstet Gynecol 1977;128:668. • Sears HF, Reid J. Granulocytic sarcoma, local presentation of a systemic disease. Cancer 1976;37:1808. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 2th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. 1976;62. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006: 671. • Thurnau GR. Artritis reumatoide. Clin Obstet Ginecol (ed esp) 1983;3:671. • Toledo TM, Harper RC, Moser RH. Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy. Ann Inter Med 1971;74:87-91. • Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. Cancer 1988;61:435. • Webb JC, Roh RA, Mendenhall HW. Recurrent endodermal sinus tumor during pregnancy. Obstet Gynecol 1979;54:653.

Fármaco		CISPLATINO			
Grupo farmacológico		Antineoplásico			
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada pero cruza la pla-

centa humana.

El platino se acumula en los tejidos corporales, identificándose hasta 6 meses después de la administración de la última dosis. Una gestante que decidió optar por la interrupción voluntaria del embarazo, recibió 40 mg/m² por vía intravenosa previa al procedimiento; la concentración de platino en la placenta fue de 0,52 mg/gr y en el feto de 8 semanas de 0,31 µg/gr.

La administración al ratón tiene efectos teratogénos y embriotóxicos. En ratas es un agente carcinogénico transplacentario que produce tumores en el hígado, pulmón, sistema nervioso y riñones de la descendencia.

La experiencia con el uso durante el embarazo es muy escasa; no existen estudios adecuados. Sólo un informe proporciona datos sobre su uso en el 1º trimestre, en una mujer con diagnóstico de carcinoma de cuello uterino, a la semana 10 de gestación recibió una dosis única de 50 mg/kg por vía intravenosa; dos semanas después se realizó una histerectomía radical. El feto de sexo masculino fue morfológicamente normal.

Los datos sobre los efectos adversos fetales de la exposición al cisplatino durante el 2º y 3º trimestres son escasos, limitándose a casos aislados sin que se haya asociado con malformaciones congénitas.

Se reportó el caso de una mujer de 25 años con tumor del seno endodérmico del ovario tratada a partir de la semana 25 de gestación con poliquimioterapia consistente, 75 mg/m² de cisplatino, 50 mg de bleomicina y 0,25 mg/kg de vinblastina (protocolo PVB), que se repitió tres semanas más tarde. A la semana 32, por cesárea nació un niño de 1.900 gr, sin malformaciones congénitas y que evolucionó sin complicaciones.

Se reportaron 2 gestaciones con carcinoma epitelial de ovario; una de ellas en estado avanzado en una mujer de 28 años con carcinoma de ovario tratada con cirugía a la semana 16 de gestación con 50 mg/m² de cisplatino y 750 mg/m² de ciclofosfamida cada 21 días durante 7 ciclos. A la semana 37-38 por parto espontáneo nació un niño de 3.275 gr, talla, peso y circunferencia cefálica en el percentil 75 a 90. A los 19 meses de edad la evolución del nacido era normal.

El otro caso describió una mujer de 33 años con diagnóstico de carcinoma de ovario a la semana 27 de gestación. Luego de 6 días de la cirugía citorreductora recibió 135 mg/m² del fármaco durante 24 horas y 75 mg/m² de cisplatino durante 4 horas. Posteriormente recibió 2 ciclos más de quimioterapia con intervalos de tres semanas. No se constató restricción del crecimiento intrauterino evaluado por ecografía y a la semana 37 nació por cesárea

una niña de 2.800 gr, Apgar al minuto de 9 y a los 5 minutos de 10. A las 30 semanas de vida tenía un crecimiento y desarrollo normal.

Además, una mujer de 24 años tratada quirúrgicamente a las 15,5 semanas de gestación por carcinoma epitelial de ovario, recibió luego 5 cursos de quimioterapia consistente en cisplatino y ciclofosfamida. A la semana 36,5 de gestación justo al inicio de la sexta sesión se produce rotura prematura de membranas y el nacimiento por parto vaginal de un varón de 3.060 gr. Salvo por una leve enfermedad de membrana hialina el desarrollo fue normal hasta los 28 meses de vida.

Por otro lado, una mujer de 21 años con disgerminoma de ovario tratada quirúrgicamente a la semana 26 de gestación y una semana después con 20 mg/m² de cisplatino y 100 mg/m² de etopósido diariamente durante 5 días con intervalos de 3-4 semanas. A la semana 38 se obtuvo un nacido femenino de 2.320 gr sin anomalías congénitas, con un desarrollo normal a los 9 meses de edad.

Aunque no existen datos en relación con el cisplatino, el tratamiento con antineoplásicos aumenta el riesgo de nacidos de bajo peso con independencia del momento en que ocurrió la exposición.

Por otra parte, la exposición fetal al fármaco aumenta el riesgo de inmunosupresión y alteraciones hematológicas neonatales como lo ilustra el caso de una mujer con neoplasia de origen primario desconocido y metástasis tanto hepáticas como oculares, tratada con 30 mg de bleomicina, 165 mg de cisplatino y 55 mg de etopósido durante 3 días, una semana antes del nacimiento que ocurrió a la semana 27 de gestación. La madre presentó neutropenia intensa antes del parto. Nació una niña de 1.190 gr; al 3º día de vida desarrolló leucopenia con neutropenia intensa (10 días después de la exposición a los antineoplásicos intraútero). A los 10 días, se agrega alopecia y pérdida del lanugo que recién a las 12 semanas de vida se produjo la recuperación del cabello; al año el desarrollo era normal excepto por una sordera bilateral moderada, que pudo ser debida a la exposición al cisplatino o al tratamiento neonatal con gentamicina. Los autores relacionan la neutropenia y la alopecia con la exposición al etopósido.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los nacidos tras la exposición al cisplatino durante el 2º trimestre de la gestación (período de proliferación neuroblástica).

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el

neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada, o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está reali-

zando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Como el cisplatino tiene una persistencia tisular prolongada se recomienda continuar con el método anticonceptivo durante al menos 4 meses después de terminar el tratamiento con el fármaco.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Cisplatin. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:537.
- Berkowitz RL, Coustan DR, Mochizuku, eds. Manual de Farmacología en el Embarazo. Barcelona: Salvat Ed, 1988:488.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:330-3.
- Buller RE, Darrow V, Manetta A, et al. Conservative surgical management of dysgerminoma with pregnancy. Obstet Gynecol 1992;79:887-90.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:91.
- Diwan BA, Anderson LM, Ward JM, et al. Transplacental carcinogenesis by cisplatin in F344/NCr rats: promotion of kidney tumors by postnatal administration of sodium barbital. Toxicol Appl Pharmacol 1995;132:115-21.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Jacobs AJ, Marchevsky A, Gordon RE, et al. Oat cell carcinoma of the uterine cervix in a pregnant woman treated with cis-diamminedichloroplatinum. Gynecol Oncol 1980;9:405-10.
- King LA, Nevin PC, Willams PP, et al. Treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma in pregnancy with cisplatin-based chemotherapy. Gynecol Oncol 1991;41:78-80.
- Malfetano JH, Goldkrand JW. Cis-platinum combination chemotherapy during pregnancy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Obstet Gynecol 1990;75:545-7.
- Malone JM, Gershenson DM, Creasy RK, et al. Endodermal sinus tumor of the ovary associated with pregnancy. Obstet Gynecol 1986;68(suppl):86S-95.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;70.
- Raffles A, Williams J, Costeloe K, et al. Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy: case report. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:1099-1100.
- Sood AK, Shahin MS, Sorosky JL. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. Gynecol Oncol 2001;83:599-600.
- Wiebe VJ, Sipla PE. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. Crit Rev Oncol Hematol 1994;16:75-112.

Fármaco	CITARABINA					
Sinónimos	Citosina arabinósido, arabinosilatosina					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim X	2º trim X	3º trim X	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo; cruza la placenta humana.

La administración a ratas y al hámster tiene efectos teratógenos causando defectos esqueléticos, faciales y anomalías del sistema nervioso central; la exposición al final del embarazo produce hipoplasia cerebelosa, cambios renales microquísticos y displasia de la retina. Sin embargo no se dispone de información si tiene efectos adversos no teratógenos sobre el feto.

La utilización del fármaco a dosis terapéuticas durante el embarazo se asoció tanto con recién nacidos normales como con malformaciones congénitas; no existen estudios adecuados y sólo se limitan a reporte de casos.

Se describió el caso de una mujer tratada durante el 1º trimestre de la gestación con el fármaco; el

embarazo finalizó con un nacido con anomalías en las extremidades y atresia de los canales auditivos externos.

En otro caso, la paciente fue tratada con el fármaco y tioguanina durante el 1º, 2º y 3º trimestres de la gestación; el embarazo finalizó con un nacido con ausencia de los dos dedos medios de ambos pies y de las falanges distales de ambos pulgares.

Además, existen numerosos informes sobre el nacimiento de niños sin anomalías tras la exposición fetal durante todas las etapas de la gestación con evolución postnatal sin alteraciones.

El tratamiento con antineoplásicos aumenta el riesgo de nacidos de bajo peso con independencia del momento en que ocurrió la exposición, estimándose que el 40% de las madres expuestas tendrán un recién nacido de bajo peso al nacer. Sin embargo, no existen datos en relación con el fármaco.

Por otro lado se informó en varios casos clínicos que la exposición fetal al fármaco aumenta el riesgo de inmunosupresión y alteraciones hematológicas neonatales; en una mujer con diagnóstico de leucemia mielocítica aguda tratada durante el 3° trimestre de la gestación con daunorrubicina, citarabina, tioguanina y vincristina; el nacido de pretérmino, presentó anemia, hiponatremia, hipoglucemia, hipocalcemia e hiperpotasemia durante el período neonatal.

En otro caso, una mujer con similar diagnóstico tratada con la misma combinación de fármacos pero durante el 2° trimestre de la gestación, realizó interrupción voluntaria del embarazo; el feto presentó esplenomegalia.

Se reportó también una paciente con leucemia aguda tratada con una combinación de citarabina, mercaptopurina, ciclofosfamida, metotrexate, prednisona y vincristina durante el 1° y 2° trimestres de la gestación; el nacido de sexo masculino pesó 1.000 gr al nacer y desarrolló pancitopenia durante el período neonatal; en otros dos casos tratados con el mismo régimen, los nacidos no presentaron alteraciones hematológicas.

Se informó de dos casos de muerte fetal en mujeres tratadas con el fármaco, aunque la relación causa-efecto es difícil de establecer; en el primero una paciente con una leucemia mieloblástica aguda y colitis ulcerosa, con antecedente de 2 abortos espontáneos durante el 1° trimestre, tratada a partir de la semana 15 y durante cinco semanas con antineoplásicos (citarabina y tioguanina); la muerte fetal ocurrió a la semana 20; nació un feto sin anomalías morfológicas.

En el segundo, una paciente con leucemia aguda tratada durante el 2° y 3° trimestre de la gestación (a partir de la semana 15) con citarabina, daunorrubicina y tioguanina. A la semana 29 desarrolló hipertensión inducida del embarazo, antes de este momento el bienestar fetal estaba bien documentado; el feto morfológicamente normal, murió una semana después posiblemente como consecuencia de la preeclampsia.

También se informó de 2 casos de anomalías cromosómicas en los nacidos tras la exposición a la citarabina, pero la relación causa-efecto es difícil de establecer. En uno de ellos, la paciente con leucemia tratada durante 4 semanas con citarabina y tioguanina; a la semana 24 de gestación se realizó interrupción voluntaria de la gestación; el feto presentó trisomía C sin otras anomalías fenotípicas; la relación con el tratamiento antineoplásico es desconocida. En un segundo embarazo en la misma paciente, si-

guiendo idéntico tratamiento, la gestación finalizó con un nacido sin anomalías.

En otra, paciente de 34 años con leucemia linfoblástica aguda tratada con múltiples agentes antineoplásicos, citarabina, daunorrubicina, mercaptopurina, metotrexate y vincristina desde la semana 22 de gestación hasta el nacimiento de una niña sana 18 semanas después. La citarabina se administró sólo durante la semana 27 de gestación. El cariotipo del nacido fue normal (46,XX) pero con cromosomas anulares; el significado de este hecho en relación con un aumento del riesgo carcinogénico o mutagénico en las siguientes generaciones es desconocido.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los nacidos tras la exposición a los fármacos antineoplásicos durante el 2° trimestre de la gestación (período de proliferación neuroblástica). Existe información sobre 12 casos expuestos intraútero a la citarabina seguidos desde 6 semanas hasta 7 años después del nacimiento sin que se hayan descrito alteraciones.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

El fármaco es teratogénico en el animal de experimentación, la exposición fetal durante el 1° trimestre de la gestación se asoció tanto con productos normales como malformados y durante el 2° y 3° trimestres no se asocia con aumento de malformaciones congénitas, aunque puede ocurrir mielosupresión, bajo peso al nacer y otros efectos adversos.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

No debe utilizarse 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 o 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 exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

- Alegre A, Chunchurreta A, Rodríguez-Alarcón J, et al. Successful pregnancy in acute promyelocytic leukemia. *Cancer* 1982;49:152-3.
- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Cytarabine. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:549.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;410-2.
- Dela-loye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;88.
- Doney KC, Kraemer KG,

Shepard TH. Combination chemotherapy for acute myelocytic leukemia during pregnancy: Three case reports. *Cancer Treat Rep* 1979;63:369-71. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Gilliland J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. *Obstet Gynecol Surv* 1983;38:6. • Maurer LH, Forcier RJ, McIntyre OR, et al. Fetal group C trisomy after cytosine arabinoside and thioguanine. *Ann Intern Med* 1971;75:809-10. • Olows CW. Acute myelomonocytic leukemia in pregnancy: report of a case. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:41. • O'Donnell R, Costigan C, O'Donnell LG. Two cases of acute leukaemia in pregnancy. *Acta Haematol* 1979;61:298-300. • Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, et al. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980;64:679. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;71. • Schafer AL. Teratogenic effects of antileukemic chemotherapy. *Arch Intern Med* 1981;141:514-5. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 2th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. 1976;64. • Schleuning M, Clemm C. Chromosomal aberrations in a newborn whose mother recieved cytotoxic treatment during pregnancy. *N Engl J Med* 1987;317:1666-7. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapeutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:676. • Volkenandt M, Buchner T, Hiddemann W, et al. Acute leukaemia during pregnancy. *Lancet* 1987;2:1521-2. • Wagner WM, et al. Congenital abnormalities in baby born to cytarabine treated mother. *Lancet* 1980;2:98-9.

Fármaco	CLORAMBUCILO E					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo; cruza la placenta humana.

La administración a ratas tiene efectos teratógenos, causando agenesia renal y ureteral unilateral o bilateral, pero no se conoce si tiene efectos adversos fetales no teratógenos en el animal de experimentación.

La utilización a dosis terapéuticas durante el embarazo se asoció tanto con nacidos normales como con malformaciones congénitas; no existen estudios adecuados. Los casos de exposición fetal al fármaco durante el 1º trimestre son muy escasos.

Se presentaron dos casos en la literatura de mujeres gestantes expuestas al fármaco durante el 1º y parte del 2º trimestre de la gestación; ambos finalizaron con interrupción voluntaria del embarazo y los fetos de sexo masculino presentaban agenesia renal y ureteral izquierda.

Otro informe reporta el caso de una mujer gestante que recibió el fármaco a las 10 semanas; el nacido a término, murió a los 3 días de vida por anomalías cardiovasculares múltiples.

Sin embargo, una paciente con una gestación gemelar fue tratada con el fármaco junto con otros quimioterápicos, durante el 1º y 2º trimestre de la gestación; ambos nacidos, antes del término fueron normales.

Por otra parte, una revisión de la literatura sobre 5 casos de exposición durante el 1º trimestre de la gestación informa sólo de la existencia de 1 nacido con malformaciones congénitas.

La exposición fetal durante el 2º y 3º trimestre de la gestación no se asocia con aumento de malformaciones congénitas. Se informaron 4 casos de exposición al fármaco durante este período sin anomalías morfológicas al nacer.

La utilización durante el embarazo se puede asociar con efectos adversos fetales no teratógenos; no existen estudios adecuados. La exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos puede causar mielosupresión y bajo peso al nacer, éste último estimado en un 40% de los fetos expuestos.

No se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (período de proliferación neuroblástica).

Tal como sucede con otros fármacos alquilantes, el clorambucilo es potencialmente carcinogénico y mutagénico, pero estos efectos no fueron observados en los recién nacidos expuestos durante la gestación.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

No debe ser utilizado 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tra-

tamiento con el fármaco debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Chlorambucil. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:533. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;277-8. • Doll DC, Ringenberg S, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. Semin Oncol 1989;16:337. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Monie IW. Chlorambucil-induced abnormalities of the urogenital system of rat fetuses. Anat Rec 1961;139:145. • Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1968;75:307-12. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;79. • Reimer RR, Hover R, Fraumeni JF, et al. Acute leukaemia after alkylating-agent therapy of ovarian cancer. N Engl J Med 1977;297:177-81. • Rosner R. Acute leukaemia as a delayed consequence of a cancer chemotherapy. Cancer 1976;37:1033-6. • Shotton D, Monie IW. Possible teratogenic effect of chlorambucil on a human fetus. JAMA 1963;186:74-5. • Sieber M, Adamson RH. Toxicity of antineoplastic agents. Adv Cancer Res 1975;22:92. • Steege JF, Caldwell DS. Renal agenesis after first trimester exposure to chlorambucil. South Med J 1980;73:1414-5. • Westin J. Chromosome abnormalities alter chlorambucil therapy of polycythemia vera. Scand J Haematol 1976;17:197-204.

Fármaco	DACARBAZINA					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas por vía intraperitoneal a dosis de 800 a 1.000 mg/kg tiene efectos teratogénos causando anomalías esqueléticas, labio leporino y encefalocele.

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o no teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

Sin embargo, la exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos puede causar mielosupresión y bajo peso al nacer; no se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (período de proliferación neuroblástica).

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Dacarbazine. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:553. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;413. • Chaube S. Protective effects of thymidine, and 5-aminoimidazolecarboxamide and riboflavine against fetal abnormalities produced in rats by 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide. Cancer Res 1973;33:2231-40. • Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;87. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;92. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:679.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Fármaco	DACTINOMICINA				
Sinónimos	Actinomicina D				
Grupo farmacológico	Antineoplásico				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim X	2º trim X	3º trim X

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo; cruza la placenta humana.

La administración a ratas a conejos y al hámster por vía intravenosa a dosis 3-7 veces la máxima recomendada en el ser humano tiene efectos teratogénos causando exencefalia, espina bífida y otros defectos.

La utilización a dosis terapéuticas durante el embarazo se asoció tanto con nacidos normales como con malformaciones congénitas; no existen estudios adecuados.

No se dispone de información si la exposición fetal a dosis terapéuticas, durante el 1º trimestre de la gestación tiene efectos teratogénos.

Sin embargo, la exposición fetal durante el 2º y 3º trimestre de la gestación no se asocia con un aumento en la incidencia de malformaciones congénitas.

En la literatura existe información sobre 6 casos de exposición durante el 2º y 3º trimestre de la gestación, sin que observaran malformaciones congénitas en los recién nacidos.

Una paciente con un tumor ovárico del seno endodérmico, tratada en un embarazo previo con cirugía conservadora, interrupción voluntaria del embarazo y quimioterapia con ciclofosfamida, dactinomicina y vincristina (VAC); con remisión clínica completa durante 12 meses. Seis meses más tarde, estando gestante de 18-20 semanas, presentó recurrencia tumoral. Inicialmente no aceptó el tratamiento, pero el agravamiento de la enfermedad condujo a la administración de quimioterapia con VAC, 4 semanas después. A la semana 33 de gestación, 2 semanas después de la última dosis del tratamiento, nació por parto vaginal una niña sana de 2.213 gr de peso; el desarrollo fue normal al menos hasta los 8 meses de edad.

A otra paciente de 17 años con el diagnóstico de Sarcoma de Ewing en la porción distal del fémur a la semana 28 de gestación se le realizó tratamiento con radioterapia focal (6.000 rads durante 7 semanas) con protección abdominal (exposición uterina estimada 8

rads) y quimioterapia con doxorrubicina, dactinomicina, vincristina y ciclofosfamida; se repitió a la semana 32. El parto se indujo a la semana 36 de gestación con un nacido sin anomalías congénitas, cuya evolución hasta los 3 meses de edad fue normal.

Además, una paciente con tumor ovárico del seno endodérmico tratada con cirugía y quimioterapia en la semana 15 de gestación, recibió un tratamiento farmacológico que consistió en la administración de 5 ciclos de VAC; el último se administró 5 días antes del parto, que ocurrió en la semana 37, con un nacido normal de sexo masculino y 2.850 gr de peso. No se dispone de información sobre el desarrollo post-natal del niño.

La utilización durante el embarazo se puede asociar con efectos adversos fetales no teratogénos; no se han realizado estudios adecuados. Sin embargo, la exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos puede causar mielosupresión y bajo peso al nacer.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los nacidos tras la exposición durante el 2º trimestre de la gestación (período de proliferación neuroblástica); existe algún informe aislado sobre fetos expuestos intraútero seguidos después del nacimiento sin que se hayan descrito alteraciones.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos teratogénos 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.

Si el fármaco se administra durante el embarazo o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Dactinomycin. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:554. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins,

2005;413-5. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;89. • Dobbing J. Pregnancy and leukaemia. Lancet 1977;1:1155. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Gililand J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. Obstet Gynecol Surv 1983;38:6-13. • Haer RW, Pratt AT. Multiagent chemotherapy for sarcoma diagnosed during pregnancy. Cancer 1985;56:1028-33. • Kim DS, Moon H, Lee JA, et al. Anticancer drugs during pregnancy: are we able to discard them? Am J Obstet Gynecol 1992;166:265. • Kim DS, Park ML. Maternal and fetal survival following surgery and chemotherapy of endodermal sinus tumor of the ovary during pregnancy: a case report. Obstet Gynecol 1989;73:503-7. • Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy: review of reported cases. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1968;75:307-12. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:680. • Takaya M. Teratogenic effect on the antitumoral antibiotics (abstract). Proceedings of the Congenital Anomalies. Research Association of Japan 1963;3:47. • Webb JC, Roh RA, Mendenhall HW. Recurrent endodermal sinus tumor during pregnancy. Obstet Gynecol 1979;54:653-6.

Fármaco		DANAZOL			
Grupo farmacológico		Andrógeno			
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 embarazada ni si cruza la placenta humana, aunque lo hace en el animal de experimentación.

La administración a ratas a 7-15 veces superiores a las dosis en el ser humano no demostró efectos reproductivos, en tanto que en el conejo a 2-4 veces superiores inhibe el desarrollo fetal.

Numerosos reportes describieron que el uso inadvertido del fármaco durante la gestación en el ser humano se puede asociar con la aparición de pseudohermafroditismo femenino, caracterizado por cariotipo 46XX, genitales internos femeninos y genitales externos ambiguos (clitorimegalia, fusión de los labios y formación del seno urogenital). No se observaron estos efectos en los fetos masculinos.

En un estudio informaron de 129 mujeres expuestas durante el embarazo, a partir de informes de casos comunicados de los datos del "Australian Drug Reactions Advisory Committee" y del "United States Food and Drug Administration". Del total de embarazos, finalizaron la gestación 94 (12 abortos espontáneos y 23 interrupciones voluntarias del embarazo). Nacieron 37 fetos de sexo masculino normales, 34 fetos de sexo femenino sin virilización y 23 niñas virilizadas.

Sin embargo, la anomalía no se informó cuando el tratamiento se interrumpe antes de la semana 8 de ges-

tación, pero cuando la exposición se prolonga más allá de ésta, puede ocurrir virilización del feto femenino y en función de los datos disponibles, la tasa de ocurrencia es próxima al 50% de los fetos femeninos. Sin embargo, es necesario advertir que posiblemente la tasa sea mucho menor, ya que los casos con resultado normal pueden no haber sido comunicados. Aunque fue más frecuente con dosis altas, como en un caso en que se observó con dosis de 200 mg/día.

En el estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 10 fueron expuestos durante el 1º trimestre. No reportaron malformaciones congénitas mayores.

Recomendaciones

El fármaco causa 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. Está contraindicado durante el embarazo.

El médico debe instruir a la paciente de comenzar el tratamiento inmediatamente después de un período menstrual normal y de utilizar un método de barrera u otro método anticonceptivo no hormonal mientras sigue el tratamiento con el fármaco.

Si la mujer inicia un embarazo cuando está bajo tratamiento, debe suspender el fármaco tan pronto como sea posible y ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

Bibliografía

- ADRAC. Danazol masculinization - a reminder. Aust Adverse Drug React Bull. 1989; Nov, Abstract nº 1. • ADRAC. Protecting the fetus: danazol masculinization. Aust Adverse Drug React Bull. 1986, April, Abstract nº 1. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;418-21. • Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. Br J Obstet Gynaecol 1992;99:212-5.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;55. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kingsbury AC. Danazol and fetal masculinization: a warning. Med J Aust 1985;143:410-1. • Rosa FW. Virilization of the female fetus with maternal danazol exposure. Am J Obstet

Fármaco		DAUNORRUBICINA, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Antineoplásico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim X	2º trim X	3º trim X

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo; el fármaco cruza la placenta humana.

La administración al conejo aproximadamente a 1/100 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal, demostró aumento en la incidencia de abortos y de anomalías fetales como craneosquisis parietooccipital, hernia umbilical o raquisquisis.

Por su parte, la administración a ratas a 1/2 veces la dosis en el ser humano causó atresia esofágica y otras malformaciones gastrointestinales, cardiovasculares y urinarias. En el ratón tiene efectos fetales adversos no teratógenos como aumento de la incidencia de abortos, disminución del peso al nacer y alteraciones en el crecimiento post-natal.

Aunque los estudios en el animal de experimentación indican efectos fetales teratógenos, la escasa experiencia sobre su uso en el embarazo humano no sugiere un aumento de malformaciones fetales; no existen estudios adecuados.

La información procede de casos clínicos, en la mayoría en combinación con otros antineoplásicos, existiendo en la literatura científica datos sobre 29 casos de exposición, 4 durante el 1º trimestre. No se observaron anomalías congénitas en 22 nacidos vivos (1 par de gemelos). Durante el 2º y 3º trimestres de la gestación no se asocia con aumento de malformaciones congénitas.

Sin embargo, la exposición durante el embarazo se puede asociar con efectos adversos fetales no teratógenos; como no existen estudios adecuados la información procede de casos clínicos, en la mayoría en combinación con otros antineoplásicos.

Aumenta el riesgo de inmunosupresión y alteraciones hematológicas neonatales evidenciado en una paciente con diagnóstico de leucemia mielocítica aguda, tratada durante el 3º trimestre con daunorru-

bicina, citarabina, tioguanina y vincristina; el nacido de pretérmino, presentó anemia, hiponatremia, hipoglucemia, hipocalcemia e hiperpotasemia durante el período neonatal.

Otro caso informa una gestante con similar diagnóstico tratada con los mismos fármacos pero durante el 2º trimestre de la gestación; se realizó interrupción voluntaria del embarazo y el feto presentó esplenomegalia.

Paciente con leucemia aguda tratada desde el 1º trimestre de la gestación con poliquimioterapia, daunorrubicina, mercaptopurina, ciclofosfamida, asparaginasa, metotrexate intratecal, prednisona y vincristina; no se administró quimioterapia durante las 3 últimas semanas de la gestación por mielosupresión materna. El nacimiento ocurrió a la semana 31 de gestación; el neonato sin anomalías morfológicas presentó pancitopenia grave durante 3 semanas, con rash petequeal y hepatoesplenomegalia al nacer. El desarrollo al año de edad fue normal; la hipoplasia medular fue atribuida a la mercaptopurina.

Se informó además de un nacido muerto con necrosis miocárdica difusa después del tratamiento materno con el fármaco durante el 3º trimestre de la gestación.

Otra gestante con leucemia aguda tratada a partir de la semana 15 con citarabina, daunorrubicina y tioguanina. En la semana 29 desarrolló hipertensión inducida por la gestación; antes de este momento el bienestar fetal estaba bien documentado; el feto, morfológicamente normal murió una semana después, posiblemente como consecuencia de la preeclampsia.

En otro caso, una mujer de 34 años con leucemia linfoblástica aguda tratada con múltiples agentes quimioterápicos, desde la semana 22 de gestación pero el fármaco se administró hasta la semana 25. Nace, 18 semanas después, niña sana con cariotipo normal (46,XX) pero con "gaps" y cromosomas anulares; el significado de este hecho en relación con aumento del riesgo carcinogénico o mutagénico en las siguientes generaciones es desconocido.

Aunque no existen datos en relación con el tratamiento con antineoplásicos, en cualquier momento del embarazo, aumenta el riesgo de nacidos de bajo peso con independencia del momento en que ocurrió la exposición.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los nacidos tras la exposición a los fármacos antineoplásicos durante el 2º trimestre de la gestación (período de proliferación neuroblástica). Existen informes sobre 11 nacidos expuestos intraútero seguidos desde 6 meses hasta 9 años después del nacimiento sin que se hayan descrito alteraciones.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo

humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Sin embargo, el fármaco ha sido utilizado en diferentes periodos de la gestación, incluyendo el 1º trimestre, con buenos resultados en relación con el pronóstico del embarazo.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Daunorubicin hydrochloride. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:557.
- Berkowitz RL, Coustan DR, Mochizuku, eds. Manual de Farmacología en el Embarazo. Barcelona: Salvat Ed, 1988:493.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:429-30.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:90.
- Doney KC, Kraemer KG, Shepard TH. Combination chemotherapy for acute myelocytic leukemia during pregnancy: Three case reports. Cancer Treatment Reports. 1979;63:369-71.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gililand J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. Obstet Gynecol Surv 1983;38:6-13.
- O'Donnell R, Costigan C, O'Donnell LG. Two cases of acute leukaemia in pregnancy. Acta Haematol 1979;61:298-300.
- Okun DB, Groncy PK, Sieger L, et al. Acute leukaemia in pregnancy: transient neonatal myelosuppression after combination chemotherapy in the mother. Med Pediatr Oncol 1979;7:315-9.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:94.
- Schaison G, Jacquillat, Auclerc G, et al. Les risques foeto-embryonnaires des chimiothérapies. Bull Cancer 1979;66:165.
- Schleuning M, Clemm C. Chromosomal aberrations in a newborn whose mother received cytotoxic treatment during pregnancy. N Engl J Med 1987;317:1666-7.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:680-1.
- Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. Cancer 1988;61:435-40.

Fármaco	DOCETAXEL					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/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.

La administración a ratas o conejos a dosis 0,9-1,2 mg/m² causó efectos embriotóxicos y fetotóxicos como muerte intrauterina, reabsorción fetal, retardo en la osificación del feto. No se observaron malformaciones externas ni viscerales, no fue teratogénico.

No hay datos disponibles sobre si la administración del fármaco a la mujer embarazada tenga efectos fetales adversos teratogénicos y no teratogénicos.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;89. • Lowe MC. Large animal toxicology of anticancer drugs. In Hellman K, Carter SK, eds. Fundamental of Cancer Chemotherapy, New York: MacGraw Hill, 1987: 236-47. • Schuring JR, Brander WT. Small animal toxicology of anticancer drugs. In Hellman K, Carter SK, eds. Fundamental of Cancer Chemotherapy, New York: MacGraw Hill, 1987: 248-61. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:682.

Fármaco		DOXORRUBICINA			
Grupo farmacológico		Antineoplásico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim X	2º trim X	3º trim X

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo. El paso trasplacentario fue documentado en algunos estudios. En el primero de ellos el fármaco no fue detectado en líquido amniótico de una gestación de 20 semanas, 4 y 6 horas después de su administración.

En el segundo, una gestación sometida a interrupción voluntaria de la gestación a la semana 17, utilizando técnicas de alta resolución de cromatografía en el feto, se constató altas concentraciones del fármaco en hígado, riñón y pulmón pero no en líquido amniótico, cerebro, intestino y músculo (inferiores a 1,66 ng/ml).

Finalmente, un informe que analizó dos gestaciones, indica la primera de ellas que 48 horas después de administrar una dosis acumulativa total de 214 mg/m², se identificó mediante las mismas técnicas de cromatografía, en tejido placentario y cordón umbilical pero no en sangre del cordón umbilical en un nacido vivo a la semana 34 de gestación. Por otra parte, la otra gestación que finalizó con un recién nacido muerto, no se detectó el fármaco en los tejidos fetales a las 36 horas de una dosis única de 45 mg/m², aunque se identificó una sustancia en todos los tejidos que podía corresponder al metabolito del fármaco.

La administración a ratas tiene efectos embriotóxicos y teratógenos, causando atresia esofágica y otras malformaciones gastrointestinales, cardiovasculares y urinarias; en tanto que en conejos tiene efectos embriotóxicos y causa aumento en la incidencia de aborto.

La utilización a dosis terapéuticas durante el embarazo se asoció tanto con el nacimiento de niños normales como malformados; no existen estudios adecuados.

Existe información sobre 3 casos de exposición durante el 1º trimestre. En uno de ellos, la paciente con diagnóstico de neoplasia de mama tratada con doxorubicina, ciclofosfamida y radioterapia durante el 1º trimestre de la gestación; el neonato presentó ano imperforado, fístula rectovaginal y retraso del crecimiento fetal; alrededor del 3º mes de edad había una microcefalia que fue corregida mediante cirugía.

La exposición durante el 2º y 3º trimestre de la gestación no se asoció con aumento de malformaciones congénitas. Entre las observaciones disponibles se encuentra una paciente de 17 años con diagnóstico de sarcoma de Ewing en la porción distal del fémur a la semana 28 de gestación. Se realizó tratamiento con radioterapia focal de 6.000 rads durante 7 semanas con protección abdominal (exposición uterina 8 rads), además quimioterapia con doxorubicina, dactinomina, vincristina y ciclofosfamida, la que se repitió a la semana 32. El parto se indujo 4 semanas más tarde, nació un niño sin anomalías congénitas cuya evolución hasta los tres meses de edad fue normal.

Otro caso reportó una paciente de 33 años con cáncer de mama metastático tratada con mastectomía radical modificada con ooforectomía, junto a fluorouracilo, ciclofosfamida, y doxorubicina que se inició alrededor de la semana 11 de gestación; se administró 6 ciclos de 3 semanas; más tarde se substituyó la doxorubicina por . El nacimiento ocurrió a la semana 35 de gestación mediante cesárea, obteniendo un neonato de sexo femenino de 2.260 gr, sin alteraciones al nacer ni a los 24 meses de edad.

Un estudio analizó el efecto de las antraciclinas en el resultado de 160 gestaciones. La mayoría de las mujeres habían recibido combinación de quimioterápicos que incluían el fármaco o daunorubicina para el tratamiento de neoplasias hematológicas o cáncer de mama. El 73% de las gestaciones llegó a término sin inconvenientes. Se produjeron 5 malformaciones, la mayoría asociada con protocolos que incluye-

ron antimetabolitos o fármacos alquilantes y las malformaciones fueron variadas sin un patrón definido.

El mismo estudio determinó que la toxicidad fetal se asoció a la quimioterapia en tumores sólidos durante el 1º trimestre y el riesgo de toxicidad fetal grave se vio aumentado de forma significativa con dosis del fármaco mayores de 70 mg/m² por ciclo. Se produjo toxicidad cardíaca fetal en 2 casos, que se asoció al empleo de antraciclinas durante el 2º y 3º trimestre. Además la muerte fetal fue más frecuente en mujeres con leucemia aguda.

Por otra parte, la utilización durante el embarazo se puede asociar con efectos adversos fetales no teratogénos; como no se realizaron estudios adecuados, la información procede de casos clínicos en la mayoría en combinación con otros antineoplásicos.

Aunque no existen datos en relación con el fármaco, el tratamiento con antineoplásicos aumenta el riesgo de nacidos de bajo peso con independencia del momento en que ocurrió la exposición.

A pesar de que no se comunicó casos específicos relacionados, la exposición fetal a los antineoplásicos aumenta el riesgo de inmunosupresión y alteraciones hematológicas neonatales.

Se informó el caso de una paciente con linfoma difuso indiferenciado de células-T diagnosticado a la semana 31 de gestación. Inició tratamiento con vincristina, doxorubicina y prednisona; a las 36 horas

el feto de 1.200 gr murió y presentó maceraciones pero no anomalías morfológicas. La relación causa-efecto es difícil de establecer, aunque los autores concluyeron que la muerte estaba relacionada con la quimioterapia.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los nacidos tras la exposición a los fármacos antineoplásicos durante el 2º trimestre de la gestación (período de proliferación neuroblástica); existen informes sobre varios casos expuestos intraútero a la doxorubicina sin que se hayan descrito alteraciones.

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 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 exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Doxorubicin hydrochloride. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:559.
- Berkowitz RL, Coustan DR, Mochizuku, eds. Manual de Farmacología en el Embarazo. Barcelona: Salvat Ed, 1988:493.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:516-8.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:90.
- D'Incalci M, Brogini M, Buscaglia M, et al. Transplacental passage of doxorubicin. Lancet 1983;1:75.
- Dobbing J. Pregnancy and leukaemia. Lancet 1977;1:1155.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. Ann Oncol 2004;15:146-50.
- Gililand J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. Obstet Gynecol Surv 1983;38:6-13.
- Karp GI, von Oeyen P, Valone F, et al. Doxorubicin in pregnancy: possible transplacental passage. Cancer Treat Rep 1983;67:773-7.
- Murray CL, Reichert JA, Anderson J, et al. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. JAMA 1984;252:2607-8.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:110.
- Roboz J, Gleicher N, Wu K, et al. Does doxorubicin cross the placenta? Lancet 1979;2:1382-3.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:682-5.
- Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. Cancer 1988;61:435-40.

Fármaco	EPIRRUBICINA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
D	D	D	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza

la placenta humana, sin embargo por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas por vía intravenosa a dosis

0,04 veces a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) durante los días 5 a 15 de la gestación resultaron embriotóxicas con aumento de la reabsorción fetal y pérdidas post-implantación, así como restricción del crecimiento intrauterino pero no efectos teratogénicos.

Cuando se administró a 2,5 veces la DMRHSC entre los días 9 y 10 de la gestación produjo muertes fetales, disminución del peso corporal y del peso de la placenta además de malformaciones como atresia anal, pérdida de la cola, tubérculo genital anómalo; malformaciones a nivel del tubo digestivo, del aparato urinario, malformaciones cardíacas y esqueléticas con deformación de los huesos largos.

En tanto que la administración al conejo a 0,02 veces la DMRHSC los días 6 a 18 de la gestación, no produjo efectos embriotóxicos ni teratogénicos. Pero cuando se administró a dosis tóxicas maternas, produjo abortos y alteraciones en la osificación pero no efectos teratogénicos.

Una empresa farmacéutica reportó 2 casos de exposición al fármaco durante el embarazo humano. Una mujer de 34 años que en la semana 28 de gestación se diagnosticó cáncer de mama, fue tratada con ciclofosfamida y el fármaco por 3 ciclos cada 3 semanas. Su última dosis la recibió en la semana 34 y en la 35 dio a luz un niño aparentemente sano, no se informó del seguimiento.

El segundo caso se trata de una mujer, también de 34 años, diagnosticada con cáncer de mama y metástasis hepáticas, fue incluida en un estudio aleatorio iniciando tratamiento con 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida pero fue excluida al conocerse su estado gravídico. El embarazo finalizó con un aborto espontáneo.

Otros 2 casos en la literatura médica de exposición al fármaco durante el embarazo fueron reportados, ambos en combinación con otros quimioterápicos; uno con diagnóstico de linfoma no Hodgkin que inició el tratamiento a la semana 25 de gestación con dosis de 100 mg de epirubicina y 2 mg de vincristina en cuatro cursos. El otro con diagnóstico de cáncer de mama y metástasis que se realizó a la semana 29 mastectomía unilateral y disección axilar, recibió luego de la cirugía 50 mg/m² del fármaco, 600 mg/m² de 5-fluorauracilo y 600 mg/m² de ciclofosfamida. En ambos casos los recién nacidos fueron normales.

Otros autores analizaron el seguimiento de 20 mujeres con cáncer de mama que recibieron varios antineoplásicos (ninguno radioterapia), cuyo primer ciclo fue expuesto en promedio en la semana 26 de gestación y el nacimiento ocurrió en promedio a la semana 34,7; un total de 38 ciclos fueron administrados resultando en promedio 2 ciclos por gestación. Reportaron en general 2 abortos espontáneos, ambos con exposiciones durante el 1° trimestre, 1 restricción del crecimiento intrauterino que fue expuesta en el 2° trimestre y 17 nacidos vivos pero 1 falleció a los 8 días de vida sin causa aparente. De los 16 sobrevivientes el desarrollo de todos fue normal en promedio hasta los 42,3 meses de vida.

Específicamente, 10 fueron expuestas al fármaco a una dosis media de 70 mg/m² (rango 50 a 100mg/m²) en combinación con ciclofosfamida (C), 5-fluoruracilo (F), metotrexate (M) o vincristina (V). El seguimiento determinó 2 abortos espontáneos en el 1° trimestre (combinaciones de ECF y EMV, 1 muerte fetal (recibió a las 23 semanas un ciclo de EC), 1 muerte neonatal (un ciclo de ECF 32 días previos al nacimiento) 6 nacidos vivos (1 EC y 5 ECF, todos en el 3° trimestre). Uno presentó leucopenia transitoria luego de recibir ECF a los 25 días previos al nacimiento.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los nacidos tras la exposición a los fármacos antineoplásicos durante el 2° trimestre de la gestación (período de proliferación neuroblástica).

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;570-2.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;90.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. Cancer 1999;86:2266-72.
- Goldwasser F, Pico JL, Cerrina J, et al. Successful chemotherapy including epirubicin in a pregnant non-Hodgkin's lymphoma patient. Leuk Lymphoma 1995;20:173-6.
- Muller T, Hofmann J, Steck T. Eclampsia after polychemotherapy for nodal-positive breast cancer during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;67:197-8.

Fármaco	ESTREPTOZOCINA					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga, además se demostró que es capaz de atravesar la placenta en el mono.

La administración a ratas tiene efectos teratogénos y se asoció con aborto luego de su exposición en conejos.

Por otra parte se demostró que el fármaco es mutagénico en la bacteria, plantas y células de mamíferos, además de ser carcinogénico produciendo tumores a nivel renal, hepático, estomago y páncreas en ratas, ratones o hámster. Un estudio demostró además que podría ser diabetogénico en animales de experimentación.

No hay datos disponibles sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados; sin embargo la exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos durante el 1º trimestre de la gestación puede tener efectos teratogénos.

No hay evidencias suficientes sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos no teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

Se conoce el caso de una mujer con diagnóstico de

linfoma histiocítico difuso tratada previo al embarazo con poliquimioterapia y luego radioterapia. Inició la gestación con carmustina y procarbazona, pero a la semana 24 se cambió a tres cursos del fármaco a dosis de 800 mg/día por vía intravenosa por 3 días durante 4 semanas. Recibió su última sesión 2 semanas antes del nacimiento que se produjo en la semana 35, nació un niño de 2.340 gr, Apgar 7 y 9 al minuto y a los cinco minutos de vida respectivamente. Tanto el examen físico como los estudios auxiliares practicados fueron normales.

La exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos puede causar mielosupresión y bajo peso al nacer; no se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (período de proliferación neuroblástica).

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Streptozocin. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:642.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1492-3.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Schapira DV, Chudley AE. Successful pregnancy following continuous treatment with combination chemotherapy before conception and throughout pregnancy. Cancer 1984;54:800-3.
- Schein PS, Winokur SH. Immunosuppressive and cytotoxic chemotherapy: long-term complications. Ann Intern med 1975;82:84-95.

Fármaco	ETOPÓSIDO					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si cruza la placenta humana, aunque lo hace en el animal de experimentación.

La administración a ratas y ratones a dosis más bajas (1/20 o 1/2) de las recomendadas en el ser humano basado en la superficie corporal tiene efectos teratogénos y embriocidas, causando anomalías esqueléticas, exencefalia, encefalocele y anoftalmía. Cuando se administró a ratones gestantes durante el periodo de organogénesis por vía intraperitoneal se observó exencefalia, encefalocele, hidrocefalia, gastrosquisis, microoftalmía o anoftalmía, dextrocardia y defectos del esqueleto axial. Por otra parte, en conejos causa retraso de la osificación y descenso del peso al nacer.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados, sin embargo la exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos durante el 1º trimestre de la gestación puede tener efectos teratogénos.

Se reportaron varios casos clínicos de exposición al fármaco durante el embarazo. Entre ellos una paciente con disgerminoma de ovario tratada quirúrgicamente a la semana 26 de gestación y una semana después con 20 mg/m² de cisplatino y 100 mg/m² de etopósido, diariamente durante 5 días con intervalos de 3-4 semanas. Realizó 4 ciclos de quimioterapia y luego de presentar oligohidramnios y restricción del crecimiento intrauterino a la semana 38 de gestación, se realizó inducción del parto, nació un niño sin anomalías congénitas y desarrollo normal a los 9 meses de edad.

Dos casos fueron informados de exposición al fármaco junto a otros quimioterápicos en la semana 18 por leucemia no mielocítica y otro a la semana 12 por linfoma no Hodgkin, ambos con recién nacidos normales.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos no teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

En una paciente con carcinoma de origen descono-

cido con metástasis hepáticas y oculares tratada con 55 mg de cisplatino, 30 mg de bleomicina y 165 mg de etopósido durante 3 días a la semana 26 de gestación, se supo que una semana después se produjo el nacimiento de un feto de sexo femenino de 1.190 gr de peso, Apgar de 3 y 8 al minuto y a los cinco minutos de vida respectivamente. A las 72 hs de vida (10 días después de la exposición al fármaco) el recién nacido presentó leucopenia y neutropenia, que se resolvió 10 días después. Al mismo tiempo presentó una rápida pérdida del cabello y del lanugo. A las 12 semanas de edad, se recuperó la pérdida del cabello y al año el desarrollo de la niña era normal, con la excepción de una sordera bilateral. El agente más probablemente relacionado con la alopecia fue el etopósido para los autores. La pérdida de audición pudo estar relacionada con la exposición al cisplatino o a la gentamicina utilizada luego del nacimiento.

La exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos puede causar mielosupresión y bajo peso al nacer; no se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (período de proliferación neuroblástica).

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 de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

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 exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Etoposide. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:562.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:618-21.
- Buller RE, Darrow V, Manetta A, et al. Conservative surgical management of dysgerminoma with pregnancy. Obstet Gynecol 1992;79:887-90.
- Burnet S, Sureda A, et al. Full-term pregnancy in a patient diagnosed with acute leukemia treated with a protocol including VP-16. Med Clin (Barc) 1993;100:757-8.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:124.
- Raffles A, Williams J, Costeloe K, et al. Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy: case report. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:1099-1100.
- Rodríguez JM, Haggag M. VACOP-B chemotherapy for high grade non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. Clin Oncol 1995;7:319-20.

Fármaco	FLOXURIDINA					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
FDA			CERP (*)			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim X	2º trim X	3º trim 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.

La administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos, causando paladar hendido y anomalías esqueléticas en extremidades y cola. Sin embargo, no se dispone de información sobre efectos adversos fetales no teratogénos.

No hay datos disponibles sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o efectos adversos no teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

La exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos durante el 1º trimestre de la gestación puede tener efectos teratogénos, así como causar mielosupresión y bajo peso al nacer; no se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos expuestos al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (período de prolifera-

ción neuroblástica).

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

No debe ser utilizado en la mujer que está o puede estar embarazada, salvo en aquellas enfermedades que amenazan su vida y cuando otros fármacos más seguros no pueden ser utilizados o no son eficaces.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Floxuridine. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:567. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	FLUDARABINA, fosfato de					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim X	2º trim X	3º trim 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.

La administración a ratas y conejos tiene efectos teratogénos, causando anomalías esqueléticas y deformidades externas; pero no se dispone de informa-

ción sobre efectos adversos fetales no teratogénos en el animal de experimentación.

No hay datos disponibles sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o efectos adversos no teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

La exposición fetal a la mayoría de los antineoplá-

sicos durante el 1º trimestre de la gestación puede tener efectos teratogénos, así como causar mielosupresión y bajo peso al nacer.

No se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (período de proliferación neuroblástica).

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 (sobre todo en el 1º trimestre) o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, la mujer debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Fludarabine phosphate. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:562.
- Delaloye JF, Roussio P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;88.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		FLUOROURACILO			
Grupo farmacológico		Antineoplásico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim X	2º trim X	3º trim 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, aunque lo hace en el animal de experimentación.

La administración por vía parenteral a ratones a ratas y al hámster a dosis más altas que las recomendadas en el ser humano, tiene efectos teratogénos causando labio leporino, anomalías esqueléticas y deformidades de las extremidades y cola, así como abortos. En primates, la administración del fármaco a dosis de 20 mg/kg entre los 20 y 24 días de gestación, no tiene efectos teratogénos.

La aplicación tópica en animales de experimentación no se investigó.

La utilización a dosis terapéuticas durante el embarazo se asoció tanto con recién nacidos normales como con malformaciones congénitas; no se realizaron estudios adecuados.

En 14 recién nacidos expuestos durante el 1º trimestre de la gestación se observó un caso de malformaciones congénitas.

Una paciente de 44 años tratada por vía sistémica durante el 1º trimestre de la gestación junto con radioterapia (5 rads) tras la interrupción voluntaria de

la gestación se observaron anomalías múltiples en el feto con hipoplasia de la aorta, pulmones, timo y vías biliares, aplasia esofágica, duodenal y ureteral, ano imperforado con vejiga y recto común, ausencia de apéndice, displasia renal, aplasia bilateral del radio, ausencia del pulgar y tres dedos, además de arteria umbilical única.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 14 fueron expuestos durante el 1º trimestre (incluyendo aplicación tópica). Se observaron 1 (7,5%) malformación congénita mayor 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.

La exposición fetal durante el 2º y 3º trimestre de la gestación no parece asociarse con aumento de malformaciones congénitas.

La utilización durante el embarazo se puede asociar con efectos adversos fetales no teratogénos; no existen estudios adecuados. La información procede de casos clínicos, en la mayoría en combinación con otros antineoplásicos.

Se reportó el caso de una mujer de 33 años con diagnóstico de cáncer de mama metastásico, intervenida quirúrgicamente en la semana 13 de gestación, realizándose mastectomía radical modificada más ooforectomía. La quimioterapia se inició a las 11 semanas con 5-fluorouracilo, ciclofosfamida y doxorubicina por 6 ciclos. Luego se reemplazó ésta última por metotrexate hasta la finalización de la gestación por cesárea a la semana 35, nació una niña de 2.260 gr sin anomalías visibles. A los 2 años de vida presentó crecimiento y desarrollo acorde a su edad.

Aunque no existen datos en relación con el fluorouracilo, el tratamiento con antineoplásicos aumenta el riesgo de nacidos de bajo peso con independencia del momento en que ocurrió la exposición, así como inmunosupresión y alteraciones hematológicas neonatales.

En una paciente tratada durante el 2º trimestre, el recién nacido no presentó anomalías morfológicas aunque sí manifestaciones tóxicas con cianosis y espasmos de las extremidades inferiores.

Excepto por algún caso aislado, no se dispone de información a largo plazo sobre el desarrollo mental y

crecimiento de los recién nacidos expuestos durante la 2º mitad de la gestación.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Durante el embarazo se puede considerar el uso del fluorouracilo en el tratamiento coadyuvante del cáncer de mama durante el 1º trimestre de la gestación con el régimen CAF (ciclofosfamida, doxorubicina y fluorouracilo). A partir del 2º trimestre se puede considerar el uso del régimen CMF (ciclofosfamida, metotrexate, y fluorouracilo).

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Fluorouracil. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:562.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;657-60.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;88.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;133.
- Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 2th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. 1976;104.
- Sieber M, Adamson RH. Toxicity of antineoplastic agents. Adv Cancer Res 1975;22:92.
- Stephens JD, Golbus MS, Miller TR, et al. Multiple congenital anomalies in a fetus exposed to 5-fluorouracil during the first trimester. Am J Obstet Gynecol 1980;137:747-9.
- Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. Cancer. 1988;61:435-40.

Fármaco		GEMCITABINA, hidrocloreuro de			
Grupo farmacológico		Antineoplásico			
FDA		CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
D	D	D	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratones a 1/200 de la dosis terapéutica utilizada en el ser humano (DTH) produjo daños fetales como labio leporino y osificación incompleta. En tanto que en conejos a 1/600 de la DTH causó malformaciones de la arteria pulmonar y atresia de vías biliares.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos terató-

genos sobre el feto; no existen estudios adecuados, sin embargo la exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos durante el 1º trimestre de la gestación puede tenerlo.

El tratamiento con antineoplásicos aumenta el riesgo de nacidos de bajo peso con independencia del momento en que ocurrió la exposición, estimándose que el 40% de las madres expuestas tendrán un recién nacido de bajo peso al nacer. Sin embargo, no existen datos en relación con el fármaco.

No se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la

exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

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, utilizando un método contraceptivo eficaz.

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 exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;88.

Fármaco	HIDROXIUREA					
Sinónimos	Hidroxycarbamida					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si cruza la placenta humana.

La administración a ratas tiene efectos teratógenos, causando defectos a nivel del sistema nervioso central, paladar y esqueleto, así como defectos del tubo neural y malformaciones cardíacas en el hámster.

Se reportó el uso oral del fármaco a dosis de 0,5-1 g/día antes y durante dos gestaciones en una misma mujer con diagnóstico de leucemia mieloecítica aguda (LMA), a la semana 36 nació un niño sano de 2.670 gr. En la segunda gestación recibió 1-3 mg g/día pero por vía oral hasta la semana 37 en que se suspende su administración para 1 semana más tarde realizar la cesárea, nace un varón de 3.100 gr; ambos nacidos sin evidencias de alteraciones hematológicas y con crecimiento y desarrollo normal a las 26 y 32 semanas de vida respectivamente.

La experiencia con el uso en cualquier período del embarazo es muy escasa; no existen estudios adecuados.

Otros autores reportaron la exposición al fármaco en dos gestantes con LMA que fueron tratadas con poliquimioterapia a la semana 17 y 27 respectivamente, recibieron 8 mg del fármaco en una dosis inicial por vía intravenosa. La primera, a las 4 semanas siguientes al inicio de la terapia, decide la interrup-

ción voluntaria del embarazo, resultando un feto sin alteraciones morfológicas. La segunda, en la semana 31 nació una niña prematura sin evidencia de malformaciones, con crecimiento y desarrollo normal hasta los 13 meses de vida.

En tanto que otros cuatro reportes informaron de la exposición al fármaco por la misma enfermedad materna con resultados similares, con nacidos vivos y sin malformaciones demostrables o alteraciones hematológicas al nacimiento, con buen crecimiento y desarrollo en el seguimiento en tres de ellos (uno no informó al respecto).

Además de la LAM se informó de su uso en la trombocitemia primaria y en la drepanocitopenia durante el 1º trimestre de la gestación en la mayoría de ellos, muchos de los cuales suspendieron el tratamiento al conocer el estado gravídico, pero todos con buenos resultados.

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 de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la pa-

ciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;791-4.
- Byrd DC, Pitts SR, Alexander CK. Hydroxyurea in two pregnant women with sickle cell anemia. Pharmacotherapy 1999;19:1459-62.
- Cinkotai KI, Wood P, et al. Pregnancy after treatment with hydroxyurea in a patient with primary thrombocythaemia and a history of recurrent abortion. J Clin Pathol 1994;47:769-70.
- Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. N Engl J Med 1995;332:1317-22.
- Chaube S, Murphy ML. The effects of hidroxyurea and related compounds on the rat fetus. Cancer Res 1966;26:1448.
- Delmer A, Rio B, Bauduer F, et al. Pregnancy during myelosuppressive treatment for chronic myelogenous leukemia. Br J Haematol 1992;82:783-4.
- Diav-Citrin O, Hunnisett L, et al. Hydroxyurea use during pregnancy: a case report in sickle cell disease and review of the literature. Am J Hematol 1999;60:148-50.
- Doney KC, Kraemer KG, Shepard TH. Combination chemotherapy for acute myelocytic leukemia during pregnancy: three case reports. Cancer Treat Rep 1979;63:369-71.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fitzgerald JM, McCann SR. The combination of hydroxyurea and leucapheresis in the treatment of chronic myeloid leukaemia in pregnancy. Clin Lab Haematol 1993;15:63-5.
- Jackson N, Shukri A, Ali K. Hydroxyurea treatment for chronic myeloid leukaemia during pregnancy. Br J Haematol 1993;85:203-4.
- Patel M, Dukes IA, Hull JC. Use of hydroxyurea in chronic myeloid leukemia during pregnancy: a case report. Am J Obstet Gynecol 1991;165:565-6.
- Tertian G, Tchermia G, et al. Hydroxyurea and pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1868.

Fármaco	IDARUBICINA, <i>hidrocloruro de</i>				
Grupo farmacológico	Antineoplásico				
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas a dosis 1,2 mg/m²/día, correspondiente a 1/10 de la dosis terapéutica usada en el ser humano, tiene efectos embriotóxicos y teratogénicos. En conejos a dosis de 2,4 mg/m²/día, tiene efectos tóxicos para la madre y embriotóxico aunque no se pudo comprobar teratogenicidad.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos sobre el feto; no existen estudios adecuados, sin embargo la exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos durante el 1º trimestre de la gestación puede tener efectos teratogénicos.

Se reportó el caso de una mujer tratada con el fármaco durante el 2º trimestre por leucemia linflobástica aguda. A la semana 28 nace un niño con falla cardíaca aguda, atribuida a la exposición del fármaco.

Se describieron varios casos clínicos en los que se expone el uso del fármaco con resultados perinatales dispares, algunos con signos de cardiotoxicidad, en uno de ellos transitorio, inclusive muerte fetal pero otros sin estos efectos adversos cuando fueron administrados en el 2º o 3º trimestre de la gestación.

El tratamiento con antineoplásicos aumenta el riesgo de recién nacidos de bajo peso con independencia del momento en que ocurrió la exposición, estimándose que el 40% de las madres expuestas tendrán un recién nacido de bajo peso al nacer. Sin embargo, no existen datos en relación con el fármaco.

No se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• Achdari C, Hohlfield P. Cardiotoxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:511-2. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;805-6. • Claahsen HL, Semmekrot BA, et al. Successful fetal outcome after exposure to idarubicin and cytosine-arabinoside during the second trimester of pregnancy - a case report. Am J Perinatol 1998;15:295-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;90. • Matsuo K, Shimoya K, Ueda S, et al. Idarubicin administered during pregnancy: its effects on the fetus. Gynecol Obstet Invest 2004;58:186-8. • Reynoso EE, Huerta F. Acute leukemia and pregnancy--fatal fetal outcome after exposure to idarubicin during the second trimester. Acta Oncol 1994;33:709-10. • Siu BL, Alonzo MR, et al. Transient dilated cardiomyopathy in a newborn exposed to idarubicin and all-trans-retinoic acid (ATRA) early in the second trimester of pregnancy. Int J Gynecol Cancer 2002;12:399-402.

Fármaco	IFOSFAMIDA					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
FDA			CERP (*)			
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim	
D	D	D	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, sin embargo por su bajo peso molecular, cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas, ratones y conejos tiene efectos tanto teratogénos como embriotóxicos. Además demostró ser carcinogénico en ratas y mutagénicos en algunas especies de animales de experimentación.

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos sobre el feto ni otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

Se reportaron 2 casos de exposición al fármaco con resultados perinatales diferentes. Una mujer de 20 años que a la semana 23 de gestación fue tratada con el fármaco a 5 gr/día en los días 1 y 2, vincristina 2 mg/día en los días 1 y 14 y dactinomicina 1 mg/día en los días 1 y 2, con el diagnóstico de rhabdomyosarcoma avanzado de cara. Se constató un peso fetal estimado en el percentil 20, movimientos activos y líquido amniótico normal al iniciar la poliquimioterapia. Recibió un segundo ciclo 4 semanas más tarde, la ecografía reveló anhidramnios, vejiga fetal vacía, cese del crecimiento fetal y ausencia de movimientos fetales. Se realizó cesárea 2 semanas más tarde, nació una niña de 720 gr con Apgar de 3, 7 y 7 a los 1, 5 y 10 minutos de vida respectivamente. La ecografía postnatal reveló hemorragia intraventricular y hematomas meníngeos. Persistió la anuria y falleció a los 7 días de vida. La autopsia reveló lesiones cerebrales asociadas a la prematuridad, no alteraciones renales ni cromosómicas; la placenta reveló extensas áreas de necrosis sin evidencia de corioamnionitis ni de células cancerígenas. Los autores consideraron

que la causa de muerte fetal fue bloqueo renal atribuido a la exposición del fármaco.

El otro caso, en contraste, una mujer de 21 años tratada con 5 g/m² 3 veces por semana de ifosfamida / mesna y 50 mg/m² 3 veces por semana con doxorubicina por sarcoma de Ewings de pelvis, en las semanas 27, 30 y 33 de gestación. Se reportó restricción del crecimiento moderado y a la semana 36 nació por cesárea una niña aparentemente sana de 1.300 gr, con buena evolución del crecimiento y desarrollo post-natal hasta los 2 años de vida.

La exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos durante el 1° trimestre de la gestación puede tener efectos teratogénos y durante la 2° mitad de la gestación causar mielosupresión y bajo peso al nacer.

No se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2° trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

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 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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;807. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;85. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fernández H, Diallo A, et al. Anhydramnios and cessation of fetal growth in a pregnant mother with polychemotherapy during the second trimester. Prenat Diagn 1989;9:681-2. • Merimsky O, Le Chevalier T, Missenard G, et al. Management of cancer in pregnancy: a case of Ewing's sarcoma of the pelvis in the third trimester. Ann Oncol 1999;10:345-50. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;149.

Fármaco		IMATINIB, mesilato de			
Grupo farmacológico		Antineoplásico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana pobremente. Las concentraciones del fármaco en dos mujeres tratadas por leucemia mieloide crónica (LMC) fueron de 886, 2.452 y 0 a 157 ng/ml a nivel del suero materno, placenta y cordón umbilical respectivamente; en tanto que su metabolito el CGP74588 evidenció concentraciones de 338, 1.462 y 0 a 1.513 ng/ml.

La administración a ratas durante la organogénesis a dosis que oscilaron entre 100 a 800 mg/día presentó efectos teratogénicos como excencefalia y encefalocele, ausencia o reducción de huesos frontales y parietales. También resultó fototóxico con pérdidas fetales postimplantación, reabsorciones fetales tempranas y nacimiento de fetos no viables o mortinatos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos sobre el feto; no existen estudios adecuados, sin embargo la exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos durante el 1º trimestre de la gestación puede tener efectos teratogénicos.

Se describió el caso de una mujer que recibió el fármaco durante sus dos embarazos por el diagnóstico de LMC, ambos con buena salud a los 3 años y el

segundo a los 10 meses.

El tratamiento con antineoplásicos aumenta el riesgo de recién nacidos de bajo peso con independencia del momento en que ocurrió la exposición, estimándose que el 40% de las madres expuestas tendrán un recién nacido de bajo peso al nacer. Sin embargo, no existen datos en relación con el fármaco.

No se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• Garderet L, Santacruz R, Barbu V, et al. Two successful pregnancies in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinib. Haematologica 2007;92:ECR05. • Russell MA, Carpenter MW, Akhtar MS, et al. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. J Perinatol. 2007;27:241-3.

Fármaco	INTERLEUCINA-2					
Grupo farmacológico	Citoquina con actividad antineoplásica e inmunomoduladora					
FDA			CERP (*)			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Recomendaciones

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso o evitarlo en el curso de la gestación.

Fármaco	IRINOTECÁN, hidrocloreuro de					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana, sin embargo estudios realizados en ratas con irinotecán marcado con C14 radiactivo, demostró que cruza la placenta tras la administración de una dosis única de 10 mg/kilo (correspondiente a una dosis AUC de 0, 5 - 3 veces la que se consigue en pacientes con una dosis de 125 mg/m²).

La administración a ratas y conejos durante la organogénesis a dosis de 6 mg/kg resultó ser embriotóxica con aumento de las pérdidas fetales post-implantación y disminución del número de fetos vivos. Además presentó efectos teratogénicos en ratas a dosis de 2/3 a 1/40 de las empleadas en humanos en base a cálculos equivalentes de superficie corporal, reportando anomalías externas, viscerales y esqueléticas. Cuando se administró luego de la organogénesis causó daños como disminución en la capacidad de aprendizaje y disminución del peso de las crías.

Bibliografía

- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:701.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Fármaco		LETROZOL			
Grupo farmacológico		Antineoplásico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un inhibidor de las aromatasas, bloquea la producción de estrógeno. No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

La administración a animales de experimentación causó tumores del estroma ovárico y hepatocarcinomas, así como demostró efectos tanto embriotóxicos como fetotóxicos con reabsorción fetal, muerte intrauterina y disminución de la supervivencia al nacer. Por otra parte, demostró efectos teratogénicos causando anomalías del tracto urinario y osificación incompleta del cráneo.

Por su efecto inhibidor de la síntesis de estrógenos fue utilizado en pacientes infértiles para inducir la ovulación, aparentemente con menos efectos colaterales que el clomifeno.

Recientemente en la Conferencia sobre Medicina Reproductiva en Montreal - Canadá, un estudio comparó los recién nacidos de 150 mujeres expuestas al fármaco como inductor de la ovulación con 36.500 nacimientos no inducidos, resultando que el 4,7% de los expuestos presentaron malformaciones congénitas como laringomalacia, craneosinostosis y fusión del sacro, 2 estenosis cardíaca, 1 carcinoma hepatocelular y 1 linfangioma de estómago, en tanto que sólo el 1,8% de los controles manifestó alguna malformación.

Por otra parte, un estudio incluyó 911 mujeres, 514 expuestas como inductor de la ovulación al fármaco y 397 al citrato de clomifeno (CC) como grupo con-

trol; informaron 14 (2,4%) malformaciones congénitas en el grupo expuestos al fármaco y 19 (4,8%) en el grupo del CC. La tasa de malformaciones congénitas mayores en el primero fue de 6 (1,2%) en el primero y en el segundo 12 (3,0%). Las malformaciones cardíacas graves ocurrieron en 0,2% vs 1,8%, $p=0,02$.

Un fabricante de la industria farmacéutica, revisó su base de datos sobre efectos en mujeres expuestas al fármaco durante el embarazo por cáncer de mama y encontraron 13 mujeres, 2 finalizaron en abortos espontáneos y en otras 2 reportaron malformaciones congénitas en los recién nacidos, por lo que posteriormente advirtió que no sea utilizado en mujeres premenopáusicas o con posibilidades de embarazarse.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;93.
- Heath Canada Endorsed Important Safety Information on Femara (letrozole) Nov 2005.
- Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. Am J Obstet Gynecol 2005;192:381-6.
- Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. Fertil Steril 2006;85:1761-5.

Fármaco	LOMUSTINA				
Sinónimos	CCNU				
Grupo farmacológico	Antineoplásico				
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim X	2º trim X	3º trim 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.

La administración a ratas tiene efectos teratógenos y otros efectos adversos no teratógenos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos o efectos adversos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

La exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos durante el 1º trimestre de la gestación puede tener efectos teratógenos, así como durante el 2º o 3º trimestre causar mielosupresión y bajo peso al nacer.

No hay datos disponibles sobre el crecimiento y de-

sarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Lomustine. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;612. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;87. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;168.

Fármaco	MECLORETAMINA					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim X	2º trim X	3º trim 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.

La administración a ratas a dosis 2-3 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano, tiene efectos teratógenos causando paladar hendido, anomalías esqueléticas y del sistema nervioso central.

La utilización a dosis terapéuticas durante el embarazo se asoció tanto a nacidos normales como a

malformaciones congénitas; no se realizaron estudios adecuados.

Una revisión de la literatura informó sobre 6 gestaciones en las cuales se utilizó mecloretamina durante el 1º trimestre de la gestación; en 2 ocurrieron malformaciones congénitas. Ambos casos con el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin. Uno de ellos finalizó con una muerte intrauterina a la semana 24 de gestación y presentó oligodactilia en ambas extremidades, recibió además vinblastina y procarbazona. El segundo finalizó con interrupción voluntaria del embarazo hallando anomalías en el

tamaño y posición de los riñones; expuesto además a vincristina y procarbazona.

Se utilizó durante el 2º y 3º trimestre del embarazo en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin en la combinación quimioterápica MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona), con pequeño riesgo fetal.

La utilización durante el embarazo se puede asociar con efectos adversos fetales no teratogénos; no existen estudios adecuados.

La exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos puede causar mielosupresión y bajo peso al nacer; no se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento

de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;979-80. • Doll DC, Ringenberg S, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. Semin Oncol 1989;16:337. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Garret MJ. Teratogenic effects of combination chemotherapy. Ann Intern Med 1974;80:667. • Mennuti MT, Shepard TH, Mellman WJ. Fetal renal malformation following treatment of Hodgkin's disease during pregnancy. Obstet Gynecol 1975;46:194. • Murphy ML, Moro AD, Lacon CR. The comparative effects of five polyfunctional alkylating agents, with additional notes on the chick embryo. Ann NY Acad Sci 1958;68:762.

Fármaco		MELFALÁN			
Grupo farmacológico		Antineoplásico			
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración por vía oral a ratas a dosis de 6-18 mg/m²/día durante 10 días o dosis única por vía intraperitoneal de 18 mg/m² reveló ser embriotóxica y teratogénica, causando malformaciones como meningocele, encefalocele, anoftalmía o microoftalmo, hepatocela, reducción de la mandíbula o del pie.

No se localizaron informes que asocian la exposición fetal con malformaciones congénitas, sin embargo el fármaco es estructuralmente similar a otros agentes alquilantes que causaron anomalías fetales; no existen estudios adecuados.

La utilización durante el embarazo se puede aso-

ciar con efectos adversos fetales no teratogénos; no existen estudios adecuados.

La exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos puede causar mielosupresión y bajo peso al nacer; no se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

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 exis-

te 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 exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;996-7. • Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Management of cancer during pregnancy. Arch Intern Med 1988;148:2058. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	MERCAPTOPURINA					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas tiene efectos teratogénos, causando anomalías esqueléticas de las extremidades y paladar hendido, así como otros efectos no teratogénos sobre el feto.

La utilización a dosis terapéuticas durante el embarazo se asoció tanto con el nacimiento de niños normales como malformados; no existen estudios adecuados. Una revisión de la literatura proporcionó información de 79 embarazos en las cuales se utilizó el fármaco, incluyendo 34 durante el 1º trimestre de la gestación. Excluyendo los embarazos que finalizaron en aborto o con un nacido muerto, sólo en un caso se observó malformaciones fetales. Éste fue en una gestante con diagnóstico de leucemia mielocítica crónica tratada con radioterapia durante el 1º trimestre de la gestación, 6-mercaptopurina hasta el 3º mes y busulfano durante todo el embarazo; el neonato de pretérmino presentó microftalmía bilateral, opacidades corneales bilaterales, labio leporino, citomegalia generalizada y cintillas ováricas, con muerte neonatal al 10º día de vida. Los autores atribuyeron los efectos al busulfano ya que en un embarazo previo se utilizó radioterapia más mercaptopurina y el recién nacido no presentó anomalías congénitas.

Otra revisión de la literatura informó 20 casos de exposición durante el 1º trimestre sin observar anomalías congénitas en los recién nacidos.

La exposición durante el 2º y 3º trimestre de la gestación no se asoció con aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Una revisión de la literatura informa sobre 28 casos de exposición después del 1º trimestre; en una se produjo un aborto espontáneo, otra con un nacido muerto y 3 muertes antes del

parto; no se observaron anomalías macroscópicas en los recién nacidos.

La utilización durante el embarazo se puede asociar con efectos adversos fetales no teratogénos; no se realizaron estudios adecuados. La información procede de casos clínicos, en la mayoría en combinación con otros antineoplásicos.

Se informó del aumento de riesgo de abortos luego de la administración durante el 1º trimestre.

Aunque no existen datos en relación con el fármaco, el tratamiento con antineoplásicos en cualquier momento del embarazo aumenta el riesgo de recién nacidos de bajo peso con independencia del momento en que ocurrió la exposición.

Por otra parte, la exposición fetal aumenta el riesgo de inmunosupresión y alteraciones hematológicas neonatales. Se describió el caso de una gestante con leucemia aguda (LA) tratada con el fármaco; el neonato desarrolló una anemia hemolítica microangiopática.

En otro caso, una gestante con diagnóstico de LA tratada desde el 1º trimestre con poliquimioterapia con daunorrubicina, mercaptopurina, ciclofosfamida, asparaginasa, metotrexato intratecal, prednisona y vincristina. No se administró quimioterapia durante las 3,5 últimas semanas de la gestación por mielosupresión materna; el recuento materno de células periféricas fue normal durante las dos últimas semanas del embarazo, el nacimiento ocurrió en la semana 31 de gestación; el neonato, sin anomalías morfológicas presentó pancitopenia grave durante 3 semanas, con rash petequial y hepatoesplenomegalia al nacer; el desarrollo al año de edad fue normal; la hipoplasia medular fue atribuida al fármaco.

Otro caso toma nota de una paciente con LA tratada con combinación de citarabina, mercaptopurina, ciclofosfamida, metotrexato, prednisona y vincristina durante el 1º y 2º trimestre de la gestación; el recién nacido de sexo masculino, pesó 1.000 gr al nacer y

desarrolló pancitopenia durante el periodo neonatal. Sin embargo, en otros 2 casos tratados con el mismo régimen, los nacidos no presentaron alteraciones hematológicas.

Por otra parte, una mujer de 34 años con leucemia linfoblástica aguda fue tratada con poliquimioterapia con citarabina, daunorrubicina, mercaptopurina, metotrexato y vincristina desde la semana 22 de gestación hasta el nacimiento de una niña sana 18 semanas después. El fármaco se administró durante el 3º trimestre. El cariotipo del recién nacido fue normal (46,XX) pero con "gaps" y cromosomas anulares; el significado de este hecho en relación con aumento del riesgo carcinogénico o mutagénico en las siguientes generaciones es desconocido.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición a los fármacos antineoplásicos durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica). Sin embargo, existen informes sobre 13 niños expuestos intraútero, seguidos desde

6 meses hasta 10 años de edad sin que se describieran alteraciones.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- Beeley L. Adverse effects of drugs in the first trimester of pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1986;13:177.
- Blatt J, Mulvihill JJ, Ziegler JL, et al. Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. Am J Med 1980;69:828.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1005-7.
- Chaube S, Murphy ML. The teratogenic effects of the recent drugs active in cancer chemotherapy. In: Woolla DHM, ed: Advances in Teratology, vol 3. New York: Logos & Academic Press, 1968:181.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;88.
- Diamond Y, Anderson MM, McCreadie SR. Transplacental transmission of busulfan in a mother with leukemia: production of fetal malformation and cytomegaly. Pediatrics 1960;25:85-90.
- Doll DC, Ringenber S, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. Semin Oncol 1989;16:337.
- Doney KC, Kraemer KG, Shepard TH. Combination chemotherapy for acute myelocytic leukemia during pregnancy: Three case reports. Cancer Treat Rep 1979;63:369.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- McConell JF, Bhoola R. A Neonatal complication of maternal leukaemia treated with 6-mercaptopurine. Postgrad Med J 1973;49:211.
- Okun DB, Groncy PK, Sieger L, et al. Acute leukaemia in pregnancy: transient neonatal myelosuppression after combination chemotherapy in the mother. Med Pediatr Oncol 1979;7:315.
- Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, et al. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. Cancer Treat Rep 1980;64:679.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;179.
- Schleuning M, Clemm C. Chromosomal aberrations in a newborn whose mother received cytotoxic treatment during pregnancy. N Engl J Med 1987;317:1666.

Fármaco		MESNA			
Grupo farmacológico		Protector de la mucosa urotelial			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a 1.000 o menos veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano no demostró efectos teratogénicos o bien otros efectos fetales adversos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos sobre el feto ni otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

Se reportaron 2 casos de exposición al fármaco con resultados perinatales diferentes. Una mujer de 20 años que a la semana 23 de gestación fue tratada

con ifosfamida, vincristina y dactinomomicina además del fármaco, con el diagnóstico de rhabdomyosarcoma avanzado de cara. Se constató un peso fetal estimado en el percentil 20, movimientos activos y líquido amniótico normal al iniciar la poliquimioterapia. Recibió un segundo ciclo 4 semanas más tarde, la ecografía reveló anhidramnios, vejiga fetal vacía, cese del crecimiento fetal y ausencia de movimientos fetales. Se realizó cesárea 2 semanas más tarde, nació una niña de 720 gr con Apgar de 3, 7 y 7 a los 1, 5 y 10 minutos de vida respectivamente. La ecografía post-natal reveló hemorragia intraventricular y hematomas meníngeos. Persistió la anuria y falleció a los 7 días de vida. La autopsia reveló lesiones cerebrales asociadas a la prematuridad, no alteraciones renales ni cromosómicas; la placenta reveló extensas

áreas de necrosis sin evidencia de corioamnionitis ni de células cancerígenas. Los autores consideraron que la causa de muerte fetal fue bloqueo renal atribuido a la exposición del fármaco.

El otro caso, en contraste, una mujer de 21 años tratada ifosfamida/mesna y doxorubicina por sarcoma de Ewings de pelvis, en las semanas 27, 30 y 33 de gestación. Se reportó restricción del crecimiento moderado y a la semana 36 nació por cesárea una niña aparentemente sana de 1.300 gr, con buena

evolución del crecimiento y desarrollo post-natal hasta los 2 años de vida.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; la limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1012. • Fernández H, Diallo A, et al. Anhydramnios and cessation of fetal growth in a pregnant mother with polychemotherapy during the second trimester. Prenat Diagn 1989;9:681-2. • Merimsky O, Le Chevalier T, Missenard G, et al. Management of cancer in pregnancy: a case of Ewing's sarcoma of the pelvis in the third trimester. Ann Oncol 1999;10:345-50. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;180.

Fármaco		METOTREXATO			
Grupo farmacológico		Antineoplásico, antirreumático			
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; cruza la placenta humana.

La administración al ratón tiene efectos teratógenos, causando exancefalia, onfalocele, ectrodactilia y paladar hendido.

La exposición a dosis terapéuticas durante el embarazo se asoció tanto con nacidos normales como con malformaciones congénitas; no se realizaron estudios adecuados. Las anomalías observadas son similares a las inducidas por otros antagonistas del ácido fólico (AAF). En general el uso de estos antagonistas durante el 1º trimestre de la gestación produce malformaciones craneofaciales en el 20-30% de los nacidos vivos.

Los efectos de los AAF cuando son expuestos durante 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, triantereno y trimetoprima, en tanto que el grupo II aquellos fármacos que afectaban a otras enzimas en el metabolismo de los folatos, alteran la absorción o aumentan su metabolismo como la carbamazepina, fenitoína, primidona y fenobarbital. El grupo de casos incluyó 3.870 niños con malformaciones cardiovas-

culares, 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 (IC 95% 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.

Se informó el caso de una gestante tratada con 2,5 mg/día durante 5 días entre las semanas 8 y 10 de gestación; el recién nacido presentó ausencia de suturas coronaria y lambdoidea, oxicefalia, ausencia de huesos frontales, implantación baja de las orejas, hipertelorismo, dextroposición cardíaca, ausencia de dedos en el pie, retraso en el crecimiento, fontanela posterior amplia, hipoplasia mandibular y anomalías costales múltiples.

Otra mujer con diagnóstico de psoriasis fue tratada con 5 mg/día durante los dos primeros meses de embarazo; el neonato presentó oxicefalia debido a la ausencia de la sutura coronaria, fontanela anterior amplia, depresión del puente nasal e implantación baja de las orejas.

Por otra parte, la exposición durante el 2° y 3° trimestre de la gestación no parece asociarse con el aumento en el riesgo de malformaciones fetales, aunque el número de observaciones es pequeño. En 7 casos tratados en la mayoría junto con otros antineoplásicos, durante este periodo no se observaron anomalías congénitas en los recién nacidos.

Se reportó el caso de una paciente con una leucemia aguda (LA) tratada durante el 2° trimestre de la gestación con ciclofosfamida, en combinación con mercaptopurina, metotrexato y vincristina; el neonato no presentó malformaciones congénitas.

Además, otro caso de una paciente de 33 años con un cáncer de mama metastático tratada con mastectomía radical modificada con ooforectomía, junto con quimioterapia con fluorouracilo, ciclofosfamida, y doxorubicina, que se inició alrededor de la semana 11 de gestación, administrándose 6 ciclos de 3 semanas; más tarde se substituyó la doxorubicina por el fármaco. A la semana 35 de gestación, mediante cesárea nació una niña de 2.260 gr, sin alteraciones hasta los 24 meses de edad.

La utilización durante el embarazo se puede asociar con efectos adversos fetales no teratógenos; no se realizaron estudios adecuados. La información procede de casos clínicos, en la mayoría en combinación con otros antineoplásicos.

Aunque no existen datos en relación con el fármaco, el tratamiento con antineoplásicos aumenta el riesgo de recién nacidos de bajo peso con independencia del momento en que ocurrió la exposición; además aumenta el riesgo de inmunosupresión y alteraciones hematológicas neonatales como lo documentaron en una paciente con LA tratada desde el 1° trimestre de la gestación con daunorrubicina, mercaptopurina, ciclofosfamida, asparaginasa, metotrexato intratecal (a la semana 12), prednisona y

vincristina; el nacimiento ocurrió a la semana 31 de gestación; el neonato, sin anomalías morfológicas, presentó pancitopenia grave durante 3 semanas, con rash petequeal y hepatoesplenomegalia; el desarrollo al año de edad fue normal; la hipoplasia medular fue atribuida a la mercaptopurina. No se administró quimioterapia durante las 3-5 últimas semanas de la gestación por mielosupresión materna; el recuento materno de células periféricas fue normal durante las dos últimas semanas del embarazo.

En otro caso, una gestante con LA tratada con una combinación de 6 agentes antineoplásicos con citarabina, mercaptopurina, ciclofosfamida, metotrexato, prednisona y vincristina, durante el 1° y 2° trimestre de la gestación, se documentó que el neonato de sexo masculino pesó 1.000 gr al nacer y desarrolló pancitopenia durante el periodo neonatal; en otros dos casos tratados con el mismo régimen, los recién nacidos no presentaron alteraciones hematológicas.

Se describió también otros efectos adversos como el que presentó una gestante con una leucemia mielocítica aguda tratada durante el 3° trimestre con mercaptopurina, metotrexato y vincristina; el recién nacido pretérmino tenía apariencia cushingoide.

Además, existe el caso de una gestante de 34 años con una leucemia linfoblástica aguda tratada con múltiples agentes antineoplásicos como citarabina, daunorrubicina, mercaptopurina, metotrexato y vincristina, desde la semana 22 de gestación hasta el nacimiento de una niña sana 18 semanas después. El metotrexato (intratecal) se administró desde las semanas 26-29 hasta el nacimiento. El cariotipo del recién nacido fue normal (46,XX) pero con "gaps" y cromosomas anulares. El significado de este hecho en relación con un aumento del riesgo carcinogénico o mutagénico en las siguientes generaciones es desconocido.

También se debe considerar la posible retención del metotrexato en los tejidos maternos antes de la concepción que se sugirió como causa de una rara enfermedad pulmonar neonatal denominada alveolitis fibrosante descamante. En una paciente que había finalizado el tratamiento 2 meses antes de la concepción; el neonato presentó esta patología respiratoria. Una hermana que nació 3 años después presentó la misma enfermedad, mientras que un tercer hijo de la misma madre fue normal.

A pesar de este hecho existe información sobre 4 recién nacidos, que fueron concebidos entre 3 y 7 meses después de que la madre haya finalizado el tratamiento que no presentaron la enfermedad.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición a los fármacos antineoplásicos durante el 2° trimestre de la gestación (periodo de

proliferación neuroblástica). Existen informes sobre casos individuales de niños, expuestos intraútero al metotrexato, seguidos desde 2 a 84 meses sin que se describieran alteraciones.

En mujeres expuestas antes del embarazo no se ha observado un aumento del riesgo de malformaciones congénitas.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

No debe ser utilizado 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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1037-44. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;87. • Doney KC, Kraemer KG, Shepard TH. Combination chemotherapy for acute myelocytic leukemia during pregnancy: Three case reports. Cancer Treat Rep 1979;63:369-71. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Gililand J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. Obstet Gynecol Surv 1983;38:6-13. • 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. • Kurshid M, Saleem M. Acute leukaemia in pregnancy. Lancet 1978;2:534-5. • Milunsky A, Greaf JW, Gaynor MF. Methotrexate-induced congenital malformations. J Pediatr 1968;72:790-5. • Okun DB, Groncy PK, Sieger L, et al. Acute leukaemia in pregnancy: transient neonatal myelosuppression after combination chemotherapy in the mother. Med Pediatr Oncol 1979;7:315-9. • Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, et al. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. Cancer Treat Rep 1980;64:679-83. • Powell HR, Ekert H. Methotrexate-induced congenital malformations. Med J Aust 1971;2:1076-7. • Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;189. • Rustin GJS, Booth M, Dent J, et al: Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumours. Br Med J 1984;288:103-6. • Schleuning M, Clemm C. Chromosomal aberrations in a newborn whose mother received cytotoxic treatment during pregnancy. N Engl J Med 1987;317:1666-7. • Skalko RG, Gold MP. Teratogenicity of methotrexate in mice. Teratology 1974;9:159-63. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:707. • Turchy JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. Cancer 1988;61:435-40. • Walden PAM, Bagshawe KD. Pregnancies after chemotherapy for gestational trophoblastic tumours. Lancet 1979;2:1241.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva sobre la posibilidad de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz. Si se utiliza en la mujer con capacidad de concebir se debe iniciar la administración del fármaco inmediatamente después de la menstruación y utilizar un método anticonceptivo eficaz durante al menos 12 meses después de finalizado el tratamiento, por la prolongada persistencia del fármaco en los tejidos.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

El metotrexato es un teratógeno potencial.

Fármaco	MITOMICINA					
Sinónimos	Mitomicina C					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración al ratón tiene efectos teratógenos, causando defectos esqueléticos con mayor frecuencia del paladar o del sistema nervioso, aunque no sucede lo mismo en ratas.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos adversos no teratógenos sobre el feto; no

existen estudios adecuados.

Sin embargo la exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos durante el 1º trimestre de la gestación puede tener efectos teratógenos y en los trimestres sucesivos puede causar mielosupresión y bajo peso al nacer.

No hay datos disponibles sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva del riesgo que implica el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, y aconsejar un método contraceptivo eficaz. No debe utilizarse en la mujer em-

barazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

- Chaube S, Murphy ML: The teratogenic effects of the recent drugs active in cancer chemotherapy. In: Woolla DHM, ed: Advances in Teratology, vol 3. New York: Logos & Academic Press, 1968:181.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;90
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;197.
- Tanimura T. Effects of mitomycin C administred at various stages of pregnancy upon mouse fetuses. Okajimas Folia Anat Jap 1968;44:337.

Fármaco		MITOTANO			
Grupo farmacológico		Agente citotóxico adrenocortical			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim X	2º trim X	3º trim X

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo; la vida media plasmática del fármaco es muy prolongada, de 18-158 días.

No hay evidencias sobre si cruza la placenta humana ni sobre la farmacocinética en el feto humano.

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 sobre el feto; no existen estudios adecuados.

La exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos durante el 1º trimestre de la gestación puede tener efectos teratogénos, así como causar mielosupresión y bajo peso al nacer en los trimestres posteriores.

No se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la

gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

No debe ser utilizado en la mujer que está o puede estar embarazada, salvo en aquellas enfermedades que amenazan su vida y cuando otros fármacos más seguros no pueden ser utilizados o no son eficaces.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva del riesgo que implica el embarazo durante el tratamiento con el mismo, y aconsejar un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	MITOXANTRONA, hidrocloreuro de					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim X	2º trim X	3º trim 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.

La administración a ratas a dosis 0,05 veces superiores a las recomendadas en el ser humano basados en la superficie corporal, causó retraso del crecimiento fetal y del desarrollo renal. Sin embargo en el conejo no tuvo efectos teratogénos aunque se asoció con aumento en la incidencia de partos prematuros.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados; sin embargo la exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos durante el 1º trimestre de la gestación puede tener efectos teratogénos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos no teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

Se describieron 2 casos de exposición al fármaco durante el 2º trimestre; uno de ellos en una mujer de 26 años y 23 semanas de gestación con diagnóstico de leucemia mielocítica aguda, tratada junto a otros fármacos. Nació un niño muerto de 2.200 gr (no se especificó la edad gestacional) y los padres se negaron a la realización de la autopsia. Sin embargo los autores consideraron que la muerte fetal fue secundaria a la exposición a la idarrubicina.

daria a la exposición a la idarrubicina.

El otro caso se refirió a una mujer de 28 años y 24 semanas de gestación con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda tratada con poliquimioterapia. Se realizó cesárea a la semana 34 de gestación, nació una niña de 2.960 gr aparentemente normal hasta las 16 semanas de vida.

La exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos puede causar mielosupresión y bajo peso al nacer; no se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• Azuno Y, Kaku K, Fujita N, et al. Mitoxantrone and etoposide in breast milk. Am J Hematol 1995; 48:131-2. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1098-1100. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;90. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Product Information. Novantrone (R). Physicians' Desk Reference Montalve. NJ. Medical Economic Data, 1993;1256. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;198. • Reynoso EE, Huerta F. Acute leukemia and pregnancy--fatal fetal outcome after exposure to idarubicin during the second trimester. Acta Oncol 1994;33:709-10.

Fármaco	OXALIPLATINO					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas a dosis de 1 mg/kg/día (menos de 1/10 de las dosis terapéuticas humanas) durante los días 1 a 5 (preimplantación) o entre los días 6 a 16 (postimplantación) causó mortalidad, reabsorción embrionaria y disminución del crecimiento con retraso en la osificación. Sin embargo, la administración al conejo no demostró efectos teratogénicos.

No hay datos disponibles sobre si la administración del fármaco a la mujer embarazada tiene efectos fetales adversos teratogénicos y no teratogénicos.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

Bibliografía

- Ravina-d'Alayer C. Teratology study by intravenous route in rabbits. Trisa Report T1017, march 15 1993.
- Ravina-d'Alayer C. Study of the fertility and reproductive function after intravenous sequential administration in rats Trisa Report T1016, march 15 1993.

Fármaco	PACLITAXEL					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por el peso molecular y la alta afinidad a proteínas se cree que el traspaso es limitado.

La administración a conejos a dosis 0,2 veces superiores a la recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (3,0 mg/kg/día), tiene efectos embriotóxicos y teratogénicos con aumento de las reabsorciones y muerte intrauterina. Esta dosis es tóxica para la madre.

La experiencia con el uso durante el embarazo es muy escasa limitándose a escasos aislados; no existen estudios adecuados.

Se reportaron 2 casos de exposición al fármaco durante el 2º y 3º trimestre. El primero en una mujer de 33 años con diagnóstico de carcinoma de ovario a la semana 27 de gestación. Luego de 6 días de una cirugía citorreductora recibió el primer ciclo del fármaco a dosis de 135 mg/m² durante 24 horas y cisplatino a dosis de 75 mg/m² durante 4 horas. Poste-

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada, o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

riormente recibió 2 ciclos más de quimioterapia con intervalos de 3 semanas. No se constató restricción del crecimiento intrauterino evaluado por ecografía y a la semana 37 nace por cesárea una niña de 2.800 gr, Apgar al minuto de 9 y 5 minutos de 10. A las 30 semanas de vida tenía un crecimiento y desarrollo normal.

El segundo caso fue reportado en una mujer de 30 años con diagnóstico a las 7,5 semanas de gestación de adenocarcinoma papilar de ovario avanzado por laparotomía exploradora (no se especifica el estadio postquirúrgico). Luego del consentimiento informado se realiza desde la semana 16-17 de gestación, 6 ciclos del fármaco (dosis especificada como AUC 5) y 175 mg/m² del fármaco hasta la semana 32,5. Se realizó cesárea – histerectomía a la semana 35,5, recién nacido (sexo no especificado) de 2.500 gr (percentil 44), Apgar 9 al minuto y 9 a los 5 minutos de vida. Tanto el examen físico como el laboratorio resultaron normales. A los 15 meses de vida, no se objetivaron evidencias neurológicas, renales, hematológicas o del crecimiento y desarrollo como consecuencia de la exposición prenatal

al fármaco.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición a antineoplásicos durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el

neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1231-3. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;89. • Méndez LE, Mueller A, Salom E, Et al. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2003;102:1200-2. • Sood AK, Shahin MS, Sorosky JL. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. Gynecol Oncol 2001;83:599-600. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:716.

Fármaco	PENTOSTATINA					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
X	X	X	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas tiene efectos teratogénos causando aumento de anomalías esqueléticas, onfalocelo y gastrosquisis; también es teratogénico en el ratón, pero no en el conejo. Además aumentó la incidencia de abortos, partos prematuros, muertes fetales y causó toxicidad materna. Los estudios 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 teratogénos sobre el feto ni otros efectos adversos; no existen estudios adecuados.

La exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos durante el 1º trimestre de la gestación puede tener efectos teratogénos, mielosupresión y bajo peso al nacer; no se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º

trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

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.

No debe ser utilizado 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva sobre evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz. Si se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

• Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Product

Fármaco	PIPOBROMÁN					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
X	X	X	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si cruza la placenta humana.

La administración al ratón tiene efectos teratógenos causando braquignatia y hocicos pequeños.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos sobre el feto humano; no existen estudios adecuados. Sin embargo, la exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos durante el 1º trimestre de la gestación puede tener efectos teratógenos y más adelante efectos sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

Recomendaciones

Bibliografía

- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Nagai H. Effects of transplacentally injected alkylating agents upon development of embryos. Bull Tokyo Dent Coll 1972;13:103.

Fármaco	PLICAMICINA					
Sinónimos	Mitramicina					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
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 conoce la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas no tiene efectos teratógenos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratoge-

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.

No debe ser utilizado 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz. Si se administra durante el embarazo o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

nos sobre el feto; no existen estudios adecuados. La exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos durante el 1º trimestre de la gestación puede tener efectos teratógenos.

No hay datos disponibles sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos no teratógenos sobre el feto; no existen estudios adecuados. La exposición fetal a la mayoría de los

antineoplásicos puede causar mielosupresión y bajo peso al nacer; no se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica)

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.

No debe ser utilizado 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva sobre evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1321. • 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. 2th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1976;104.

Fármaco	PROCARBAZINA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas tiene efectos teratógenos, anomalías oculares y de las extremidades, así como efectos adversos no teratógenos. Otros estudios demostraron efectos mutagénicos en animales de experimentación.

La utilización a dosis terapéuticas durante el embarazo se asoció tanto con recién nacidos normales como con malformaciones congénitas; no se realizaron estudios adecuados.

Una revisión de la literatura informa sobre 9 embarazos humanos en los que se utilizó el fármaco, incluyendo 5 casos durante el 1º trimestre de la gestación se detalla a continuación:

- Paciente con enfermedad de Hodgkin tratada durante el 1º trimestre de la gestación; el nacido presentó hemangiomas múltiples en las extremidades.
- Paciente de 27 años con enfermedad de Hodgkin tratada con vinblastina, mecloretamina y procarbazona durante el 1º trimestre de la gestación; a la semana 24 ocurrió un parto inmaduro con el recién nacido portador de oligodactilia en ambas extremi-

dades y hemorragia cerebral; las anomalías fueron atribuidas a la mecloretamina.

- Paciente con enfermedad de Hodgkin tratada con vincristina, mecloretamina y procarbazona durante el 1º trimestre de la gestación; se realizó interrupción voluntaria de la gestación; el feto presentó anomalías en el tamaño y posición de los riñones.
- Paciente con una enfermedad de Hodgkin tratada con vinblastina, vincristina y procarbazona durante el 1º trimestre de la gestación; a la semana 37 nació un varón de 1.900 gr, con restricción del crecimiento intrauterino; el nacido desarrolló un síndrome de dificultad respiratoria, que le causó la muerte; en la autopsia existía un pequeño defecto del tabique interauricular.
- Paciente que en la semana 12 de gestación recibió 50 mg/día del fármaco por error durante 30 días; la gestación finalizó a término, con el nacimiento de un varón normal de 3.575 gr de peso.
- En otros 4 casos de exposición fetal, junto con otros antineoplásicos durante el 1º trimestre del embarazo, no se observaron anomalías fetales.

La exposición a la procarbazona, habitualmente combinada con otros antineoplásicos, durante el 2º y 3º trimestres de la gestación no parece asociarse con

un aumento en el riesgo de malformaciones fetales, aunque el número de casos es muy pequeño.

No se dispone de información sobre si la administración la mujer embarazada tiene efectos adversos no teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

La exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos puede causar mielosupresión y bajo peso al nacer; no se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

Recomendaciones

El fármaco causa un aumento claro de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Procarbazine hydrochloride, Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:640. • 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;1345-7. • Daw EG. Procarbazine in pregnancy. Lancet 1970;2:984. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Garret MJ. Teratogenic effects of combination chemotherapy. Ann Intern Med 1974;80:667. • Gililand J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. Obstet Gynecol Surv 1983;38:6. • Mennuti MT, Shepard TH, Mellman WJ. Fetal renal malformation following treatment of Hodgkin's disease during pregnancy. Obstet Gynecol 1975;46:194-6. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;239. Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:719. • Thomas RPM, Peckham MJ. The investigation and management of Hodgkin's disease in the pregnant patient. Cancer 1976;38:1443-51. • Tuchmann-Duplessis H, Mercier-Parot L. Production chez le rat de malformations oculaires et squelettiques par administration d'une methyl-hidrazine. C R Soc Biol (París) 1967;161:2127. • Wells H, Marshall JR, Carbone PP. Procarbazine therapy for Hodgkin's disease in early pregnancy. JAMA 1968;205:935-7.

y/o tiene efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No debe ser utilizado 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Fármaco		TAMOXIFENO			
Grupo farmacológico		Antineoplásico, hormona			
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si cruza la placenta humana.

La administración a monos no tiene efectos teratogénos, aunque se asoció con muerte fetal, retraso del crecimiento fetal y cambios esqueléticos no teratogénos reversibles.

No existen estudios adecuados ni bien controlados, sobre el riesgo de efectos adversos fetales asociados con la exposición durante el embarazo.

Se informó de anomalías fetales, abortos espontá-

neos, muerte fetal y hemorragia genital en mujeres que recibieron el fármaco durante la gestación.

Se describió el caso de un niño con genitales ambiguos cuya madre había sido expuesta al fármaco aunque los autores informaron que no hallaron ningún vínculo causal.

Otro niño nació con síndrome de Goldenhar (displasia oculoauricuovertebral) tras la exposición durante las primeras 26 semanas de gestación. La madre también había consumido cocaína y marihuana las 6 primeras semanas, además se realizó una gammagrafía ósea con medronato de tecnecio.

La industria farmacéutica (Zeneca, EEUU) infor-

mó de 50 embarazos en mujeres tratadas con el fármaco; resultando 19 recién nacidos vivos aparentemente sanos, 8 embarazos interrumpidos, 13 con resultado desconocido y 10 niños con anomalías fetales o neonatales.

Se empleó también para estimular la ovulación en mujeres con disfunción de la fase luteínica. En un estudio se administró a 40 mujeres, resultando 14 embarazos, 9 anomalías congénitas y 5 abortos espontáneos, cifra considerara extremadamente alta por los autores.

En otro estudio realizado en 65 mujeres, a las que se les administró dosis menores, en algunos secuencialmente con clomifeno, se registraron 32 embarazos y sólo 3 abortos espontáneos.

Recomendaciones

El fármaco causa un aumento claro de la inciden-

cia 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. El fármaco no debe ser utilizado en la mujer que está o puede estar embarazada, salvo en aquellas enfermedades que amenazan su vida y cuando otros fármacos más seguros no pueden ser utilizados o no son eficaces.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva sobre evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo no hormonal eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Tamoxifén citrate. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:646.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1253-8.
- Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. JAMA 1994;271:1905-6.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;256.
- Ruiz-Velasco V, Rosas-Arceo J, Matute MM. Chemical inducers of ovulation: comparative results. Int J Fertil 1979;24:61-4.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:723.
- Tewari K, Bonebrake RG, et al. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. Lancet 1997;350:183.
- Wu CH. Less miscarriage in pregnancy following Tamoxifen treatment of infertile patients with luteal phase dysfunction as compared to clomiphene treatment. Early Pregnancy 1997;3:301-5.

Fármaco		TENIPÓSIDO			
Grupo farmacológico		Antineoplásico			
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

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.

Sólo existe un caso que describió el uso durante el 2º y 3º trimestres del embarazo sin efectos adversos aparentes sobre el feto que nació a las 37 semanas de gestación.

La exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos puede causar mielosupresión y bajo peso al nacer; no se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras

la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

El fármaco no debe ser utilizado 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva sobre evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco, debe ser informada de los

potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Fármaco	TESTOLACTONA					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
X	X	X	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas tiene efectos teratógenos causando anomalías en el desarrollo fetal y aumento del riesgo de muerte fetal. Estos hechos no fueron observados luego de la exposición al conejo.

No hay datos disponibles sobre si la exposición fetal tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos en el ser humano; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

No debe ser utilizado 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva sobre evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales que ocasionan los antineoplásicos.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Testolactone. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:649.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	TIOGUANINA					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo; cruza la placenta humana.

La administración a ratas a dosis 5 veces superiores a la máxima en el ser humano, causa edema generalizado, defectos craneales, hipoplasia esquelética, hidrocefalia, hernia ventral, situs inversus y desarrollo incompleto de las extremidades.

La utilización a dosis terapéuticas durante el emba-

razo se asoció tanto con nacidos normales como con malformaciones congénitas; no se realizaron estudios adecuados.

Una revisión de la literatura informa sobre 26 embarazos en los que se utilizó el fármaco, incluyendo 4 casos durante el 1º trimestre de la gestación. Una de ellas con diagnóstico de leucemia tratada durante 4 semanas con citarabina y el fármaco, que a la semana 24 de gestación realizó interrupción voluntaria de la gestación; el feto presentó una trisomía C sin otras anomalías fenotípicas; la relación con el tratamien-

to antineoplásico es desconocida. En un segundo embarazo en la misma paciente, siguiendo idéntico tratamiento, la gestación finalizó con un neonato sin anomalías.

En otra paciente tratada con los mismos fármacos a lo largo de toda la gestación, el embarazo finalizó con un neonato con ausencia de los 2 dedos medios de ambos pies y de las falanges distales de ambos pulgares. Existe información sobre otros 3 casos de exposición fetal junto con otros antineoplásicos durante el 1º trimestre del embarazo sin que se observen anomalías fetales.

La exposición durante el 2º y 3º trimestre de la gestación no parece asociarse con un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas, aunque el número de observaciones es pequeño.

Por otra parte, la utilización durante el embarazo se puede asociar con efectos adversos fetales no teratogénos; no se realizaron estudios adecuados.

Aunque no existen datos en relación con el fármaco, el tratamiento con antineoplásicos aumenta el riesgo de recién nacidos de bajo peso con independencia del momento en que ocurre la exposición.

Además, aumenta el riesgo de inmunosupresión y alteraciones hematológicas neonatales. Así, en una paciente con diagnóstico de leucemia mielocítica aguda tratada durante el 3º trimestre de la gestación, con combinación de daunorrubicina, citarabina, tioguanina y vincristina, el neonato de pretérmino presentó anemia, hiponatremia, hipoglucemia, hipocalcemia e hiperpotasemia durante el periodo neonatal.

En otra paciente, con similar diagnóstico y tratamiento durante el 2º trimestre de la gestación, se realizó interrupción voluntaria del embarazo; el feto presentó esplenomegalia.

Entre otros efectos adversos se informó de 2 casos de muerte fetal en mujeres tratadas con tioguanina, aunque la relación causa-efecto es difícil de establecer. En una, la paciente con diagnóstico de leucemia aguda tratada durante el 2º y 3º trimestre de la

gestación (a partir de la semana 15) con citarabina, daunorrubicina y tioguanina, a la semana 29 de embarazo desarrolló hipertensión inducida por la gestación; antes de este momento el bienestar fetal estaba bien documentado; el feto, morfológicamente normal, murió una semana después, posiblemente como consecuencia de la preeclampsia.

En el otro caso, la paciente con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda y colitis ulcerosa, con el antecedente de 2 abortos espontáneos durante el 1º trimestre, tratada a partir de la semana 15 y durante 5 semanas con citarabina y tioguanina, se presentó una muerte fetal ocurrido a la semana 20; nació un feto sin anomalías morfológicas.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición a los fármacos antineoplásicos durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica). Existen informes sobre varios casos expuestos intraútero a la tioguanina seguidos desde unos meses hasta 5 años después del nacimiento sin que se hayan descrito alteraciones.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

No debe ser utilizado 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva sobre evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Thioguanine. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:650.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1573-5.
- Doney KC, Kraemer KG, Shepard TH. Combination chemotherapy for acute myelocytic leukemia during pregnancy: Three case reports. Cancer Treat Rep 1979;63:369-71.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gilliland J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. Obstet Gynecol Surv 1983;38:6.
- Maurer LH, Forcier RJ, McIntyre OR, et al. Fetal group C trisomy after cytosine arabinoside and thioguanine. Ann Intern Med 1971;75:809-10.
- O'Donnell R, Costigan C, O'Donnell LG. Two cases of acute leukaemia in pregnancy. Acta Haematol 1979;61:298-300.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;264.
- Schafer AI. Teratogenic effects of antileukemic chemotherapy. Arch Intern Med 1981;141:514-5.
- Thiersch JB. Effects of 2-6 diaminopurine (2-6DP), 6 chloropurine (CIP) and thioguanine (ThG) on rat litter in utero. Proc Soc Exp Biol Med 1957;94:40.
- Volkenandt M, Buchner T, Hiddemann W, et al. Acute leukaemia during pregnancy. Lancet 1987;2:1521-2.

Fármaco	TIOTEPA				
Grupo farmacológico	Antineoplásico				
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
X	D	D	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.

La administración a la rata por vía intraperitoneal a dosis 1 vez superior a la máxima recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal (DMRHSC) tiene efectos teratogénos, causando sindactilia y defectos esqueléticos y en ocasiones encefalocele, además de reabsorciones embrionarias y retraso del crecimiento fetal. De igual forma, la administración a ratones a 1/8 veces superiores a la DMRHSC produce efectos teratogénicos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

Sólo existe un caso que describió el uso durante el 2º y 3º trimestre del embarazo sin efectos adversos aparentes sobre el feto.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos no teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

La exposición fetal a la mayoría de los antineop-

lásicos puede causar mielosupresión y bajo peso al nacer; no se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

No debe ser utilizado 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1576-7. • Dobbing J. Pregnancy and leukaemia. Lancet 1977;1:1155. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Gililand J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. Obstet Gynecol Surv 1983;38:6-13. • Murphy ML, Moro AD, Lacon CR. The comparative effects of five polyfunctional alkylating agents, with additional notes on the chick embryo. Ann N Y Acad Sci 1958;68:762. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;266.

Fármaco	TRASTUZUMAB				
Sinónimos	Anticuerpo monoclonal HER2, anticuerpo monoclonal IgG1				
Grupo farmacológico	Antineoplásico, anticuerpo monoclonal				
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. Sin embargo, se observó su paso en monos en fases tempranas, días 20 al 50, como en fases tardías, días 120 a 150; en ambos casos sin que se evidenciaron efectos teratogénicos.

Si bien no hay estudios en humanos, en reportes post marketing informaron de casos de oligohidramnios en mujeres que recibieron el fármaco durante el embarazo sin establecer razón de causalidad alguna.

Un caso clínico reciente reportó una mujer con diagnóstico de cáncer de mama, tratada con el fármaco

durante la gestación, que desarrolló anhidramnios; al suspender su exposición al mismo, el cuadro revirtió.

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.

Ante la escasa información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones, y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso en el curso de la gestación.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005; • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;92. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:728. • Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. Obstet Gynecol 2005;105:642-3.

Fármaco		URAMUSTINA			
Grupo farmacológico		Antineoplásico			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim X	2º trim X	3º trim 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.

La administración a ratas tiene efectos teratogénicos causando defectos esqueléticos, exencefalia o encefalocele.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos no teratogénicos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

La exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos durante el 1º trimestre de la gestación puede tener efectos teratogénicos; en otras etapas de la gestación pueden causar mielosupresión y bajo peso al nacer.

No se dispone de información sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición al fármaco durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica).

Bibliografía

• 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. 2th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. 1976;238.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

No debe ser utilizado 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva sobre evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

Fármaco	VINBLASTINA, sulfato de					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si cruza la placenta humana.

La administración al ratón, hámster y conejo tiene efectos teratógenos causando anomalías congénitas múltiples, defectos oculares, esqueléticos y del cierre del tubo neural, además aumenta el riesgo de muerte fetal.

La utilización a dosis terapéuticas durante el embarazo se asoció tanto con neonatos normales como con malformaciones congénitas; no se realizaron estudios adecuados.

Una revisión de la literatura aportó 14 casos de exposición durante el 1º trimestre de la gestación con 2 recién nacidos con malformaciones congénitas, considerándose el uso del fármaco durante este periodo de la gestación como relativamente seguro.

En uno de ellos, la paciente de 27 años con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin fue tratada con el fármaco junto a mecloretamina y procarbazona durante el 1º trimestre de la gestación. A la semana 24 de gestación se produjo un aborto espontáneo y el feto presentó oligodactilia en ambas extremidades; las anomalías fueron atribuidas a la mecloretamina.

El segundo caso involucró a una mujer con el mismo diagnóstico materno tratada con el fármaco, además de vincristina, y procarbazona durante el 1º trimestre de la gestación. A la semana 37 nació un varón de 1.900 gr con restricción del crecimiento intrauterino; el recién nacido desarrolló síndrome de dificultad respiratoria, que le causó la muerte; la autopsia reveló un pequeño defecto del tabique interauricular.

La exposición durante el 2º y 3º trimestre de la gestación no parece asociarse con un aumento en

el riesgo de malformaciones congénitas, aunque el número de observaciones es pequeño.

Entre las observaciones disponibles se informó el caso de una mujer con enfermedad de Hodgkin tratada durante la gestación con ciclofosfamida y el fármaco; el neonato no presentó malformaciones congénitas.

Otro caso: una paciente con tumor del seno endodérmico del ovario, tratada a partir de la semana 25 de gestación con bleomicina, cisplatino y vinblastina (protocolo PVB). A la semana 32 se obtuvo mediante una cesárea, un recién nacido varón de 1.900 gr, normal que evolucionó sin complicaciones.

Por otra parte, la utilización durante el embarazo se puede asociar con efectos adversos fetales no teratógenos; no se realizaron estudios adecuados.

La exposición fetal a la mayoría de los antineoplásicos puede causar mielosupresión y bajo peso al nacer; existen informes sobre varios casos expuestos intraútero al fármaco seguidos desde unas semanas hasta 2-5 años después del nacimiento sin que se describieran alteraciones.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Vinblastine sulfate. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:655.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1711-2.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;88.
- Doll DC, Ringenberg S, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. Semin Oncol 1989;16:337.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Garret MJ. Teratogenic effects of combination chemotherapy. Ann Intern Med 1974;80:667.
- Lacher MJ, Yeller W. Cyclophosphamide and vinblastine sulphate in Hodgkins disease during pregnancy. JAMA 1966;195:192-4.
- Malone JM, Gershenson DM, Creasy RK, et al. Endodermal sinus tumor of the ovary associated with pregnancy. Obstet Gynecol 1986;68(suppl):86S.
- Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;285.
- Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 2th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. 1976;238.
- Thomas RPM, Peckham MJ. The investigation and management of Hodgkin's disease in the pregnant patient. Cancer 1976;38:1443-51.

Fármaco	VINCRISTINA, sulfato de					
Grupo farmacológico	Antineoplásico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración al ratón, mono y hámster tiene efectos teratógenos causando anomalías congénitas múltiples, defectos oculares, esqueléticos y del cierre del tubo neural; estos efectos fueron observados sin que impliquen toxicidad materna. Por otra parte, la administración al animal de experimentación tiene efectos fetales adversos no teratógenos, aumentando el riesgo de muerte fetal.

La utilización a dosis terapéuticas durante el embarazo se asoció tanto con recién nacidos normales como con malformaciones congénitas; no se realizaron estudios adecuados.

Una revisión de la literatura informó sobre 34 embarazos en que se utilizó el fármaco, incluyendo 8 casos durante el 1º trimestre de la gestación.

Un reporte informó de una mujer con enfermedad de Hodgkin tratada con el fármaco junto a mecloretamina y procarbazona durante el 1º trimestre de la gestación; se realizó interrupción voluntaria de la gestación y el feto presentó anomalías en el tamaño y posición de los riñones.

En otro caso, una mujer con enfermedad de Hodgkin tratada con el fármaco junto a vinblastina y procarbazona durante el 1º trimestre de la gestación, a la semana 37 nació un varón de 1.900 gr con un crecimiento intrauterino retardado; el neonato desarrolló síndrome de dificultad respiratoria, que le causó la muerte; la autopsia reveló un pequeño defecto del tabique interauricular.

Una revisión informa de 3 casos de exposición asociada con otros antineoplásicos durante el 1º trimestre de la gestación; en uno se realizó interrupción voluntaria de la gestación y en los otros 2 la gestación continuó; no se observaron anomalías morfológicas.

La exposición durante el 2º y 3º trimestre de la gestación no parece asociarse con un aumento en el riesgo de malformaciones fetales, aunque el número de observaciones es pequeño. En 14 casos tratados, junto con otros antineoplásicos, no observaron anomalías congénitas en los recién nacidos durante este periodo.

Así, una paciente con leucemia aguda tratada durante el 2º trimestre de la gestación con ciclofosfamida, en combinación con mercaptopurina, metotrexato y el fármaco, el neonato no presentó malformaciones congénitas.

Una paciente con tumor ovárico del seno endodérmico, fue tratada en un embarazo previo con cirugía conservadora, interrupción voluntaria del embarazo y quimioterapia con ciclofosfamida, dactinomicina y vincristina (VAC), lográndose la remisión clínica completa durante 12 meses. Sin embargo, 6 meses más tarde estando gestante de 18-20 semanas, presentó recurrencia tumoral. Inicialmente no aceptó el tratamiento, pero el agravamiento de la enfermedad, condujo a la administración de quimioterapia 4 semanas después con VAC. A la semana 33 de gestación, dos semanas después de la última dosis del tratamiento, tuvo un parto espontáneo con un recién nacido normal de sexo femenino y 2.213 gr de peso; el desarrollo fue normal, al menos hasta los ocho meses de edad.

En otra mujer de 17 años con el diagnóstico de sarcoma de Ewing en la porción distal del fémur a la semana 28 de gestación, se realizó tratamiento con radioterapia focal (6.000 rads) durante 7 semanas y protección abdominal (exposición uterina estimada 8 rads) además de quimioterapia (doxorubicina, dactinomicina, vincristina y ciclofosfamida), que se repitió a la semana 32. El parto se indujo en la semana 36 de gestación con un recién nacido sin anomalías congénitas, cuya evolución hasta los 3 meses de edad fue normal.

También se reportó una paciente con tumor ovárico del seno endodérmico tratada con cirugía y quimioterapia a las 15 semanas de gestación. El tratamiento farmacológico consistió en la administración de 5 ciclos de VAC; el último se administró 5 días antes del parto, que ocurrió a la semana 37 de gestación, con un neonato normal de sexo masculino y 2.850 gr de peso.

Por otra parte, la exposición al fármaco durante el embarazo se puede asociar con efectos adversos fetales no teratógenos; no se han realizado estudios adecuados. La información procede de casos clínicos, en la mayoría en combinación con otros antineoplásicos.

Aunque no existen datos en relación con la vincristina, el tratamiento con antineoplásicos aumenta el riesgo de recién nacidos de bajo peso con independencia del momento en que ocurrió la exposición.

También se describió que la exposición fetal aumenta el riesgo de inmunosupresión y alteraciones hematológicas neonatales, como se demostró en una paciente con una leucemia mielocítica aguda (LMA) tratada durante el 3º trimestre de la gestación, con daunorrubicina, citarabina, tioguanina y el fármaco; elonato de pretérmino presentó anemia, hiponatremia, hipoglucemia, hipocalcemia e hiperpotasemia durante el periodo neonatal.

En otra paciente con LMA tratada con la misma combinación de fármacos durante el 2º trimestre de la gestación, se realizó interrupción voluntaria del embarazo y el feto presentó una esplenomegalia.

Se reportó también el caso de una mujer con diagnóstico de leucemia aguda (LA) tratada desde el 1º trimestre de la gestación con poliquimioterapia, daunorrubicina, mercaptopurina, ciclofosfamida, asparaginasa, metotrexato intratecal, prednisona y vincristina; el nacimiento ocurrió a la semana 31 de gestación; el neonato, sin anomalías morfológicas, presentó pancitopenia grave durante tres semanas, con rash petequeal y hepatoesplenomegalia al nacer; el desarrollo al año de edad fue normal y la hipoplasia medular fue atribuida a la mercaptopurina. No se administró quimioterapia durante las 3,5 últimas semanas de la gestación por mielosupresión materna; el recuento materno de células periféricas fue normal durante las 2 últimas semanas del embarazo.

Otra paciente con LA tratada con combinación de 6 agentes antineoplásicos, citarabina, mercaptopurina, ciclofosfamida, metotrexato, prednisona y vincristina durante el 1º y 2º trimestre de la gestación, tuvo un niño que pesó 1.000 gr al nacer y desarrolló pancitopenia durante el periodo neonatal; sin embargo en otros dos casos tratados con el mismo régimen, los recién nacidos no presentaron alteraciones hematológicas.

Además, se informaron de otros efectos fetales adversos, como el descrito en una paciente con LAM tratada durante el 3º trimestre de la gestación con mercaptopurina, metotrexato y vincristina; el nacido pretérmino tenía apariencia cushingoide.

Se informo del caso de una mujer con linfoma difuso indiferenciado de células-T diagnosticado a la sema-

na 31 de gestación en la que se inició tratamiento con el fármaco junto a doxorrubicina y prednisona; 36 horas después se constató muerte fetal intrauterina, nació un feto de 1.200 gr macerado pero sin anomalías morfológicas. La relación causa-efecto es difícil de establecer, aunque los autores concluyeron que la muerte estaba relacionada con la quimioterapia.

Así mismo se conoce el caso de una paciente de 34 años con leucemia linfoblástica aguda tratada con múltiples agentes antineoplásicos, citarabina, daunorrubicina, mercaptopurina, metotrexato y vincristina desde la semana 22 de gestación hasta el nacimiento de una niña sana de término. La vincristina se administró en dos ocasiones entre las semanas 22 y 25 semana de gestación. El cariotipo del recién nacido era normal (46,XX), pero con gaps y cromosomas anulares; el significado de este hecho en relación con un aumento del riesgo carcinogénico o mutagénico en las siguientes generaciones es desconocido.

Una revisión de la literatura informa de 10 casos de exposición al fármaco, asociados con otros antineoplásicos, durante el 2º y/o 3º trimestre de la gestación, sin que se observasen efectos adversos fetales no teratógenos.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición a los fármacos antineoplásicos durante el 2º trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica). Existen informes sobre varios casos expuestos intraútero seguidos desde unas semanas hasta 7 años después del nacimiento sin que se hayan descrito alteraciones.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Vincristine sulfate. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:657.
- Blatt J, Mulvihill JJ, Ziegler JL, et al. Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. Am J Med 1980;69:828.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1713-6.
- Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;88.
- Doney KC, Kraemer KG, Shepard

TH. Combination chemotherapy for acute myelocytic leukemia during pregnancy: Three case reports. *Cancer Treat Rep* 1979;63:369. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Gililand J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. *Obstet Gynecol Surv* 1983;38:6. • Karp GI, von Oeyen P, Valone F, et al. Doxorubicin in pregnancy: possible transplacental passage. *Cancer Treat Rep* 1983;67:773. • Kim DS, Park MI. Maternal and fetal survival following surgery and chemotherapy of endodermal sinus tumor of the ovary during pregnancy: a case report. *Obstet Gynecol* 1989;73:503. • Kurshid M, Saleem M. Acute leukaemia in pregnancy. *Lancet* 1978;2:534. • Mennuti MT, Shepard TH, Mellman WJ. Fetal renal malformation following treatment of Hodgkin's disease during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1975;46:194. • Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, et al. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980;64:679. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;286. • Schleuning M, Clemm C. Chromosomal aberrations in a newborn whose mother recieved cytotoxic treatment during pregnancy. *N Engl J Med* 1987;317:1666. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 2th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. 1976;238. • Thomas RPM, Peckham MJ. The investigation and management of Hodgkin's disease in the pregnant patient. *Cancer* 1976;38:1443. • Webb JC, Roh RA, Mendenhall HW. Recurrent endodermal sinus tumor during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;54:653.

Fármaco		VINORELBINA, <i>tartrato de</i>			
Grupo farmacológico		Antineoplásico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su alto peso molecular cabría esperar que no lo haga.

La administración a ratones a dosis única de 9 mg/m² (1/3 de la dosis terapéutica en el ser humano - DTH) y en conejos a 5,5 mg/m² (1/6 de la DTH) produjo fetos de bajo peso y retardo en la osificación.

La experiencia con el uso durante el embarazo es muy escasa limitándose a casos aislados; no existen estudios adecuados.

Un estudio reportó 3 casos de exposición a 20-30 mg/m² del fármaco junto a 500-700 mg/m² de fluorouracilo, en las semanas 24, 28 y 28 de gestación respectivamente ante el diagnóstico de cáncer de mama. Una de ellas además recibió 6 cursos de epidoxorubicina y ciclofosfamida, cuyo recién nacido presentó anemia transitoria (se resolvió espontáneamente a los 21 días de vida). No se reportaron efectos adversos en los otros 2 recién nacidos y el desarrollo a los 2 a 3 años de vida fue normal en los 3 casos.

Un estudio que incluyó el seguimiento de 20 mujeres con cáncer de mama que recibieron varios antineoplásicos (ninguno radioterapia), que en el primer ciclo fueron expuestos en promedio en la semana

26 de gestación y los nacimientos ocurrieron en promedio a las 34,7 semanas; un total de 38 ciclos fueron administrados resultando en promedio 2 ciclos por gestación. Reportaron en general 2 abortos espontáneos, ambos con exposiciones durante el 1º trimestre, 1 restricción del crecimiento intrauterino que fue expuesta en el 2º trimestre y 17 nacidos vivos, de los cuales 1 falleció a los 8 días de vida sin causa aparente. De los 16 sobrevivientes el desarrollo de todos fue normal en promedio hasta los 42,3 meses de vida.

De ellos, el fármaco fue expuesto junto al fluorouracilo en 4 mujeres a dosis promedio de 37 mg/m² (20 -50 mg/m²) durante el 2º o 3º trimestre, resultando todos ellos vivos.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación, o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada 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.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1716-7. • Cuvier C, Espie M, et al. Vinorelbine in pregnancy. *Eur J Cancer* 1997;33:168-9. • Información del producto. Navelbine. Glaxo Wellcome, 1999. • Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. *Cancer* 1999;86:2266-72.

Fármaco		ACETOFENAZINA			
Grupo farmacológico		Antipsicótico fenotiazínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta humana rápidamente al igual que otras fenotiazinas.

No se informó sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos sobre el feto.

No se dispone de información sobre si la exposición del feto humano tiene efectos adversos, tanto teratogénos como no teratogénos; no existen estudios adecuados (ver clor).

Los informes sobre la influencia que en el desarrollo embrionario tiene su exposición a los fármacos antipsicóticos, especialmente a las fenotiazinas, son contradictorios. Aunque algunos sugirieron un aumento de las malformaciones congénitas en los fetos expuestos, los resultados son inconsistentes y la opinión más general es que estos fármacos son seguros para la madre y para el feto.

Otras observaciones indicaron que las fenotiazinas pueden disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario, y afectar a la oxigenación fetal, si causan hipotensión postural en la madre.

También se informó que la exposición a las fenotiazinas durante el embarazo puede aumentar el riesgo de ictericia neonatal, síntomas extrapiramidales, hiporreflexia o hiperreflexia en el nacido.

Las observaciones disponibles fracasaron en demostrar que los fármacos antipsicóticos tienen un riesgo teratogénico significativo, con la posible excepción de la clorpromazina.

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 debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

En condiciones ideales los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan.

Algunos han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Phenothiazines. Section 28:16.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1329. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:15. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kerns LL. Treatment of mental disorders in pregnancy. A review of psychotropic drug risks and benefits. J Clin Psychopharmacol 1989;9:78-87. • Moya F, Thorndike V. Passage of drugs across the placenta. Am J Obstet Gynecol 1962;84:1778-98.

Fármaco		ALPRAZOLAM			
Grupo farmacológico		Ansiolítico benzodiazepínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada; en el ratón tras la administración de 2,23

mg/kg el fármaco se identificó en los tejidos fetales aunque en bajas concentraciones, a los 15 minutos y las 8 horas de la dosis. La distribución en los órganos fetales es uniforme, con concentraciones similares a las observadas en el tejido cerebral de la madre.

Aunque no se dispone de información si cruza la placenta humana, otras benzodiazepinas, como el diazepam y sus metabolitos sí lo hacen, por lo que cabe esperar que este fármaco también lo haga.

La administración a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano causó anomalías vertebrales y aumenta en el riesgo de muerte fetal.

Un estudio prospectivo evaluó 542 embarazos de los que obtuvieron seguimiento en 411 gestaciones expuestas al fármaco durante el 1º trimestre. Observaron 13 (3,2%) nacidos vivos con anomalías congénitas, 263 (64,0%) nacidos vivos sin anomalías, 44 (10,2%) abortos espontáneos, 5 (1,2%) muertes fetales y 88 (21,4%) interrupciones voluntarias del embarazo. Ni el número de defectos congénitos ni el de abortos espontáneos fue superior al esperado; además en los nacidos con malformaciones no se observó ningún patrón malformativo específico. Aunque estos datos son tranquilizadores, el tamaño de la muestra es insuficiente para alcanzar una conclusión definitiva sobre la seguridad para la mujer embarazada o para el feto en desarrollo.

En un metaanálisis llevado a cabo con recién nacidos vivos cuyas madres fueron expuestas a benzodiazepinas durante el 1º trimestre del embarazo, los datos de 9 estudios de cohortes en mujeres no epilépticas no mostraron alguna asociación aparente entre el empleo de benzodiazepinas y el mayor riesgo de malformaciones mayores OR 9,90 (IC 95% 0,61-1,35) o labio leporino OR 1,19 (IC 95% 0,34-4,15). Dos estudios de cohorte incluyendo madres epilépticas también fueron negativos. Pero los datos agrupados de 9 estudios de casos y controles mostraron una asociación con malformaciones mayores OR 3,01 (IC 95% 1,32-6,84) o labio leporino aislado OR 1,79 (IC 95% 1,13-2,82). Sin embargo posteriores publicaciones cuestionaron tanto la metodología utilizada como la exclusión de varios estudios.

Otros informes de casos aislados de anomalías con-

génitas fueron reportados pero en todos ellos la relación causa-efecto es difícil de establecer, por lo tanto los estudios en mujeres embarazadas son insuficientes para demostrar la ausencia de efectos teratogénicos sobre el feto.

El uso de las benzodiazepinas durante el 3º trimestre, el trabajo de parto o su consumo crónico parece asociarse al hecho de que algunos lactantes presentan el "síndrome del lactante decaído" caracterizado por hipotonía, apnea, letargia, alteración de la respuesta metabólica al frío, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia o bien el "síndrome de abstinencia neonatal" caracterizado por temblores, irritabilidad, hipertonia y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta seis semanas.

Un número reducido de niños expuestos a las benzodiazepinas en el embarazo demostraron un desarrollo lento durante los primeros años, aunque a partir de los 4 años muchos de ellos se desarrollaron con normalidad; y en los que no fue así, no se pudo probar una relación causa-efecto con la exposición a las benzodiazepinas.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

El "Committee on Safety of Medicine" (CSM) del Reino Unido recomienda que la mujeres en edad fértil tratadas con benzodiazepinas se pongan en contacto con su médico para considerar la interrupción del fármaco si pretenden quedarse embarazadas o sospechan que lo están.

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente, su administración durante el 1º trimestre del embarazo debe ser evitada.

Bibliografía

- Barry WS, St Clair SM. Exposure to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987;1:1436-7.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;48-50.
- Cates C. Pooled results are sensitive to zero transformation used. *BMJ* 1999;319:918-9.
- Committee on Safety of Medicine / Medicines Control Agency. *Current problems* 1997;23:10.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;129.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998;317:839-43.
- Esaki K, Oshio K, Yanagita J. Effects of oral administration of alprazolam (TUS-1) on the rat fetus: experiment on drug administration during the organogenesis period. *Preclin Rep Cent Inst Exp Anim* 1981;7:65-77.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Game E, Bergman U. Benzodiazepines use in pregnancy and major malformations or oral clefts. *BMJ* 1999;319:918.
- Khan KS, Wukes C, Gee H. Quality of primary studies must influence inferences made from meta-analyses. *BMJ* 1999;319:319.
- McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994;8:461-75.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;10.
- St Clair SM, Schirmer RG. First-trimester exposure to alprazolam. *Obstet Gynecol* 1992;80:843-6.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:174.
- Vendittelli F, Alain J, Nouaille Y, et al. A case of lipomeningocele reported with fluoxetine (and

Fármaco	AMITRIPTILINA					
Grupo farmacológico	Antidepresivo tricíclico					
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

fectos 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.

Los resultados de la administración al animal de experimentación arrojan resultados dispares, mientras unos indican que la exposición al fármaco tiene efectos teratógenos, causando encefalocele en el hámster y malformaciones esqueléticas en las ratas; un estudio de la industria farmacéutica indicó que la administración a ratones, hámster, ratas y conejos por vía oral a dosis 13 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano no tiene efectos teratogénicos ni otros efectos fetales adversos.

Dos informes revelan asociación con anomalías por reducción de las extremidades; sin embargo, el análisis de 522.630 nacimientos de los cuales 86 nacidos estuvieron expuestos durante el 1º trimestre de la gestación, no confirma la asociación con este defecto congénito. Otras malformaciones reportadas en casos aislados incluyen micrognatia, anomalía en la mandíbula derecha, pie equino varo unilateral, hipospadias y anoftalmia bilateral.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 467 fueron expuestos durante el 1º trimestre, en 25 (5,4%) se observaron defectos congénitos mayores de 20 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 6/5 malformaciones cardiovasculares, 0/1 labio leporino, 0/0 espina bífida, 2/1 polidactilia, 2/1 reducciones de miembros y 1/1 hipospadia. Estos datos no apoyan la asociación entre el fármaco y defectos al nacer.

El “European Network of the Teratology Information Services” (ENTIS) analizó el curso de 689 embarazos expuestos en el 1º trimestre a varias drogas antidepresivas, entre ellas 118 al fármaco. Resultaron 4 niños con defectos congénitos: pequeño defecto del septo interventricular; fisura palpebral pequeña; microangioma facial e hidrocele derecho y finalmente asimetría muscular facial y deficiencia de la G6PD. Además 79 niños sanos (7 prematuros), 5 niños nor-

males con desórdenes neonatales, 2 recién nacidos muertos, 18 abortos voluntarios y 10 abortos espontáneos.

Se informó de retención urinaria en un neonato cuya madre estaba siendo tratada con nortriptilina (metabolito de la amitriptilina).

Un estudio que evaluó el neurodesarrollo en niños de 80 madres que fueron expuestas a antidepresivos tricíclicos durante el embarazo, no apreció diferencias adversas en cuanto al desarrollo en quienes fueron expuestos a los tricíclicos durante el 1º trimestre en comparación con los que estuvieron expuestos a la fluoxetina.

Se describió su uso precoz durante el embarazo en una mujer de 35 años con hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, epilepsia y obesidad mórbida. Fue tratada con espironolactona, atorvastatina, rosiglitazona, glicazida, acarbose, hidroclorotiazida, carbamazepina, amitriptilina, clordiazepóxido, entre otras hasta la semana 8 de gestación que se confirmó el embarazo, luego del cual se suspendieron todos estos fármacos y reemplazados por alfametildopa e insulina durante el tiempo restante. A la semana 36 se realizó cesárea naciendo una niña de 3.500 gr, Apgar 7-8 al minuto y al los cinco minutos de vida respectivamente, aparentemente sana hasta los 4 meses de vida.

Otro estudio más reciente evaluó niños durante 15 a 71 meses, cuyas madres fueron distribuidas en dos grupos, 46 expuestas en el 1º trimestre a antidepresivos tricíclicos - 18 al fármaco y 40 a la fluoxetina y en el otro 36 no expuestas, no hallaron diferencias significativas en la cognición, el lenguaje, coeficiente intelectual, conducta y temperamento.

Los efectos adversos sobre la madre de los antidepresivos tricíclicos, incluyen acciones anticolinérgicas (sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento), cardiovasculares (hipotensión ortostática, aumento leve de la frecuencia cardíaca), sexuales y aumento de peso. Los más frecuentes (25-40%) son aumento de la actividad y nerviosismo. La sobredosis puede ocurrir en pacientes deprimidas con riesgo de suicidio (arritmia cardíaca, hipotensión grave,

convulsiones, depresión del SNC y muerte).

La administración de los antidepresivos a la madre se asocia con un síndrome de abstinencia neonatal que se manifiesta por convulsiones, temblores o miotonía. Este hecho no se informó con la amitriptilina, pero el riesgo potencial existe.

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.

Como la experiencia clínica durante el embarazo es muy limitada y la seguridad del fármaco no ha sido demostrada, sólo se debe utilizar cuando los beneficios potenciales del tratamiento para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Ninguno de los fármacos utilizados para tratar la ansiedad y la depresión durante el embarazo se ha estudiado de forma adecuada para conocer el riesgo real de teratogénesis. Casi todos los datos proceden de estudios en el animal de experimentación, informes de casos y análisis retrospectivos.

Sin embargo, los pocos datos disponibles indican que se trata de un fármaco relativamente seguro durante el embarazo, siendo entre los antidepresivos tricíclicos los de elección durante el embarazo.

Su uso se debe limitar a las pacientes con depresión intensa, donde los antidepresivos tricíclicos son los de elección durante el embarazo por lo que numerosos autores recomiendan, que cuando es necesario utilizar un antidepresivo, éste sea tricíclico con menos efectos secundarios colinérgicos y la posibilidad de controlar las cifras séricas.

De todos, la amitriptilina es el que tiene un perfil mayor de seguridad en cuanto a los efectos sobre el feto, pero no se dispone de cuantificaciones séricas para ajustar la dosis, como ocurre con la nortriptilina y desipramina.

EBibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;67-9.
- Crombie DL, Pinsent R, Flemind D. Imipramine in pregnancy. *Br Med J* 1972;1:745.
- Diket AL, Nolan TE. Ansiedad y depresión. Diagnóstico y tratamiento durante el embarazo. *Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales (ed esp)* 1997;3:483-503.
- Elia J, Katz IR, Simpson GM. Teratogenicity of psychotherapeutic medications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:531-86.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Freeman R. Limb deformities: possible association with drugs. *Med J Aust* 1972;1:606.
- Golden SM, Perman KL. Bilateral clinical anophthalmia: drugs as potential factors. *South Med J* 1980;73:1404-7.
- Greenberg G, Inman WH, Weatherall JA, et al. Maternal drugs histories and congenital abnormalities. *BMJ* 1997;285:3-6.
- Idanpaan-Heikkilä J, Saxen L. Possible teratogenicity of imipramide/chloropyramine. *Lancet* 1973;2:282-3.
- Información del product. Elavil. AstraZeneca, 2000.
- Kuensberg EV, Knox JDE. Imipramine in pregnancy. *Br Med J* 1972;2:292.
- McBride WG. Limb deformities associated with iminodibenzyl hydrochloride. *Med J Aust* 1972;1:492.
- McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of ENTIS. *Reprod Toxicol* 1996;10:285-94.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1889-95.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997;336:258-62.
- Pharmacologic agents and ECT during pregnancy and the puerperium. In: Coehn T, ed: *Psychiatric Consultation and Childbirth Setting*. New York, Plenum, 1988;165.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;17.
- Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989;44-5.
- Shearer WT, Schreiner RL, Marshali RE. Urinary retention in a neonate secondary to

También la mayoría de las recomendaciones aconsejan suspender el tratamiento con estos fármacos antes de la concepción o tan pronto como se diagnostique el embarazo. Por otra parte, siempre que se interrumpe un tratamiento antidepresivo existe riesgo de recaída, con reaparición de los síntomas. La familia debe ser instruida a informar de cualquier cambio en el comportamiento a fin de prevenir el suicidio. En la mayor parte de los casos, en la consulta preconcepcional, salvo que haya un alto riesgo de recaída, suicidio o ambos, se deben evitar los fármacos durante el embarazo o al menos hasta el final de la organogénesis (semana 14 de gestación).

La depresión es la alteración psiquiátrica más frecuente durante el embarazo (6-9%). La frecuencia es algo mayor durante el 1º trimestre y el riesgo de suicidio no se modifica durante el embarazo. Como regla general, si no existe tendencia al suicidio (debido a antecedentes de pensamientos negativos o intentos de suicidio) se recomienda suspender los antidepresivos.

Si se determina que el suicidio es una amenaza inminente, está indicado el ingreso en un servicio psiquiátrico para vigilancia durante las 24 horas del día. Los factores de riesgo de suicidio son el intento de suicidio previo, depresión vinculada con delirio o psicosis, mujeres con desesperanza y un sentido de exclusión de todas las otras opciones, excepto la muerte, mujeres que han planificado y/o realizado acciones para lograr el suicidio, y depresión asociada con abuso de sustancias.

Cuando se toma la decisión sobre iniciar o no el tratamiento con antidepresivos se deben valorar los riesgos frente a los beneficios. Es necesario recordar que en última instancia la supervivencia del feto está unida a la supervivencia de la madre. Si el psiquiatra recomienda un antidepresivo para disminuir las posibilidades de suicidio, se debe utilizar el medicamento con independencia de la gestación.

maternal ingestion of nortriptyline. J Pediatr 1972;81:570-2. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:397. • Winship KA, Cahal DA, et al. Maternal drugs histories and congenital central nervous system anomalies. Arch Dis Child 1984;59:1052-60. • Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, et al. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. Reprod Toxicol 2004;18:619-21.

Fármaco	AMOBARBITAL					
Sinónimos	Amilobarbitona					
Grupo farmacológico	Sedante, hipnótico barbitúrico					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Los barbitúricos cruzan la placenta y se distribuyen con rapidez por todos los tejidos y líquidos orgánicos, alcanzando altas concentraciones en cerebro, hígado y riñón; cuanto más liposoluble es, con más rapidez penetra en los tejidos corporales. Cuando se administran por vía parenteral los niveles en sangre del feto suelen ser similares a los observados en sangre materna y el amobarbital no es la excepción entre ellos.

Algunos estudios retrospectivos, de casos y controles, sugieren una asociación entre la ingesta materna de barbitúricos y una incidencia superior a la esperada de anomalías fetales.

En un estudio de 1.369 pacientes expuestos a múltiples fármacos, de los cuales 273 recibieron el fármaco en el 1º trimestre, 95 niños presentaron malformaciones congénitas mayores o menores.

En general, los barbitúricos se asociaron a anencefalia, malformaciones cardíacas, malformaciones severas de miembros, labio leporino y/o paladar hendido, hidrocele, hipospadias, intersexo, polidactilias, luxación congénita de cadera, papiloma de la frente, aurícula accesoria o nevus.

De 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 298 existió exposición al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación, observándose una posible, pero no demostrada, asociación con malformaciones cardiovasculares (7 casos), polidactilia (2 casos), anomalías genitourinarias y otras como hipospadia (3 casos), hernia inguinal (9 casos) y pie zambo (4 casos).

En contraste, un informe sobre 1.964 nacimientos de 187 gestantes que recibieron varios neurolépticos, incluyendo el fármaco, encontró una incidencia de malformaciones en la descendencia del 3,1%, tasa que no es superior a la esperada.

La utilización de los barbitúricos durante el parto a dosis hipnóticas no parece modificar sustancialmente la actividad uterina. A dosis anestésicas disminuyen la

intensidad y frecuencia de las contracciones uterinas.

Cuando la madre es tratada con este grupo de fármacos durante el último trimestre del embarazo, el nacido puede presentar un síndrome de abstinencia, con irritabilidad y convulsiones desde el momento del parto hasta 14 días después. Así mismo la administración durante el parto puede causar depresión respiratoria en el neonato, sobretodo en prematuros.

El consumo materno de anticonvulsivantes, especialmente barbitúricos, se puede asociar con alteraciones de la coagulación neonatal y causar hemorragia, habitualmente en las 24 horas siguientes al nacimiento. La alteración se caracteriza por un descenso de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, con prolongación del tiempo de protrombina, del tiempo de tromboplastina parcial o de ambos.

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 se recomienda la utilización como hipnótico inductor del sueño durante el embarazo.

Ante el riesgo de precipitar un estado epiléptico con riesgo de hipoxia para la madre y el feto, no se recomienda interrumpir su uso cuando se utiliza como tratamiento preventivo de las crisis convulsivas. Sin embargo, se debe considerar interrumpir su uso, antes o durante el embarazo, cuando la naturaleza, frecuencia y gravedad de las convulsiones no es un problema.

Para prevenir las alteraciones de la coagulación neonatal asociadas con los barbitúricos se recomienda que la madre sea tratada con vitamina K, un mes antes y durante el parto, así como su administración al recién nacido.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;71-2. • Draffan GH, Doliery CT, Davies DS, et al. Maternal and neonatal elimination of amobarbital after treatment of the mother with barbiturates during late pregnancy. Clin Pharmacol Ther 1976;19:271-5. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Favre-Tissot M. An original clinical study of the pharmacologic-teratogenic relationship. Ann Med Psychol (Paris) 1967;389. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977;336. • Knott C, Reynolds F, Calyden G. Infantile spasms on weaning from breast milk containing anticonvulsants. Lancet 1987;2:272. • Kraver B, Draffan GH, Williams FM, et al. Elimination kinetics of amobarbital in mothers and newborn infants. Clin Pharmacol Ther 1973;14:442-7. • Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. Br Med J 1971;1:523-7.

Fármaco	AMOXAPINA					
Grupo farmacológico	Antidepresivo tricíclico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratones, ratas y conejos no demostró efectos teratogénicos, pero en éstas dos últimas por vía oral 3 a 10 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano, observaron nacidos muertos, bajo peso o disminución en la supervivencia de la descendencia (día 0 a 4). El significado de este hecho no está claro, ya que las observaciones en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 19 fueron expuestos durante el 1º trimestre, 3 (15,8%) presentaron malformaciones congénitas mayores de 1 esperado, sin especificar el tipo de anomalías, pero no informaron malformaciones en categorías como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Aunque la incidencia de anomalías es alta, el número de observaciones es muy pequeño como para obtener alguna conclusión válida.

La administración de los antidepresivos a la madre se asocia con un síndrome de abstinencia neonatal; este hecho no se informó con el fármaco, pero el riesgo potencial existe.

Los efectos adversos sobre la madre, incluyen acciones anticolinérgicas (sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento), cardiovasculares (hipotensión ortostática, aumento leve de la frecuencia cardíaca), sexuales y aumento de peso. Los más frecuentes (25-40%) son aumento de la actividad

y nerviosismo. La sobredosis puede ocurrir en pacientes deprimidas con riesgo de suicidio (arritmia cardíaca, hipotensión grave, convulsiones, depresión del sistema nervioso central y muerte).

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.

Como la experiencia clínica durante el embarazo es muy limitada y la seguridad del fármaco no ha sido demostrada, sólo se debe utilizar cuando los beneficios potenciales del tratamiento para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Ninguno de los fármacos utilizados para tratar la ansiedad y la depresión durante el embarazo se ha estudiado de forma adecuada para conocer el riesgo real de teratogénesis. Casi todos los datos proceden de estudios en el animal de experimentación, informes de casos y análisis retrospectivos.

Sin embargo, los pocos datos disponibles indican que se trata de un fármaco relativamente seguro durante el embarazo, siendo entre los antidepresivos tricíclicos los de elección durante el embarazo.

Su uso se debe limitar a las pacientes con depresión intensa, donde los antidepresivos tricíclicos son los de elección durante el embarazo por lo que numerosos autores recomiendan, que cuando es necesario utilizar un antidepresivo, éste sea tricíclico con menos efectos secundarios colinérgicos y la posibilidad de controlar las cifras séricas.

De todos, la amitriptilina es el que tiene un perfil mayor de seguridad en cuanto a los efectos sobre el

feto, pero no se dispone de cuantificaciones séricas para ajustar la dosis, como ocurre con la nortriptilina y desipramina.

También la mayoría de las recomendaciones aconsejan suspender el tratamiento con estos fármacos antes de la concepción o tan pronto como se diagnostique el embarazo. Por otra parte, siempre que se interrumpe un tratamiento antidepresivo existe riesgo de recaída, con reaparición de los síntomas. La familia debe ser instruida a informar de cualquier cambio en el comportamiento a fin de prevenir el suicidio. En la mayor parte de los casos, en la consulta preconcepcional, salvo que haya un alto riesgo de recaída, suicidio o ambos, se deben evitar los fármacos durante el embarazo o al menos hasta el final de la organogénesis (semana 14 de gestación).

La depresión es la alteración psiquiátrica más frecuente durante el embarazo (6-9%). La frecuencia es algo mayor durante el 1º trimestre y el riesgo de suicidio no se modifica durante el embarazo. Como regla general, si no existe tendencia al suicidio (de-

bido a antecedentes de pensamientos negativos o intentos de suicidio) se recomienda suspender los antidepresivos.

Si se determina que el suicidio es una amenaza inmediata, está indicado el ingreso en un servicio psiquiátrico para vigilancia durante las 24 horas del día. Los factores de riesgo de suicidio son el intento de suicidio previo, depresión vinculada con delirio o psicosis, mujeres con desesperanza y un sentido de exclusión de todas las otras opciones, excepto la muerte, mujeres que han planificado y/o realizado acciones para lograr el suicidio, y depresión asociada con abuso de sustancias.

Cuando se toma la decisión sobre iniciar o no el tratamiento con antidepresivos se deben valorar los riesgos frente a los beneficios. Es necesario recordar que en última instancia la supervivencia del feto está unida a la supervivencia de la madre. Si el psiquiatra recomienda un antidepresivo para disminuir las posibilidades de suicidio, se debe utilizar el medicamento con independencia de la gestación.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;72-3. • Diket AL, Nolan TE. Ansiedad y depresión. Diagnóstico y tratamiento durante el embarazo. Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales (ed esp) 1997;3:483-503. • Elia J, Katz IR, Simpson GM. Teratogenicity of psychotherapeutic medications. Psychopharmacol Bull 1987;23:531-86. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Pharmacologic agents and ECT during pregnancy and the puerperium. In: Coehn T, ed: Psychiatric Consultation and Childbirth Setting. New York, Plenum, 1988;165. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;18.

Fármaco		BROMAZEPAM			
Grupo farmacológico		Ansiolítico benzodiazepínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
D	D	D	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana, pero otras benzodiazepinas sí lo hacen rápidamente y se acumulan en el feto (ver diazepam).

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no causa un aumento de las malformaciones congénitas en la descendencia por encima del esperado. No se informó de que la administración a la madre tenga efectos teratogénos en el ser humano; no existen estudios adecuados.

La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratogénico es el diazepam. Aunque inicial-

mente se sugirió una posible asociación entre la exposición fetal a dicho fármaco y la existencia de labio leporino y malformaciones cardiovasculares, los datos actuales no apoyan esta suposición.

En un metaanálisis llevado a cabo con recién nacidos vivos cuyas madres fueron expuestas a benzodiazepinas durante el 1º trimestre del embarazo, los datos de 9 estudios de cohortes en mujeres no epilépticas no mostraron asociación aparente entre el empleo de benzodiazepinas y el mayor riesgo de malformaciones mayores, OR 9,90 (IC 95% 0,61-1,35) o labio leporino, OR 1,19 (IC 95% 0,34-4,15). Dos estudios de cohorte incluyendo madres epilépticas también fueron negativos. Pero los datos agrupados de 9 estudios de casos y controles mostraron

una asociación con malformaciones mayores, OR 3,01 (IC 95% 1,32-6,84) o labio leporino aislado, OR 1,79 (IC 95% 1,13-2,82). Sin embargo posteriores publicaciones cuestionaron tanto la metodología utilizada como la exclusión de varios estudios.

Otros informes de casos aislados de anomalías congénitas fueron reportados pero en todos ellos la relación causa-efecto es difícil de establecer, por lo tanto los estudios en mujeres embarazadas son insuficientes para demostrar la ausencia de efectos teratogénicos sobre el feto.

No hay estudios controlados específicos de bromazepam en el embarazo.

La exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo se asocia con el "síndrome del lactante decaído" caracterizado por hipotonía, letargia, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia; o bien con el "síndrome de abstinencia neonatal" caracterizado por temblores, irritabilidad, hipertonia y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta seis semanas.

La administración durante el parto para potenciar el efecto de los analgésicos narcóticos se asocia con alta incidencia de depresión respiratoria neonatal.

Un número reducido de niños que fueron expuestos a las benzodiazepinas en el embarazo demostraron un desarrollo lento durante los primeros años, aun-

que a partir de los 4 años muchos de ellos se desarrollaron con normalidad; y en los que no ha sido así, no se ha podido probar una relación causa-efecto con la exposición a las benzodiazepinas.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

El "Committee on Safety of Medicine" (CSM) del Reino Unido recomienda que las mujeres en edad fértil tratadas con benzodiazepinas se pongan en contacto con su médico para considerar la interrupción del fármaco si pretenden quedarse embarazadas o sospechan que lo están.

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente su administración durante el 1º trimestre del embarazo debe ser evitado.

Bibliografía

• Bergman U, Rosa FW, Baum C, et al. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. Lancet. 1992;340:694-6. • Cates C. Pooled results are sensitive to zero transformation used. BMJ 1999;319:918-9. • Ceizel A. Lack of evidence of teratogenicity of benzodiazepine drugs in Hungary. Reprod Toxicol. 1987;1:183-8. • Committee on Safety of Medicine / Medicines Control Agency. Current problems 1997;23:10. • Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ 1998;317:839-43. • Einarson A, Selby P, Koren G. Abrupt discontinuation of psychotropic drugs due to fears of teratogenic risk and the impact of counseling. J Psychiatry Neurosci 2001;26:44-8. • Game E, Bergman U. Benzodiazepines use in pregnancy and major malformations or oral clefts. BMJ 1999;319:918. • Heinonen OP, Sloane D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy: maternal drug exposure and congenital malformations. Littleton, Massachusetts: Publishing Sciences Group, 1977. • Khan KS, Wukes C, Gee H. Quality of primary studies must influence inferences made from meta-analyses. BMJ 1999;319:319. • Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. N Engl J Med. 1998;338:1128-37. • L'Abbe KA, Desky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. Ann Intern Med, 1987;107:224-33. • McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. Reprod Toxicol. 1994;8:461-75. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:174.

Fármaco	BUPROPIÓN, <i>hidrocloruro de</i>				
Grupo farmacológico	Antidepresivo				
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	B3	B3	B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis 15-45 ve-

ces superiores a las recomendadas en el ser humano, se asoció con ligero aumento de malformaciones fetales no específicas; no se observaron efectos fetotóxicos.

La información sobre si el fármaco tiene efectos adversos sobre el embarazo humano es muy limitada.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 3 fueron expuestos durante el 1º trimestre, sin que se observasen malformaciones congénitas mayores (ninguna esperada).

El “Bupropion Pregnancy Registry” incluyó prospectivamente 956 gestaciones expuestas al fármaco desde septiembre 1997 a febrero 1994; pero 125 seguían el curso de su embarazo en el momento de la publicación, 302 gestaciones fueron perdidas durante el rastreo y 534 lograron un seguimiento completo. Se incluyeron 426 gestaciones expuestas en el 1º trimestre, resultando 53 abortos espontáneos, 18 interrupciones voluntarias del embarazo, 1 muerte fetal, 342 recién nacidos sanos y 12 nacidos con malformaciones. De éstos una fetal intrauterina a la semana 21 de gestación con linfangiectasia pulmonar unilateral, comunicación interauricular (CIA), labio leporino, entre otras malformaciones menores y una Trisomía 21 (interrupción voluntaria del embarazo). Los 10 restantes defectos fueron labio leporino y paladar hendido bilateral; implantación anómala de la válvula aórtica con insuficiencia secundaria aórtica leve; síndrome de Klinefelter sin anormalidades fisi-

cas, comunicación interventricular (CIV); estenosis pulmonar con CIA, coartación aórtica y CIV; estenosis pulmonar; coartación aórtica y Trisomía 21. Las expuestas en el 2º y 3º trimestres, 81 y 27 respectivamente, no evidenciaron malformaciones congénitas.

Sin embargo, los autores manifestaron que como la muestra era pequeña y la alta tasa de pérdidas durante el seguimiento, no obtuvieron conclusiones válidas en especial en el área cardíaca, a pesar de ser el órgano más afectado aparentemente.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han mostrado un efecto teratógico no especificado, pero que no fue confirmado en estudios en embarazadas durante el 1º trimestre de gestación y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

Los escasos estudios clínicos realizados en la mujer embarazada que han recibido el fármaco no son concluyentes por lo que se debe utilizar con precaución durante el embarazo.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;189-90.
- Bupropion Pregnancy Registry. Interim Report, 1 September 1997 through 29 February 2004: Issued: June 2004.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Weintraub M, Evan P. Bupropion: a chemically and pharmacologically unique antidepressant. Hosp Form 1989;24:254-9.

Fármaco		BUSPIRONA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico		Ansiolítico					
		FDA			CERP (*)		
		1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
		B	B	B	BI	BI	BI

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis 30 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano, no tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos.

Se describió el caso de uso del fármaco en combinación con otros, en una mujer con diagnóstico de depresión mayor asociado a migraña y pánico, que inició el tratamiento antes de la concepción. La gestación fue interrumpida electivamente a las 12 semanas resultando tanto la autopsia como la placenta de

aspecto macro y microscópico normales y el cariotipo fetal 46,XY.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 42 fueron expuestos durante el 1º trimestre, resultando 1 malformación de tipo no especificada de 2 esperadas pero no hallaron malformaciones de acuerdo a 6 categorías asignadas en defectos cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, reducción de miembros o bien hipospadias.

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. La buspirona fue expuesta en 16 gestaciones, resultando 2 abortos electivos, 1 restricción del crecimiento intrauterino, 12 recién nacidos de término normales y 1 nacido con malformación de tipo fibrosis quística.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el emba-

razo 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 pocos estudios clínicos realizados en la mujer embarazada que han recibido el fármaco no indican aumento del riesgo de anomalías o de otros efectos adversos, cuando el fármaco se administra en cualquier trimestre del embarazo.

Aunque la posibilidad de riesgo fetal es muy remota, se debe utilizar con precaución durante el embarazo.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Buspiron Hydrochloride. Section 28:24.92. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1437.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;191-2.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;130.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Rabassedá i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;37.
- Seifritz E, Holsboer Trchler E, Haberthür F, et al. Unrecognized pregnancy during citalopram treatment. Am J Psychiatry 1993;150:1428-9.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:153.
- 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	BUTALBITAL					
Sinónimos	Itobarbital, allibarbital, tetrallobarbital					
Grupo farmacológico	Sedantes, hipnótico barbitúrico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	D	D	D	
Uso prolongado o a altas dosis: D						

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

Los barbitúricos cruzan con rapidez la placenta humana, alcanzando niveles en sangre fetal próximos a los existentes en sangre materna pocos minutos después de su administración intravenosa. Cuando se administran por vía oral y durante largo tiempo, los barbitúricos se distribuyen por los tejidos fetales en concentraciones algo inferiores a las existentes en la madre.

No hay evidencias sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos u otros efectos adversos.

La información disponible no sugiere que la exposición durante el embarazo se asocie con efectos teratógenos, aunque los datos son escasos.

Un largo estudio prospectivo evaluó 112 gestantes expuestas al fármaco en el 1º trimestre sin hallar asociación alguna con malformaciones.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.124 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 53 nacidos (4,7%) presentaron malformaciones al nacer de 45 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 10/11 malformaciones cardiovasculares, 1/2 labio leporino, 0/0.5 espina bífida, 1/3 polidactilia, 2/3 hipospadias y 2/2 defectos de reducción de miembros. Estos datos no sugieren que exista relación entre la exposición al fármaco y las malformaciones fetales.

Los neonatos cuyas madres fueron tratadas con barbitúricos durante el último trimestre de la gestación pueden presentar un síndrome de abstinencia neonatal desde 1 a 14 días después del nacimiento caracterizado por hiperactividad, inquietud, altera-

ciones del sueño, temblor e hiperreflexia.

Se describió un caso de síndrome de abstinencia neonatal en un nacido cuya madre estuvo siendo tratada con 150 mg día del fármaco durante los últimos 2 meses del embarazo; aunque el recién nacido también estuvo expuesto a otros fármacos el cuadro fue atribuido al butalbital.

El tratamiento materno con barbitúricos durante la gestación se puede asociar con aumento de la incidencia de malformaciones congénitas menores, enfermedad hemorrágica neonatal y síndrome de abstinencia neonatal (ver fenobarbital).

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el

neonato (ver fenobarbital).

Como los barbitúricos pueden causar hemorragia postparto y enfermedad hemorrágica del recién nacido, similar a la causada por el déficit de vitamina K y reversible con su administración, se recomienda que la vitamina K se administre durante un mes antes y durante el parto en la mujer embarazada tratada con barbitúricos. El neonato debe también recibir inmediatamente después del nacimiento.

Los neonatos de las madres que han recibido barbitúricos durante el parto deben ser vigilados después del nacimiento para identificar signos de depresión respiratoria neonatal.

Los nacidos pretérmino son particularmente susceptibles a los efectos depresores de los barbitúricos, y estos fármacos se deben utilizar con precaución cuando se sospecha que puede ocurrir el nacimiento antes del término de la gestación.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;194.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Ostrea EM. Neonatal withdrawal from intrauterine exposure to butalbital. Am J Obstet Gynecol 1982;143:597-9.

Fármaco		BUTAPERAZINA			
Grupo farmacológico		Tranquilizante			
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. Las fenotiazinas cruzan con rapidez la placenta.

No se dispone de información si la administración al animal de experimentación o a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos o efectos adversos fetales no teratógenos.

Aunque algunos informes relacionan a las fenotiazinas con las malformaciones congénitas, la realidad es que este hecho no fue comprobado

y además los datos disponibles sugieren que las fenotiazinas son fármacos seguros para la madre y para el feto (ver clorpromazina).

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; no se dispone de suficiente información 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. Por tal motivo es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso en el curso de la gestación.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;195.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Moya F, Thorndike V. Passage of drugs across the placenta. Am J Obstet Gynecol 1962;84:1778-98.

Fármaco		CITALOPRAM			
Grupo farmacológico		Antidepresivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Tanto el fármaco como su metabolito la desmetil-citalopran cruzan la placenta humana y su relación sangre de cordón/plasma materno es de 0,17-1,42 para el fármaco y de 0,5-1,0 para su metabolito.

La administración a ratas durante el periodo de organogénesis a dosis 18 veces superiores la máxima recomendada diaria en el ser humano (DMDRH), tiene efectos teratogénicos causando malformaciones cardiovasculares y esqueléticas pero las dosis fueron tóxicas para la madre. Además se evidenció relación dosis dependiente causando restricción del crecimiento intrauterino tanto embrionario como fetal y disminución de la supervivencia. Sin embargo, estos efectos no fueron demostrados con dosis 9 veces superiores a la DMDRH, así como no evidenció efecto alguno su administración a conejos a dosis 5 veces superiores a la DMDRH.

Se describió el caso de una mujer con diagnóstico de depresión mayor que desconocía estar embarazada hasta las 6 semanas en que suspendió el tratamiento de 40-60 mg/día junto a otros fármacos por pánico y migrañas. Debido al aumento del deterioro mental y ansiedad por el estado de desarrollo del embrión, decide la interrupción voluntaria del embarazo que se realizó a la semana 12. El examen de la autopsia practicado no reveló datos de malformaciones tanto en la macroscopía como en la microscopía, con énfasis en el sistema nervioso central.

El "Swedish Medical Birth Registry" publicó los resultados de un estudio sobre el uso de antidepressivos en la gestación temprana durante los años 1995 – 1997. Un total de 281.728 niños fueron registrados, de los cuales 531 habían manifestado haber estado expuestos durante el 1º trimestre a los ISRS, 15 a ISRS mas otros no ISRS y 423 a no ISRS. De 376 mujeres que utilizaron el fármaco, 364 consumieron sólo citalopram, 1 en combinación con sertralina y 11 con otros antidepressivos no ISRS (clomipramina, amitriptilina o imipramina). Reportaron 15 (4,0%) malformaciones, pero no se pudo determinar un patrón de teratogénesis. No informaron diferencias significativas en superviven-

cia neonatal ni bajo peso al nacer (<2.500 gr). Sólo una ligera diferencia en el tiempo de gestación que fue menor cuando se compararon ante cualquier antidepressivo pero no para los ISRS.

Se reportó también mala adaptación neonatal en infantes que fueron expuestos durante el 3º trimestre a varios antidepressivos, con posterior discontinuación abrupta de los fármacos. Las manifestaciones clínicas fueron taquicardia, temblor, hipotermia, vómitos, hipoglicemia, irritabilidad, llanto fácil, tono incrementado, dificultad para conciliar el sueño y para alimentarse así como convulsiones; estos síntomas fueron transitorios y autolimitantes.

Por otra parte, pueden ocurrir en hasta 30% de los neonatos expuestos a ISRS durante el último trimestre del embarazo pero, también ocurren en 6 a 9% de los neonatos no expuestos.

Estudios actuales proveen la primera evidencia sistemática de que los embarazos de mujeres que recibieron un ISRS durante el embarazo resultan en recién nacidos saludables y de peso normal, con un rango amplio de resultados neuroconductuales. Los efectos en la actividad motora pueden tener relación con los efectos de la exposición a ISRS en la edad gestacional.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos teratogénos y no teratogénicos sobre el feto pero no en todas las especies estudiadas. 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.

Sin embargo, hay que recordar que la depresión no tratada en mujeres implica riesgos substanciales perinatales que incluyen ideación suicida, riesgo incrementado de abortos, hipertensión, preeclampsia y bajo peso al nacer y principalmente, un riesgo incrementado de depresión posparto. Estos representan riesgos de daños directos al feto o riesgos secundarios a las conductas patológicas de las madres a consecuencia del cuadro depresivo.

El comité de Investigaciones de Tratamientos Psiquiátricos de la Asociación Americana de Psiquiatría identificó el tratamiento de la depresión en embarazadas como un área prioritaria en el manejo clínico. En base a esta recomendación, se publicó

una revisión y los autores concluyeron que no hay evidencia que implique los antidepresivos como dañinos sobre el feto, además las mujeres embarazadas deben ser tratadas, previa información de los riesgos y beneficios.

Bibliografía

• Bonari L, Pinto N, Ahn E, et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2004;49:726-35. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;333-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;133. • Einarson A, Selby P, Koren G. Abrupt discontinuation of psychotropic drugs due to fears of teratogenic risk and the impact of counseling. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26:44-8. • Ericson A, Kallen B, Wiholm BE. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:503-8. • Evans J, Heron, J, Francomb H, et al. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *BMJ* 2001;323:257-60. • Goldberg H, Nissim R. Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *Int J Psychiatry Med* 1994;2:129-49. • Heikkinen T, Ekblad U, Laine K. Transplacental transfer of citalopram, fluoxetine and their primary demethylated metabolites in isolated perfused human placenta. *BJOG* 2002;109:1003-8. • Hendrick V, Stowe Z, Altschuler L, et al. Placental passage of antidepressant medication. *Am J Psychiatry* 2003;160:993-6. • Koren G, Matsui D, Einarson A, et al. Is maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy harmful to neonates? *CMAJ* 2005;172:1457-59. • Kulin N, Pastusak A, Sage S, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicentre study. *JAMA* 1998;279:609-10. • Marcus SM, Flynn HA, et al. A screening study of antidepressant treatment rates and mood symptoms in pregnancy. *Women Ment Health* 2005; 8:25-7. • Nulman I, Rovet J, Stewart D, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl Med* 1997;336:258-62. • Seifritz E, Holsboer-Trachsler E, Haberthur F, et al. Unrecognized pregnancy during citalopram treatment. *Am J Psychiatry* 1993;150:1428-9. • Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002;159:2055-61. • Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, et al. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 1999;282:1264-9. • Wisner KL, Zarin D, Holmboe E, et al. Risk-Benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000;157:1933-40.

Fármaco		CLOBAZAM			
Grupo farmacológico		Ansiolítico benzodiazepínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana, pero otras benzodiazepinas lo hacen rápidamente y se acumulan en el feto (ver diazepam).

No hay datos disponibles sobre la administración al animal de experimentación y una posible asociación con efectos teratogénicos.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos teratogénicos en el ser humano; no existen estudios adecuados.

La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratogénico es el diazepam. Aunque inicialmente se sugirió una posible asociación entre la exposición fetal a dicho fármaco y la existencia de labio leporino y malformaciones cardiovasculares, los datos actuales no apoyan esta suposición.

Un metaanálisis llevado a cabo con recién nacidos vivos cuyas madres habían tomado benzodiazepinas durante el 1º trimestre del embarazo y los datos de

9 estudios de cohortes en mujeres no epilépticas no mostraron ninguna asociación aparente entre el empleo de benzodiazepinas y el mayor riesgo de malformaciones mayores OR 9,90 (IC 95% 0,61-1,35) o labio leporino OR 1,19 (IC 95% 0,34-4,15). Dos estudios de cohorte incluyendo madres epilépticas también fueron negativos. Pero los datos agrupados de 9 estudios de casos y controles mostraron una asociación con malformaciones mayores OR 3,01 (IC 95% 1,32-6,84) o labio leporino aislado OR 1,79 (IC 95% 1,13-2,82). Sin embargo posteriores publicaciones cuestionaron tanto la metodología utilizada como la exclusión de varios estudios.

Otros informes de casos aislados de anomalías congénitas fueron reportados pero en todos ellos la relación causa-efecto es difícil de establecer, por lo tanto los estudios en mujeres embarazadas son insuficientes para demostrar la ausencia de efectos teratogénicos sobre el feto.

No hay estudios controlados específicos de clobazam en el embarazo.

La exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo se asocia con el “síndrome del lactante decaído” caracterizado por hipotonía, letargia, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia; o bien con el “síndrome de abstinencia neonatal” caracterizado por temblores, irritabilidad, hipertonia y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta seis semanas.

La administración durante el parto para potenciar el efecto de los analgésicos narcóticos se asocia con alta incidencia de depresión respiratoria neonatal.

Un número reducido de niños que fueron expuestos a las benzodiazepinas en el embarazo demostraron un desarrollo lento durante los primeros años, aunque a partir de los 4 años muchos de ellos se desarrollaron con normalidad; y en lo que no ha sido así, no se pudo probar una relación causa-efecto con la exposición a las benzodiazepinas.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el

desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

El “Committee on Safety of Medicine” (CSM) del Reino Unido recomienda que la mujeres en edad fértil tratadas con benzodiazepinas se pongan en contacto con su médico para considerar la interrupción del fármaco si pretenden quedarse embarazadas o sospechan que lo están.

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente su administración durante el I° trimestre del embarazo debe ser evitada.

Bibliografía

- Bergman U, Rosa FW, Baum C, et al. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet*. 1992; 340:694-6.
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, Madrid 2003.
- Ceizel A. Lack of evidence of teratogenicity of benzodiazepine drugs in Hungary. *Reprod Toxicol*. 1987; 1:183-8.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;129.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. 1998; 317:839-43.
- Einarson A, Selby P, Koren G. Abrupt discontinuation of psychotropic drugs due to fears of teratogenic risk and the impact of counseling. *J Psychiatry Neurosci*. 2001; 26:44-8.
- Gillberg C. "Floppy infant syndrome" and maternal diazepam. *Lancet* 1977;2:244.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med*. 1998; 338:1128-1137.
- L'Abbe KA, Desky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med*, 1987; 107: 224-33.
- McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol*. 1994; 8:461-75.
- Rementeria JL, Baht K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J Pediatr* 1977;90:123-6.

Fármaco	CLOMIPRAMINA					
Grupo farmacológico	Antidepresivo tricíclico					
FDA			CERP (*)			
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim	
C	C	C	C	C	C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana, aunque la existencia de un síndrome de abstinencia neonatal asociado con la exposición al fármaco durante la gestación sugiere que tal hecho ocurre.

La administración a ratones por vía oral, intravenosa y subcutánea; a ratas por vía oral y subcutánea, así como a conejos por vía intravenosa a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no se asoció con efectos teratogénos.

Se informó de casos aislados de exposición a antidepresivos tricíclicos y malformaciones congénitas pero estudios a gran escala y datos procedentes de estudios de casos y controles no han podido demostrar tal asociación.

El “European Network of the Teratology Information Services” (ENTIS) analizó el curso de 689 embarazos expuestos en el I° trimestre a varias drogas antidepresivas, entre ellas 134 a clomipramina. Resultaron 3 niños con defectos congénitos, síndrome de Down, pie equino-varo bilateral (también expuesto al prazepam) y síndrome de Harlequin

asociado a múltiples anomalías (expuesto además a otros fármacos). Además 76 niños sanos (2 prematuros), 9 niños normales con desórdenes neonatales, 4 nacidos muertos, 20 abortos espontáneos y 22 interrupciones voluntarias del embarazo.

Un estudio de casos y controles incluyó datos de 5.015 recién nacidos con malformaciones cardíacas sin cromosomopatías y lo comparó usando datos del "Swedish Medical Birth Registry" con 577.730 nacidos que representaban la totalidad de nacimientos en Suecia durante los años 1.995 al 2.001, con el objeto de identificar la exposición a fármacos en gestaciones tempranas y su relación con cardiopatías congénitas. Para la totalidad de los antidepresivos hallaron 44 casos en 4.068 exposiciones, OR 1,14 (IC 95% 0,83-1,56). Cuando analizaron a los antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos evidenciaron un incremento, 16 casos vs 1.018 exposiciones, OR 1,77 (IC 95% 1,07-2,91) pero la mayoría de ellos fue expuesto a la clomipramina, 15 casos vs 838, OR 2,03 (IC 95% 1,22-3,40). Ante estos resultados los autores atribuyeron que el aumento evidenciado con los antidepresivos tricíclicos se debería a la propia enfermedad materna y no a la exposición a los mismos, ya que los demás antidepresivos no se asociaron con malformaciones congénitas.

Se informó de la aparición de un síndrome de abstinencia neonatal consistente en letargia, cianosis, taquipnea, hipertonía/hipotonía y alteraciones con la alimentación en los nacidos de madres que siguieron tratamiento con el fármaco durante la gestación, así como convulsiones neonatales que cesaron tras la administración del fármaco al nacido.

Un estudio que evaluó el neurodesarrollo en niños de 80 madres que fueron expuestas a antidepresivos tricíclicos durante el embarazo, no apreció diferencias adversas en cuanto al desarrollo en quienes fueron expuestos a los tricíclicos durante el 1º trimestre, en comparación con los que estuvieron expuestos a la fluoxetina.

Otro estudio más reciente evaluó niños durante 15 a 71 meses, cuyas madres fueron distribuidas en dos grupos, 46 expuestas en el 1º trimestre a antidepresivos tricíclicos - 6 al fármaco y 40 a la fluoxetina - y en el otro 36 no expuestas, no hallaron diferencias significativas en la cognición, el lenguaje, coeficiente intelectual, conducta y temperamento.

Los efectos adversos sobre la madre de los antidepresivos tricíclicos, incluyen acciones anticolinérgicas como sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento, o cardiovasculares como hipotensión ortostática, aumento leve de la frecuencia cardíaca, alteraciones sexuales y aumento de peso. Los más frecuentes (25-40%) son aumento de la actividad y nerviosismo. La sobredosis puede ocurrir en pa-

cientes deprimidas con riesgo de suicidio (arritmia cardíaca, hipotensión grave, convulsiones, depresión del SNC y muerte).

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.

Como la experiencia clínica durante el embarazo es muy limitada y la seguridad del fármaco no ha sido demostrada, sólo se debe utilizar cuando los beneficios potenciales del tratamiento para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Ninguno de los fármacos utilizados para tratar la ansiedad y la depresión durante el embarazo se ha estudiado de forma adecuada para conocer el riesgo real de teratogénesis. Casi todos los datos proceden de estudios en el animal de experimentación, informes de casos y análisis retrospectivos.

Sin embargo, los pocos datos disponibles indican que se trata de un fármaco relativamente seguro durante el embarazo.

Su uso se debe limitar a las pacientes con depresión intensa, donde los antidepresivos tricíclicos son los de elección durante el embarazo, por lo que numerosos autores recomiendan que cuando es necesario utilizar un antidepresivo, éste sea tricíclico con menos efectos secundarios colinérgicos y la posibilidad de controlar las cifras séricas.

De todos, la amitriptilina es el que tiene un perfil mayor de seguridad en cuanto a los efectos sobre el feto, pero no se dispone de cuantificaciones séricas para ajustar la dosis, como ocurre con la nortriptilina y desipramina.

También la mayoría de las recomendaciones aconsejan suspender el tratamiento con estos fármacos antes de la concepción o tan pronto como se diagnostique el embarazo. Por otra parte, siempre que se interrumpe un tratamiento antidepresivo existe riesgo de recaída, con reaparición de los síntomas. La familia debe ser instruida a informar de cualquier cambio en el comportamiento a fin de prevenir el suicidio. En la mayor parte de los casos, en la consulta preconcepcional, salvo que haya un alto riesgo de recaída, suicidio o ambos, se deben evitar los fármacos durante el embarazo o al menos hasta el final de la organogénesis (semana 14 de gestación).

La depresión es la alteración psiquiátrica más frecuente durante el embarazo (6-9%). La frecuencia es algo mayor durante el 1º trimestre y el riesgo de suicidio no se modifica durante el embarazo. Como regla general, si no existe tendencia al suicidio (debido a antecedentes de pensamientos negativos o

intentos de suicidio) se recomienda suspender los antidepresivos.

Si se determina que el suicidio es una amenaza inmediata, está indicado el ingreso en un servicio psiquiátrico para vigilancia durante las 24 horas del día.

Los factores de riesgo de suicidio son el intento de suicidio previo, depresión vinculada con delirio o psicosis, mujeres con desesperanza y un sentido de exclusión de todas las otras opciones, excepto la muerte, mujeres que han planificado y/o realizado acciones para lograr el suicidio, y depresión asociada

con abuso de sustancias.

Cuando se toma la decisión sobre iniciar o no el tratamiento con antidepresivo se deben valorar los riesgos frente a los beneficios. Es necesario recordar que en última instancia la supervivencia del feto está unida a la supervivencia de la madre.

Si el psiquiatra recomienda un antidepresivo para disminuir las posibilidades de suicidio, se debe utilizar el medicamento con independencia de la gestación.

Bibliografía

• Barson AJ. Malformed infant. *BMJ* 1972;2:45. • Bloem BR, et al. Clomipramine withdrawal in newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1999;81:F77-F79. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;349-52. • Bromiker R, Kaplan M. Apparent intrauterine fetal withdrawal from clomipramine hydrochloride. *JAMA* 1994;272:1722-3. • Cowe L, Loyd DJ, Dawling S. Neonatal convulsions caused by withdrawal from maternal clomipramine. *Br Med J* 1982;284:1837-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;132. • Diket AL, Nolan TE. Ansiedad y depresión. Diagnóstico y tratamiento durante el embarazo. *Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales (ed esp)* 1997;3:483-503. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Greenberg G, et al. Maternal drug histories and congenital abnormalities. *BMJ* 1977;2:853-6. • Kallen BA, Olausson PO. Maternal drug use early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003;17:255-61. • McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of ENTIS. *Reprod Toxicol* 1996;10:285-94. • Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1889-95. • Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997;336:258-62. • Ostergaard GZ, Pedersen SE. Neonatal effects of maternal clomipramine treatment. *Pediatrics* 1982;69:233-4. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;75. • Schimmell MS, Katz EZ, Shaag Y, et al. Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991;29:479-84. • Singh S, Gulati S, et al. Nonnarctic withdrawal syndrome in a neonate due to maternal clomipramine therapy. *J Pediatr Child Health* 1990;26:110. • Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. 6th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1989:159-60. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:397.

Fármaco	CLONAZEPAM					
Grupo farmacológico	Anticonvulsivante benzodiazepínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
D	D	D	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana alcanzando en sangre fetal niveles dentro del rango terapéutico del fármaco de 5-70 ng/ml, con relación feto/madre de 0,59.

La administración a ratas y ratones a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano (DSH), no tiene efectos adversos sobre el feto. Sin embargo, cuando se administran a conejos a DSH tiene efectos adversos fetales como paladar hendido, defectos en los miembros y restricción en el crecimiento intrauterino.

La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratogénico es el diazepam. Aunque inicialmente se sugirió una posible asociación entre la exposición fetal a dicho fármaco y la existencia de labio leporino y malformaciones cardiovasculares, los datos actuales no apoyan esta suposición.

Un metaanálisis llevado a cabo con recién nacidos vivos cuyas madres habían tomado benzodiazepinas durante el 1º trimestre del embarazo y los datos de 9 estudios de cohortes en mujeres no epilépticas no mostraron ninguna asociación aparente entre el empleo de benzodiazepinas y el mayor riesgo de malformaciones mayores OR 9,90 (IC 95% 0,61-1,35) o labio leporino OR 1,19 (IC 95% 0,34-4,15). Dos estudios de cohorte incluyendo madres epilépticas

también fueron negativos. Pero los datos agrupados de 9 estudios de casos y controles mostraron una asociación con malformaciones mayores OR 3,01 (IC 95% 1,32-6,84) o labio leporino aislado OR 1,79 (IC 95% 1,13-2,82). Sin embargo posteriores publicaciones cuestionaron tanto la metodología utilizada como la exclusión de varios estudios.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 19 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 3 (15,8%) nacidos presentaron malformaciones congénitas de 1 esperado, dos de los cuales fueron malformaciones cardíacas de 0,5 esperados. No observaron otras anomalías que fueron clasificadas en cinco categorías como labio leporino, espina bífida, polidactilia, hipospadias y defectos de reducción de miembros.

Un estudio prospectivo incluyó 517 madres gestantes con epilepsia en un centro italiano, excluidas las alteraciones cromosómicas o genéticas, anomalías menores, abortos espontáneos o interrupciones voluntarias del embarazo, resultaron 452 gestaciones de las cuales 427 fueron expuestas a anticonvulsivantes, 313 a monoterapias; 6 recibieron el fármaco pero no reportaron malformaciones fetales.

Otro informe indica el seguimiento de 38 mujeres tratadas con el fármaco durante el embarazo por cuadro de pánico, 29 suspendieron el tratamiento al momento de la concepción y las 27 restantes continuaron con el tratamiento. No evidenciaron malformaciones mayores ni desórdenes neonatales, sólo en 2 de ellos constataron hidrocele y arteria umbilical única. En un recién nacido se presentó además malformación cardíaca pero la exposición al fármaco no fue durante el 1º trimestre.

Un reciente reporte evaluó 28.565 niños que fueron expuestos a anticonvulsivantes; de 166 casos, 52 fueron al clonazepam, 43 como monodroga, 33 expuestos durante el 1º trimestre; constataron 1 (3,0%) malformación identificada como tetralogíade Fallot, 11 pares de costillas y restricción del creci-

miento intrauterino.

Se describió un caso de íleo paralítico del intestino delgado fetal con polihidramnios a la semana 32 de gestación, en que la madre estaba siendo tratada con 4 mg/día clonazepam y 1.800 mg/día de carbamazepina durante todo el embarazo por epilepsia. Los autores, tras descartar otras causas de la parálisis, concluyen afirmando que su causa estuvo en el tratamiento farmacológico materno.

La exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo y sobretodo cerca del término se asocia con el "síndrome del lactante decaído" caracterizado por hipotonía, letargia, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia; o bien con el "síndrome de abstinencia neonatal" caracterizado por temblores, irritabilidad, hipertonia y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta seis semanas.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Se recomienda que los recién nacidos de las madres tratadas con clonazepam durante la gestación sean controlados después del nacimiento para identificar los síntomas y signos de depresión del SNC, junto con determinaciones séricas de los niveles del fármaco.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Clonazepam. Section 28:12.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1274.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:353-5.
- Canger R, Battino D, Canevini MP, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999;40:1231-6.
- Cates C. Pooled results are sensitive to zero transformation used. *BMJ* 1999;319:918-9.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:119.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998;317:839-43.
- Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. A population-based case-control teratology study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam, and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:147-54.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fisher JB, Edgren BE, et al. Neonatal apnea associated with maternal clonazepam therapy: a case report. *Obstet Gynecol* 1985;66(Suppl):34S-5S.
- Game E, Bergman U. Benzodiazepines use in pregnancy and major malformations or oral clefts. *BMJ* 1999;319:918.
- Gillberg C. "Floppy infant syndrome" and maternal diazepam. *Lancet* 1977;2:244.
- Haeusler MC, Hoellwarth ME, Holzer P. Paralytic ileus in a fetus-neonate after maternal intake of benzodiazepine. *Prenat Diagn* 1995;15:1165-7.
- Khan KS, Wukes C, Gee H. Quality of primary studies must influence inferences made from meta-analyses. *BMJ* 1999;319:319.
- Lin AE, Peller AJ, Westgate MN, et al. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res part A Clin Mol Teratol* 2004;70:534-6.
- Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:76.
- Rementeria JL, Baht K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J Pediatr* 1977;90:123-6.
- Weinstock L, Cohen LS, Bailey JW, et al. Obstetrical and neonatal outcome following clonazepam use during pregnancy: a case series. *Psychother psychosom* 2001;70:158-62.

Fármaco	CLORAL, hidrato de					
Grupo farmacológico	Sedante, hipnótico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; el fármaco y su metabolito activo se detectaron en sangre fetal en concentraciones similares a la de la madre.

La administración a roedores aparentemente estaría relacionada con carcinogénesis. Las consideraciones originales al respecto, parecían basarse en parte, en la suposición que el fármaco tenía un metabolito reactivo del tricloroetileno, responsable de su acción cancerígena, pero ciertos resultados sugieren que la acción del mismo se debería a la reactividad del metabolito epóxido intermedio.

Estudios "in vitro" además indican que pueden alterar los cromosomas en algunos sistemas examinados en mamíferos, aunque no se realizaron estudios en el ser humano.

Por otra parte, alguna investigación en ratones revelaron que la exposición a largo plazo del fármaco se asocia con adenomas hepáticos o carcinomas. Sin

embargo, se apuntó que no era el único sedante que había demostrado estos efectos en animales de experimentación.

No se dispone de información si la exposición del feto humano al hidrato de cloral tiene efectos teratogénos 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 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.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Chloral hydrate. Section 28:24.92. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1439-40. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:276-7. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Smith MT. Chloral hydrate warning. Science 1990;250:359. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:157.

Fármaco	CLORAZEPATO de dipotasio					
Grupo farmacológico	Ansiolítico benzodiazepínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D	

(*) 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 otras benzodiazepinas lo hacen rápidamente y se acumulan en el feto (ver diazepam).

La administración al animal de experimentación a

dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos. 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.

Se dispone de un caso de exposición al fármaco en una mujer que inició el tratamiento con el fármaco

desde la 5ª semana de gestación, durante 23 dosis a lo largo del 1º trimestre. El recién nacido presentó múltiples malformaciones congénitas y falleció a las 24 horas de vida.

La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratogénico es el diazepam. Aunque inicialmente se sugirió una posible asociación entre la exposición fetal a dicho fármaco y la existencia de labio leporino y malformaciones cardiovasculares, los datos actuales no apoyan esta suposición.

Un metaanálisis llevado a cabo con recién nacidos vivos cuyas madres habían tomado benzodiazepinas durante el 1º trimestre del embarazo y los datos de 9 estudios de cohortes en mujeres no epilépticas no mostraron ninguna asociación aparente entre el empleo de benzodiazepinas y el mayor riesgo de malformaciones mayores OR 9,90 (IC 95% 0,61-1,35) o labio leporino OR 1,19 (IC 95% 0,34-4,15). Dos estudios de cohorte incluyendo madres epilépticas también fueron negativos. Pero los datos agrupados de 9 estudios de casos y controles mostraron una asociación con malformaciones mayores OR 3,01 (IC 95% 1,32-6,84) o labio leporino aislado OR 1,79 (IC 95% 1,13-2,82). Sin embargo posteriores publicaciones cuestionaron tanto la metodología utilizada como la exclusión de varios estudios.

Otros informes de casos aislados de anomalías congénitas fueron reportados pero en todos ellos la relación causa-efecto es difícil de establecer, por lo tanto los estudios en mujeres embarazadas son insuficientes para demostrar la ausencia de efectos teratogénicos sobre el feto.

No hay estudios controlados específicos del clorazepato de dipotasio en el embarazo.

La exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo se asocia con el "síndrome del lactante decaído" caracterizado por hipotonía, letargia, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia; o bien con el "síndrome de abstinencia neonatal" caracterizado

por temblores, irritabilidad, hipertensión y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta seis semanas.

La administración durante el parto para potenciar el efecto de los analgésicos narcóticos se asocia con alta incidencia de depresión respiratoria neonatal.

Un número reducido de niños que fueron expuestos a las benzodiazepinas en el embarazo demostraron un desarrollo lento durante los primeros años, aunque a partir de los 4 años muchos de ellos se desarrollaron con normalidad; y en los que no ha sido así, no se ha podido probar una relación causa-efecto con la exposición a las benzodiazepinas.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

El "Committee on Safety of Medicine" (CSM) del Reino Unido recomienda que la mujeres en edad fértil tratadas con benzodiazepinas se pongan en contacto con su médico para considerar la interrupción del fármaco si pretenden quedarse embarazadas o sospechan que lo están.

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente, su administración durante el 1º trimestre del embarazo debe ser evitado.

Bibliografía

- Bergman U, Rosa FW, Baum C, et al. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet*. 1992; 340:694-696.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;358-9.
- Cates C. Pooled results are sensitive to zero transformation used. *BMJ* 1999;319:918-9.
- Ceizel A. Lack of evidence of teratogenicity of benzodiazepine drugs in Hungary. *Reprod Toxicol*. 1987; 1:183-188.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;129.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. 1998; 317:839-843.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Game E, Bergman U. Benzodiazepines use in pregnancy and major malformations or oral clefts. *BMJ* 1999;319:918.
- Gillberg C. "Floppy infant syndrome" and maternal diazepam. *Lancet* 1977;2:244.
- Khan KS, Wukes C, Gee H. Quality of primary studies must influence inferences made from meta-analyses. *BMJ* 1999;319:319.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S. *Drugs in pregnancy*. *N Engl J Med*. 1998; 338:1128-1137.
- McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol*. 1994; 8:461-475.
- Patel DA, Patel AR. Clorazepate and congenital malformations. *JAMA* 1980;244:135-6.
- Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;81.
- Rementeria JL, Baht K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J Pediatr* 1977;90:123-6.

Fármaco		CLORDIAZEPÓXIDO			
Grupo farmacológico		Ansiolítico benzodiazepínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) 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, alcanzando en sangre fetal niveles similares a los observados en sangre materna.

La administración a ratas a dosis de 10-80 mg/kg/día no tiene efectos teratogénos. 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.

Los informes sobre el riesgo teratogénico asociado con la exposición del feto humano al clordiazepóxido son controvertidos. Por un lado se informó en un estudio de 19.044 nacimientos, que la exposición fetal al fármaco se asocia con un riesgo 4 veces más alto de malformaciones congénitas graves. En 172 exposiciones durante los primeros 42 días de gestación, el seguimiento observó deficiencias mentales, diplejía espástica, sordera, microcefalia, atresia duodenal y divertículo de Meckel. Sin embargo, otros estudios no confirmaron tal asociación.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 788 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 44 (5,6%) nacidos reportaron malformaciones congénitas de 34 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 10/7 malformaciones cardiovasculares, 2/1 labio leporino, 0/0,5 espina bifida, 3/2 polidactilia, 2/2 hipospadias y 1/1 defectos de reducción de miembros. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Por otro lado, de 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 257 existió exposición durante el 1º trimestre de la gestación, sin que se observen asociación alguna con defectos congénitos.

Se describió su uso precoz durante el embarazo en una mujer de 35 años con hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, epilepsia y obesidad mórbida. Fue tratada con clordiazepóxido, atorvastatina, rosiglitazone, glicazida, acarbose, espirolactona, hidroclorotiazida, carbamazepina, amitriptilina, entre otras hasta la semana 8 de gestación en la cual se confirmó el embarazo, luego del

cual se suspendieron todos estos fármacos y fueron reemplazados por alfametildopa e insulina durante el tiempo restante. A la semana 36 se realiza cesárea naciendo una niña de 3.500 gr, Apgar 7-8 al 1º y 5º minuto respectivamente, aparentemente sana hasta los 4 meses de vida.

La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratogénico es el diazepam. Aunque inicialmente se sugirió una posible asociación entre la exposición fetal a dicho fármaco y la existencia de labio leporino y malformaciones cardiovasculares, los datos actuales no apoyan esta suposición.

En un metaanálisis llevado a cabo con recién nacidos vivos cuyas madres habían tomado benzodiazepinas durante el 1º trimestre del embarazo y los datos de 9 estudios de cohortes en mujeres no epilépticas no mostraron ninguna asociación aparente entre el empleo de benzodiazepinas y el mayor riesgo de malformaciones mayores OR 9,90 (IC 95% 0,61-1,35) o labio leporino OR 1,19 (IC 95% 0,34-4,15). Dos estudios de cohorte incluyendo madres epilépticas también fueron negativos. Pero los datos agrupados de 9 estudios de casos y controles mostraron una asociación con malformaciones mayores OR 3,01 (IC 95% 1,32-6,84) o labio leporino aislado OR 1,79 (IC 95% 1,13-2,82). Sin embargo posteriores publicaciones cuestionaron tanto la metodología utilizada como la exclusión de varios estudios.

Otros informes de casos aislados de anomalías congénitas fueron reportados pero en todos ellos la relación causa-efecto es difícil de establecer, por lo tanto los estudios en mujeres embarazadas son insuficientes para demostrar la ausencia de efectos teratogénicos sobre el feto.

La exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo se asocia con el "síndrome del lactante decaído" caracterizado por hipotonía, letargia, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia; o bien con el "síndrome de abstinencia neonatal" caracterizado por temblores, irritabilidad, hipertonia y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta seis semanas.

La administración durante el parto para potenciar el efecto de los analgésicos narcóticos se asocia con alta incidencia de depresión respiratoria neonatal.

Un número reducido de niños que fueron expuestos a las benzodiazepinas en el embarazo demostraron un desarrollo lento durante los primeros años, aunque a partir de los 4 años muchos de ellos se desarrollaron con normalidad; y en los que no ha sido así, no se ha podido probar una relación causa-efecto con la exposición a las benzodiazepinas.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones

clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

El "Committee on Safety of Medicine" (CSM) del Reino Unido recomienda que las mujeres en edad fértil tratadas con benzodiazepinas se pongan en contacto con su médico para considerar la interrupción del fármaco si pretenden quedarse embarazadas o sospechan que lo están.

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente, su administración durante el 1º trimestre del embarazo debe ser evitado.

Bibliografía

• Athinarayanan P, Pierog SH, et al. Chlordiazepoxide withdrawal in the neonate. Am J Obstet Gynecol 1976;124:212-3. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;280-2. • Cates C. Pooled results are sensitive to zero transformation used. BMJ 1999;319:918-9. • Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ. 1998; 317:839-843. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Game E, Bergman U. Benzodiazepines use in pregnancy and major malformations or oral clefts. BMJ 1999;319:918. • Gillberg C. "Floppy infant syndrome" and maternal diazepam. Lancet 1977;2:244. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group, 1977:157-8. • Khan KS, Wukes C, Gee H. Quality of primary studies must influence inferences made from meta-analyses. BMJ 1999;319:319. • Milkovich L, Van den Berg BJ. Effects of prenatal meprobamate and chlordiazepoxide hydrochloride on human embryonic and fetal development. N Engl J Med 1974;291:1268-71. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;82. • Rementeria JL, Baht K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. J Pediatr 1977;90:123-6. • Stirat GM, Edington PT, Berry DJ. Transplacental passage of chlordiazepoxide. Br Med J 1974;2:729. • Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, et al. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, glimepiride, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. Reprod Toxicol 2004;18:619-21.

Fármaco	CLORPROMAZINA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico	Antipsicótico fenotiazínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; tanto el fármaco como sus metabolitos, cruzan la placenta humana.

En el animal de experimentación, se acumula selectivamente en el pigmento del epitelio de la retina fetal.

Los informes sobre si la exposición del feto humano tiene efectos teratógenos, ofrecen resultados contradictorios.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 142 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 284 en cualquier etapa de la gestación. En ambos grupos no se observó relación entre el fármaco y malformaciones congénitas, mortalidad perinatal, peso al nacer o el coeficiente intelectual a los 4 años de vida.

Sin embargo, otro estudio prospectivo que comparó el resultado perinatal de 315 gestaciones expuestas a las fenotiazinas durante el 1º trimestre con 11.099 gestaciones de un grupo control, observó 11 (3,5%) nacidos con malformaciones en el grupo expuesto frente a 178 (1,6%) en el grupo control ($p < 0,01$). En el grupo de casos se reportaron 57 mujeres que consumieron el fármaco y 4 de ellas evidenciaron malformaciones como sindactilia; microcefalia, pie equino-varo y aplasia del músculo abdominal (también expuesta a la acetilpromazina); fibroelastosis endocárdica, clinodactilia, braquimesofalange (expuesto además a la pipamazina) y microcefalia (expuesto también a la prometazine).

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 36 fueron expuestos durante el 1º trimestre; no

observaron malformaciones congénitas de 2 espadados.

Una revisión del empleo de fenotiazidas en el embarazo concluyó que no había indicios claros que este grupo de fármaco causa un aumento significativo de malformaciones fetales.

Se reportó el caso de una gestante psiquiátrica que consumió 8 gr del fármaco en los 10 días previos al nacimiento de niño hipotónico, letárgico, reflejos deprimidos además de ictericia, los que se resolvieron a las tres semanas de vida.

Una revisión bibliográfica observó que las mujeres con esquizofrenia generalmente tienen un riesgo mayor de problemas gestacionales como parto pretérmino, recién nacido de bajo peso o pequeños para la edad gestacional. También consideraron que existía un riesgo aumentado de malformaciones congénitas con la exposición al feto a fenotiazinas durante las semanas 4 a 10 de gestación. Sin embargo, estas conclusiones y la metodología seleccionada para obtener los resultados fueron duramente criticados posteriormente.

La administración durante el parto podría ser eficaz en el control tanto de las náuseas como de los vómitos y es habitualmente segura, pero en algunas pacientes causa un descenso intenso e impredecible de la tensión arterial; además se debe considerar los efectos de las interacciones farmacológicas, así como la posibilidad de letargia o efectos extrapiramidales en el recién nacido a causa de la lenta eliminación del fármaco.

En algunos de los recién nacidos de las madres que recibieron el fármaco cerca del término de la gestación se observó la aparición de un síndrome extrapiramidal caracterizado por temblores, hipertonia con espasticidad e hiperactividad de los reflejos tendinosos profundos, que puede persistir durante meses después del nacimiento. También observaron hipotonía e íleo paralítico en dos recién nacidos expuestos en la gestación a término.

Otros investigadores sugieren que las fenotiazinas pueden disminuir el flujo sanguíneo útero-placenta-

rio y afectar a la oxigenación fetal, si causan hipotensión postural en la madre. También se informó que la exposición a las fenotiazinas durante el embarazo puede aumentar el riesgo de ictericia neonatal, síntomas extrapiramidales, hiporreflexia o hiperreflexia en el recién nacido.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

Algunos autores consideran que los criterios para la selección de un antipsicótico en gestantes no difiere del utilizado en mujeres no gestantes, así como los beneficios de continuar con el tratamiento a la dosis mínima eficaz compensan habitualmente los riesgos para el feto.

En condiciones ideales los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Pero, el especialista debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato.

En las pacientes con esquizofrenia grave la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Bibliografía

- Ananth J. Congenital malformations with psychopharmacologic agents. *Compr Psychiatry* 1975;16:437-45.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;291-4.
- Bryans CJ Jr, Mulherin CM. The use of chlorpromazine in obstetrical analgesia. *Am J Obstet Gynecol* 1959;77:406-11.
- Einarson A, McKenna K, Levinson A. Review: women with schizophrenia have poorer pregnancy outcomes than other women, but it is unclear whether antipsychotic medications affect their infants. *Evid Based Ment Health* 2003;6:89.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Falterman CG, Richardson J. Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropic drugs. *J Pediatr* 1980;97:308-10.
- Kuller JA, Katz VL, McMahon MJ, et al. Pharmacologic treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects. *Obstet Gynecol* 1996;87:784-94.
- Hammond JE, Toseland PA. Placental transfer of chlorpromazine. *Arch Dis Child* 1970;45:139-40.
- McElhatton PR. The use of phenothiazines during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1992;6:475-90.
- O'Connor M, Johnson GH, James DL. Intrauterine effect of phenothiazines in human beings. *Teratology* 1976;15:57-64.
- Slone D, Siskind V, Heinonen OP, et al. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:486-8.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma

Fármaco		CLORPROTIXENO			
Grupo farmacológico		Antipsicótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) 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 hay datos disponibles si la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos sobre el feto en desarrollo.

No se dispone de información si la exposición del feto humano tiene efectos adversos, tanto teratógenos como no teratógenos; no existen estudios adecuados (ver clorpromazina).

Los informes sobre la influencia en el desarrollo embrionario que tiene la exposición a los fármacos antipsicóticos, especialmente a las fenotiazinas son contradictorios, además la información sobre el uso de los fármacos antipsicóticos en la mujer embarazada es muy escasa.

Aunque algunos informes sugirieron un aumento de las malformaciones congénitas en los fetos expuestos a las fenotiazinas, los resultados son inconsistentes y la opinión más general es que estos fármacos son seguros para la madre y para el feto.

Los agentes antipsicóticos más estudiados durante el embarazo son las fenotiazinas y el haloperidol. Las observaciones disponibles han fracasado en demostrar que los fármacos antipsicóticos tienen un riesgo teratógeno significativo, con la posible excepción de la clorpromazina.

Recomendaciones

La seguridad 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.

En condiciones ideales los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos recomendaron interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato.

En las pacientes con esquizofrenia grave la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;297-8. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kerns LL. Treatment of mental disorders in pregnancy. A review of psychotropic drug risks and benefits. J Clin Psychopharmacol 1989;9:78-87. • Kuller JA, Katz VL, McMahon MJ, et al. Pharmacologic treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects. Obstet Gynecol 1996;87:789-94.

Fármaco		CLOTIAPINA			
Grupo farmacológico		Antipsicótico benzodiazepínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

Una revisión del empleo de fenotiazidas en el embarazo concluyó que no había indicios claros que este grupo de fármacos cause un aumento significativo de malformaciones fetales.

Otra revisión bibliográfica observó que las mujeres con esquizofrenia generalmente tienen un riesgo mayor de problemas gestacionales como parto pretérmino, recién nacido de bajo peso o pequeños para la edad gestacional. También consideraron que existía un riesgo aumentado de malformaciones congénitas con la exposición al feto a fenotiazinas durante las semanas 4 a 10 de gestación. Sin embargo, estas conclusiones y la metodología seleccionada para obtener los resultados fueron duramente criticadas posteriormente.

La administración durante el parto podría ser eficaz en el control tanto de las náuseas como de los vómitos y es habitualmente segura, pero en algunas pacientes causa un descenso intenso e impredecible de la tensión arterial, además se debe considerar los efectos de las interacciones farmacológicas, así como la posibilidad de letargia o efectos extrapiramidales en el recién nacido a causa de la lenta eliminación del fármaco.

En algunos de los recién nacidos de las madres que recibieron el fármaco cerca del término de la gestación observaron la aparición de un síndrome extrapiramidal caracterizado por temblores, hipertonia con espasticidad e hiperactividad de los reflejos tendinosos profundos, que puede persistir durante meses después del nacimiento. También se observaron hipotonía e íleo paralítico en dos recién nacidos expuestos en la gestación a término.

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;127. • Einarson A, McKenna K, Levinson A. Review: women with schizophrenia have poorer pregnancy outcomes than other women, but it is unclear whether antipsychotic medications affect their infants. Evid Based Ment Health 2003;6:89. • McElhatton PR. The use of phenothiazines during pregnancy and lactation. Reprod Toxicol 1992;6:475-90. • Patton SW, Misri S, Corral MR, et al. Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk. Can J Psychiatry 2002;47:959-65. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:167. • Trixler M, Tenyi T. Antipsychotic use in pregnancy. What are the best treatment options? Drug Saf 1997;16:403-10.

Recomendaciones

La seguridad del uso fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; 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.

Algunos autores consideran que los criterios para la selección de un antipsicótico en gestantes no difiere del utilizado en mujeres no gestantes, así como los beneficios de continuar con el tratamiento a la dosis mínima eficaz compensan habitualmente los riesgos para el feto.

En condiciones ideales los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Pero, el especialista debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato.

En las pacientes con esquizofrenia grave la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Fármaco	CLOZAPINA					
Grupo farmacológico	Antipsicótico atípico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	BI	BI	BI	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana, aunque se encontró en bajas concentraciones en la placenta del animal de experimentación.

La administración a ratas y conejos a dosis 2 a 4 veces superiores a las recomendadas en el ser humano, no demostró efectos teratogénos ni otros efectos fetales adversos.

Se reportó el caso de una mujer gestante en la que se administró el fármaco antes y durante las primeras 32 semanas a dosis de 100 mg/día, lo que produjo niveles plasmáticos maternos de 38-55 ng/ml. Luego se disminuyó la dosis a la mitad hasta el momento del nacimiento, constatándose niveles en suero materno de 14,1-15,4 ng/ml, en sangre de cordón de 27 ng/ml (relación sangre materna/cordón umbilical de 2) y en el líquido amniótico de 11,6 ng/dl. Nació una niña a las 41 semanas de gestación sin anomalías visibles ni alteraciones psicomotoras observadas du-

rante las 6 primeras semanas de vida.

En otro caso, se describió su uso en una mujer tratada con el fármaco antes y durante el curso del embarazo por una esquizofrenia crónica. Nació un niño de 3.689 gr al término de la gestación aparentemente sano. Los mismos autores señalan en dicha publicación, la exposición al fármaco en otros 14 casos sin que se evidencien efectos teratogénos y no teratogénos en los recién nacidos.

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 limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Clozapine. Section 28:16.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1348. • Barnas C, Bergant A, Hummer M, et al. Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk. Am J psychiatry 1994;151:945. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:361-2. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:126. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Lindt S, Lauener E, Eichenberger E. The toxicology of 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzol[1,4]-diazepine (clozapine). Fármaco (Sci) 1971;26:585-602. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:167-71. • Walderman MD, Safferman AZ. Pregnancy and clozapine. Am J Psychiatry 1993;150:168-9.

Fármaco	DESIPRAMINA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico	Antidepresivo tricíclico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	C	C	C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

No se informó que la exposición del feto humano se asocie con malformaciones fetales.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 31 fueron expuestos durante el 1º trimestre.

tre; 1 (3,2%) nacido presentó defectos al nacer de 1 esperado. No reportaron malformaciones en 6 categorías como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Si bien los datos son muy escasos para sacar conclusiones, no sugieren una asociación entre la exposición y anomalías congénitas.

El "European Network of the Teratology Information Services" analizó el curso de 689 embarazos expuestos en el 1º trimestre a varias drogas antidepresivas, el fármaco fue utilizado en un caso que finalizó la gestación en aborto espontáneo.

Los efectos adversos sobre la madre de los antidepresivos tricíclicos, incluyen acciones anticolinérgicas como sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento; cardiovasculares como hipotensión ortostática, aumento leve de la frecuencia cardíaca; sexuales y aumento de peso. Los más frecuentes (25-40%) son aumento de la actividad y nerviosismo. La sobredosis puede ocurrir en pacientes deprimidas con riesgo de suicidio (arritmia cardíaca, hipotensión grave, convulsiones, depresión del SNC y muerte).

Por el mayor volumen sanguíneo durante el embarazo, el volumen de distribución de los fármacos

aumenta, y disminuye la biodisponibilidad para el órgano diana. Por esta razón, algunos recomiendan controlar los niveles séricos de los antidepresivos tricíclicos (nortriptilina y desipramina).

Se informó tras el tratamiento a la madre durante el embarazo de la aparición de un síndrome de abstinencia neonatal, incluyendo cianosis, taquicardia, diaforesis y bajo peso.

Otro estudio más reciente evaluó niños durante 15 a 71 meses, cuyas madres fueron distribuidas en dos grupos, 46 expuestas en el 1º trimestre a antidepresivos tricíclicos - 3 al fármaco y 40 a la fluoxetina y en el otro 36 no expuestas, no hallaron diferencias significativas en la cognición.

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. Como la experiencia clínica durante el embarazo es muy limitada y la seguridad del fármaco no ha sido demostrada, sólo se debe utilizar cuando los beneficios potenciales del tratamiento para la madre superen 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;438-40.
- Diket AL, Nolan TE. Ansiedad y depresión. Diagnóstico y tratamiento durante el embarazo. Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales (ed esp) 1997;3:483-503.
- Elia J, Katz IR, Simpson GM. Teratogenicity of psychotherapeutic medications. Psychopharmacol Bull 1987;23:531-86.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of ENTIS. Reprod Toxicol 1996;10:285-94.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. Am J Psychiatry 2002;159:1889-95.
- Pharmacologic agents and ECT during pregnancy and the puerperium. In: Coehn T, ed: Psychiatric Consultation and Childbirth Setting. New York, Plenum, 1988;165.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:420.
- Webster PA. Withdrawal symptoms in neonates associated with maternal antidepressant therapy. Lancet 1973;2:318-9.

Fármaco	DIAZEPAM					
Grupo farmacológico	Ansiolítico benzodiazepínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
D	D	D	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Tanto el fármaco como su metabolito, el n-demetildiazepam, cruzan la placenta y se acumulan en el feto alcanzado concentraciones de 1 a 3 veces las observadas en sangre materna.

Tras la administración por vía intravenosa a la madre al término de la gestación, el equilibrio entre los niveles maternos y fetales se alcanza a los 5-10 mi-

nutos. Como el paso transplacentario es muy rápido, la administración intravenosa del fármaco puede coincidir con la contracción uterina disminuyendo la cantidad que pasa hacia el feto.

La administración a ratones se asocia con paladar hendido y en ratas con retraso en el desarrollo neurológico y neoplasias post-natales.

Los informes sobre si la exposición del feto humano tiene efectos teratogénos presentan resultados contradictorios.

En la década de los setenta, tres estudios que incluyeron a 759 niños expuestos informaron de una posible asociación entre el fármaco y el labio leporino y/o paladar hendido.

Posteriormente otros estudios no confirmaron estos hallazgos sosteniendo que era poco probable y si así lo fuera el riesgo no sería mayor al 0,2% para el labio leporino y de 0,4% asociado al paladar hendido. Se debe considerar que muchas de las mujeres incluidas en estos estudios tienen una enfermedad psiquiátrica, epilepsia o diabetes, con un riesgo intrínseco en el embarazo y alguna siguiendo un tratamiento con múltiples fármacos, por lo que estimar el riesgo asociado con las benzodiazepinas es difícil.

En un meta análisis llevado a cabo con recién nacidos vivos cuyas madres habían tomado benzodiazepinas durante el 1º trimestre del embarazo y los datos de 9 estudios de cohortes en mujeres no epilépticas no mostraron ninguna asociación aparente entre el empleo de benzodiazepinas y el mayor riesgo de malformaciones mayores OR 9,90 (IC 95% 0,61-1,35) o labio leporino OR 1,19 (IC 95% 0,34-4,15). Dos estudios de cohorte incluyendo madres epilépticas también fueron negativos. Pero los datos agrupados de 9 estudios de casos y controles mostraron una asociación con malformaciones mayores OR 3,01 (IC 95% 1,32-6,84) o labio leporino aislado OR 1,79 (IC 95% 1,13-2,82). Sin embargo posteriores publicaciones cuestionaron tanto la metodología utilizada como la exclusión de varios estudios.

Otros dos informes sugirieron una posible relación con malformaciones cardíacas. Uno de ellos analizó la exposición a tranquilizantes (entre ellos el fármaco) durante el 1º trimestre de la gestación, en 1.427 recién nacidos con malformaciones comparándolo con 3.001 controles; reportaron una probable asociación con malformaciones cardíacas, hernia inguinal y estenosis pilórica. Sin embargo un análisis más cuidadoso de los datos y la inclusión de nuevas exposiciones no sostiene tal afirmación.

La administración a la madre durante el embarazo o el parto puede disminuir la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal y los movimientos fetales.

Numerosas observaciones sugieren que el uso durante el parto no es peligroso para la madre o el feto a dosis terapéuticas y por cortos periodos de tiempo.

Por otra parte, en los nacidos de madres que reci-

bieron durante la gestación, especialmente, cuando se administra poco antes del nacimiento a dosis altas (superiores a 30 mg) o durante períodos prolongados de tiempo se observó el "síndrome del lactante decaído" caracterizado por hipotonía, apnea, letargia, alteración de la respuesta metabólica al frío, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia; o bien el "síndrome de abstinencia neonatal" caracterizado por temblores, irritabilidad, hipertonia y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta seis semanas.

Algunos autores sostienen que el fármaco puede alterar la termogénesis neonatal.

El uso prolongado de las benzodiazepinas durante el embarazo causó preocupación por si podría alterar la síntesis y función de los transmisores. En aproximadamente 550 niños seguidos hasta los cuatro años de edad, no se observó aumento en la tasa de malformaciones o efectos adversos sobre el desarrollo neuroconductual o el coeficiente intelectual.

Los problemas descritos pueden ser más importantes para el nacido pretérmino o que ha estado expuesto a altas concentraciones del fármaco durante el embarazo o el parto.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

El "Committee on Safety of Medicine" (CSM) del Reino Unido recomienda que las mujeres en edad fértil tratadas con benzodiazepinas se pongan en contacto con su médico para considerar la interrupción del fármaco si pretenden quedarse embarazadas o sospechan que lo están.

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente, su administración durante el 1º trimestre del embarazo debe ser evitado.

Bibliografía

- Aarskog D. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet* 1975;2:921.
- Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs* 1994;48:25-40.
- Bakke OM, Haram K. Time-course of transplacental passage of diazepam: influence of injection-delivery interval on neonatal drug concentrations. *Clin Pharmacokinet* 1982;7:353-62.
- Bergman U, Rosa FW, Baum C, et al. Effects of exposure to benzodiazepines during fetal life. *Lancet* 1992;340:694-6.
- Birger M, Homberg R, Insler V. Clinical evaluation of fetal movements. *Int J Gynaecol Obstet* 1980;18:377-82.
- Bracken MB. Drug use in pregnancy and congenital heart disease in offspring. *N Engl J Med* 1986;314:1120.
- Bracken MB, Holford TR. Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. *Obstet Gynecol* 1981;58:336-44.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;453-9.
- Cates C. Pooled results are sensitive to zero transformation used. *BMJ* 1999;319:918-9.
- Czeizel A. Lack of evidence of teratogenicity of benzodiazepine drugs in Hungary. *Reprod Toxicol* 1988;1:183-9.
- Cree JE, Meyer J, Hailey DM. Diazepam in labour: its metabolism and effect on the clinical condition and thermogenesis of the newborn. *BMJ* 1973;4:251-5.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;129.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy

and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. 1998; 317:839-843. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Game E, Bergman U. Benzodiazepines use in pregnancy and major malformations or oral clefts. *BMJ* 1999;319:918. • Gillberg C. "Floppy infant syndrome" and maternal diazepam. *Lancet* 1977;2:244. • Greenblatt DJ, Shader RI. Effect of benzodiazepines in neonates. *N Engl J Med* 1975;292:649. • Haram K, Bakke OM, Johannessen KH, Lund T. Transplacental passage of diazepam during labor: influence of uterine contractions. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:590-9. • Kanto J, Erkkola R, Sellman R. Accumulation of diazepam and n-demethyldiazepam in the fetal blood during labor. *Ann Clin Res* 1973;5:375-9. • Khan KS, Wukes C, Gee H. Quality of primary studies must influence inferences made from meta-analyses. *BMJ* 1999;319:319. • McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994;8:461-475. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;96. • Rementeria JL, Baht K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J Pediatr* 1977;90:123-6. • Rosenberg L, Mitchell AA, Parsells JL. Lack of relation of oral clefts to diazepam use in pregnancy. *N Engl J Med* 1983;309:1282-5. • Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, et al. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol* 1979;109:433-39. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:203-6. • Safra MJ, Oahley GP Jr. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet* 1975;2:478-80. • Saxen I. Association between oral clefts and drugs taken during pregnancy. *Int J Epidemiol* 1975;4:37-44. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:172-9. • Saxen I. Epidemiology of cleft lip and palate. *Br J Prev Soc Med* 1975;29:103-10. • Shiono PH, Mills JL. Oral clefts and diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med* 1984;311:919-20. • van Geijn HP, Jongsma HW, Doesburg WH, et al. The effect of diazepam administration during pregnancy or labor on the heart rate variability of the newborn infant. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1980;10:187-201. • Yeh SY, Paul RIT, Cordero L, Hon EH. A study of diazepam during labor. *Obstet Gynecol* 1974;43:363-73. • Zierler S, Tothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:347-52.

Fármaco		DOXEPINA, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Antidepresivo tricíclico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano aumenta la incidencia de muerte neonatal.

No se informó sobre si la administración a la mujer embarazada se asocia con efecto teratógenos en el feto humano.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 118 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 12 (10,2%) se observaron malformaciones de 4,5 esperados; incluyendo (encontradas/esperadas) 2/1 malformaciones cardiovasculares, 2/0,3 labio leporino y 2/0,3 polidactilia. No se observaron malformaciones en otras categorías como espina bifida, defectos de reducción de miembros o hipospadias. El total de malformaciones y los casos de polidactilia son sugerentes de una asociación entre el fármaco y las malformaciones, pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

El "European Network of the Teratology Information Services" (ENTIS) analizó el curso de 689 embarazos expuestos en el 1º trimestre a varias drogas antidepresivas, entre ellas 14 al fármaco; resultaron

8 nacidos normales, 4 interrupciones voluntarias del embarazo, 1 aborto espontáneo y 1 muerte fetal intrauterina.

Se informó de un caso de íleo paralítico neonatal en un nacido cuya madre había sido tratada cerca del término del embarazo; aunque el efecto adverso fue atribuido a la clorpromazina, el efecto anticolinérgico de la doxepina pudo contribuir a esta complicación.

De igual manera se reportó el caso de una mujer expuesta al fármaco cuyo recién nacido presentó letargia y síndrome de abstinencia.

Otro reciente estudio evaluó niños durante 15 a 71 meses, cuyas madres fueron distribuidas en dos grupos, 46 expuestas en el 1º trimestre a antidepresivos tricíclicos – 2 al fármaco y en el otro 36 no expuestas, no se hallaron diferencias significativas en la cognición.

Los efectos adversos sobre la madre de los antidepresivos tricíclicos, incluyen acciones anticolinérgicas como sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento; cardiovasculares como hipotensión ortostática, aumento leve de la frecuencia cardíaca; sexuales y aumento de peso. Los más frecuentes (25-40%) son aumento de la actividad y nerviosismo.

La sobredosis puede ocurrir en pacientes deprimidas con riesgo de suicidio (arritmia cardíaca, hipotensión grave, convulsiones, depresión del SNC y muerte).

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.

Como la experiencia clínica durante el embarazo es muy limitada y la seguridad del fármaco no ha sido

demostrada, sólo se debe utilizar cuando los beneficios potenciales del tratamiento para la madre superen 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;513-6. • Diket AL, Nolan TE. Ansiedad y depresión. Diagnóstico y tratamiento durante el embarazo. Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales (ed esp) 1997;3:483-503. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;132. • Eggermont E. Withdrawal symptoms in neonate associated with maternal imipramine therapy. Lancet 1973;2:680. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Falterman CG, Richardson CJ. Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropic drugs. J Pediatr 1980;97:308-10. • McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of ENTIS. Reprod Toxicol 1996;10:285-94. • Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. Am J Psychiatry 2002;159:1889-95. • Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;109. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989;243. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:406.

Fármaco	DROPERIDOL					
Grupo farmacológico	Antipsicótico					
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 aunque lentamente.

No hay datos disponibles si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o otros efectos fetales adversos.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

Se utilizó como sedante materno durante el parto en un estudio que involucró a 48 mujeres tratadas con el fármaco y lo comparó con 52 mujeres que

utilizaron prometazina. Los datos no demostraron efectos adversos fetales graves con su uso, en especial depresión respiratoria neonatal.

Otros informes señalan su uso como antiemético en la hiperémesis gravídica sin que se observen aumento en el número de malformaciones o de efectos no deseados.

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 (ver haloperidol).

EBibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;526-7. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;125. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Nageotte MP, Briggs GG, et al. Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1801-6. • Pettit GP, Smith GA, McIlroy WL. Droperidol in obstetrics: a double-blind study. Milit Med 1976;141:316-7. • Smith AM, McNeil WT. Awareness during anesthesia. Br Med J 1969;1:572-3. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:180. • Turcotte V, Ferreira E, Duperron L. Utilité du droperidol et de la diphenhydramine dans l'hyperemesis gravidarum. J Soc Obstet Gynaecol Can 2001 ;23 :133-9. • Zhdanov GG, Ponomarev GM. The concentration of droperidol in the venous blood of the parturients and in the blood of the umbilical cord of neonates. Anesteziol Reanimatol 1980;4:14-6.

Fármaco	ESCITALOPRAM, oxalato de				
Sinónimos	S-Citalopram, oxalato de				
Grupo farmacológico	Antidepresivo, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 56 veces la máxima recomendada en el ser humano basada en la superficie corporal (DMRHSC) produce disminución del peso fetal y retraso reversible en la osificación. A dosis mayores a 75 veces la DMRHSC no se observaron efectos teratogénicos.

No se dispone información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o efectos adversos no teratogénos; no existen estudios adecuados.

La mayoría de los estudios durante el embarazo reportaron un aumento de la tasa de abortos espontáneos de 3,9%.

Se informó también mala adaptación neonatal en infantes que fueron expuestos durante el 3º trimestre a varios antidepresivos, con posterior discontinuación abrupta de los fármacos, manifestando taquicardia, temblor, hipotermia, vómitos, hipoglucemia, irritabilidad, llanto fácil, tono incrementado, convulsiones, dificultad para conciliar el sueño y para alimentarse; estos síntomas son transitorios y para alimentarse; estos síntomas son transitorios y autolimitantes. Pueden ocurrir en hasta unos 30% de los neonatos expuestos a ISRS durante el último trimestre del embarazo pero, también ocurren en 6-9% de los neonatos no expuestos.

Estudios actuales proveen la primera evidencia sistemática de que los embarazos de mujeres que recibieron ISRS durante el embarazo resultaron recién nacidos saludables y de peso normal, con rango amplio de resultados neuroconductuales.

Los efectos en la actividad motora pueden tener relación con los efectos de la exposición a ISRS en la edad gestacional.

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.

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.

Sin embargo, hay que recordar que la depresión no tratada en mujeres implica riesgos substanciales perinatales que incluyen ideación suicida, riesgo incrementado de abortos, hipertensión, preeclampsia y bajo peso al nacer y, principalmente, riesgo incrementado de depresión posparto. Estos representan riesgos de daños directos al feto o riesgos secundarios a las conductas patológicas de las madres a consecuencia del cuadro depresivo.

El Comité de Investigaciones de Tratamientos Psiquiátricos de la Asociación Americana de Psiquiatría identificó el tratamiento de la depresión en embarazadas como un área prioritaria en el manejo clínico. En base a esta recomendación, se publicó una revisión del tema y los autores concluyeron que no hay evidencia que implique los antidepresivos como dañinos sobre los fetos, y que las mujeres embarazadas deben ser tratadas, previa información de los riesgos y beneficios.

Bibliografía

• Bonari L, Pinto N, Ahn E, et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. Can J Psychiatry 2004;49:726-35. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;590-1. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;133. • Evans J, Heron J, Francomb H, et al. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. BMJ. 2001; 323: 257-60. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hemels ME, Einarson A, Koren G, et al. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. Ann Pharmacother 2005;39:803-9. • Hendrick V, Stowe Z, Althuler L, et al. Placental passage of antidepressant medication. Am J Psychiatry 2003; 160: 993-6. • Marcus SM, Flynn HA, et al. A screening study of antidepressant treatment rates and mood symptoms in pregnancy. Women Ment Health 2005;8:25-7. • Nulman I, Rovet J, Stewart D, et al. Neurodevelopment of children exposed in

utero to antidepressant drugs. N Engl Med 1997;336:258-62. • Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, et al. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. JAMA 1999;282:1264-9. • Wisner KL, Zarin D, Holmboe E, et al. Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. Am J Psychiatry 2000;157:1933-40.

Fármaco		ESTAZOLAM			
Grupo farmacológico		Hipnótico benzodiazepínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
X	X	X	D	D	D

(*) 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; de igual manera como otras benzodiazepinas y en el animal de experimentación lo hacen.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación o a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos.

La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratogénico es el diazepam. Aunque inicialmente se sugirió una posible asociación entre la exposición fetal a dicho fármaco y la existencia de labio leporino y malformaciones cardiovasculares, los datos actuales no apoyan esta suposición.

En un metaanálisis llevado a cabo con recién nacidos vivos cuyas madres habían tomado benzodiazepinas durante el 1º trimestre del embarazo y los datos de 9 estudios de cohortes en mujeres no epilépticas, no mostraron ninguna asociación aparente entre el empleo de benzodiazepinas y el mayor riesgo de malformaciones mayores OR 9,90 (IC 95% 0,61-1,35) o labio leporino OR 1,19 (IC 95% 0,34-4,15). Dos estudios de cohorte incluyendo madres epilépticas también fueron negativos. Pero los datos agrupados de 9 estudios de casos y controles mostraron una asociación con malformaciones mayores OR 3,01 (IC 95% 1,32-6,84) o labio leporino aislado OR 1,79 (IC 95% 1,13-2,82). Sin embargo posteriores publicaciones cuestionaron tanto la metodología utilizada como la exclusión de varios estudios.

Otros informes de casos aislados de anomalías congénitas fueron reportados, pero en todos ellos la relación causa-efecto es difícil de establecer, por lo tanto los estudios en mujeres embarazadas son insuficientes para demostrar la ausencia de efectos

teratogénicos sobre el feto.

La exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo se asocia con el “síndrome del lactante decaído” caracterizado por hipotonía, letargia, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia; o bien con el “síndrome de abstinencia neonatal” caracterizado por temblores, irritabilidad, hipertonía y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta seis semanas.

La administración durante el parto para potenciar el efecto de los analgésicos narcóticos se asocia con alta incidencia de depresión respiratoria neonatal.

Un número reducido de niños que fueron expuestos a las benzodiazepinas en el embarazo demostraron un desarrollo lento durante los primeros años, aunque a partir de los 4 años muchos de ellos se desarrollaron con normalidad; y en los que no ha sido así, no se probó una relación causa-efecto con la exposición a las benzodiazepinas.

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.

En el ser humano, la exposición fetal a las benzodiazepinas no parece asociarse con malformaciones congénitas, aunque el tratamiento materno pueden tener efectos adversos sobre el neonato como el “síndrome del lactante decaído” y el “síndrome de abstinencia neonatal” (ver diazepam).

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente, la administración durante el 1º trimestre del embarazo debe ser evitada. Las benzodiazepinas que se utilizan como hipnóticos (estazolam, flurazepam, temazepam y triazolam) están contraindicadas durante la gestación.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Estazolam. Section 28:24.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1419. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:593-4. • Cates C. Pooled results are sensitive to zero transformation used. BMJ 1999;319:918-9. • Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ. 1998;

317:839-843. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Game E, Bergman U. Benzodiazepines use in pregnancy and major malformations or oral clefts. BMJ 1999;319:918. • Gillberg C. "Floppy infant syndrome" and maternal diazepam. Lancet 1977;2:244. • Khan KS, Wukes C, Gee H. Quality of primary studies must influence inferences made from meta-analyses. BMJ 1999;319:319. • Rementería JL, Baht K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. J Pediatr 1977;90:123-6.

Fármaco	FENELZINA, sulfato de					
Grupo farmacológico	Antidepresivo, inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO)					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. La tranilcipromina, otro IMAO, cruza la placenta en el animal de experimentación.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos teratogénos en la especie humana. Los reportes son muy escasos y no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 21 casos de exposición a los IMAO durante el 1º trimestre de la gestación, 3 al fármaco; los datos son insuficientes para obtener cualquier conclusión.

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.

La experiencia clínica con el uso durante el embarazo es muy limitada por lo que la seguridad del fármaco no ha sido demostrada. Sólo se debe utilizar cuando los beneficios potenciales del tratamiento para la madre superen los posibles riesgos para el

feto.

Ninguno de los fármacos utilizados para tratar la ansiedad y la depresión durante el embarazo se estudió de forma adecuada para conocer el riesgo real de teratogénesis. Casi todos los datos proceden de estudios en el animal de experimentación, informes de casos y análisis retrospectivos.

La frecuencia de trastornos no psicóticos durante el embarazo es igual que la de la población general. Los trastornos de ansiedad ocurren en menos del 2% de la población. No se puede afirmar que la gestación empeore la intensidad de los trastornos de la ansiedad en las mujeres con el diagnóstico previo.

El suicidio no suele ser un riesgo en estas pacientes, por lo que la mayoría de las recomendaciones aconsejan suspender el tratamiento con estos fármacos antes de la concepción o tan pronto como se diagnostique el embarazo.

Como consecuencia de las restricciones dietéticas y de las interacciones farmacológicas de este grupo de fármacos, y por la existencia de antidepresivos eficaces con menos efectos indeseables, los IMAO se reservan como agentes de segunda o tercera elección, y sólo en una minoría de pacientes.

Bibliografía

• Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1276-7. • 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. 1977:336-7. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;126.

Fármaco	FLUFENAZINA					
Grupo farmacológico	Antipsicótico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada; el fármaco cruza la placenta humana.

No se informó sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos sobre el feto en desarrollo.

No hay datos sobre si la exposición del feto humano tiene efectos adversos teratogénos como no teratogénos; no existen estudios adecuados (ver clorpromazina).

Los informes sobre la influencia que tiene en el desarrollo embrionario la exposición a fármacos antipsicóticos, especialmente a las fenotiazinas, son contradictorios.

Aunque algunos sugirieron aumento de las malformaciones congénitas en los fetos expuestos a las fenotiazinas, los resultados son inconsistentes y la opinión más general es que son seguros para la madre y para el feto.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 13 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 1 recién nacido (7,7%) presentó malformaciones congénitas de 0,6 esperados; correspondió a una alteración cardiovascular de ninguna esperada. Los datos son muy escasos como para emitir juicios de valor.

Algunas observaciones sugieren que pueden disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario y afectar a la oxigenación fetal, si causan hipotensión postural en la madre.

También se informó que la exposición durante el embarazo puede aumentar el riesgo de ictericia neonatal, síntomas extrapiramidales, hiporreflexia o hiperreflexia en el recién nacido.

Se describió el caso de una mujer que recibió 2 ml por vía intramuscular cada 3 semanas de decanoato de flufenazina durante su embarazo. Además manifestó fumar más de 4 cajas de cigarrillos por día y beber al menos 4 o 5 cocteles todas las noches. Nació un niño de post-término de 3.380 gr aparentemente normal con síntomas extrapiramidales menores que respondieron a la difenhidramina. A los 2 meses el niño se encontraba aparentemente sano y pesaba

4.600 gr.

Por otra parte, un neonato cuya madre con diagnóstico de esquizofrenia, recibió 10 a 20 mg hidrocloreuro de flufenazina, presentó congestión nasal con rinorrea intensa, dificultad respiratoria, vómitos y síntomas extrapiramidales a las 8 horas de vida. Los síntomas respiratorios respondieron con pseudoefedrina pero la rinorrea y la congestión nasal persistieron por 3 meses.

Recomendaciones

La seguridad 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.

Los agentes antipsicóticos más estudiados durante el embarazo son las fenotiazinas y el haloperidol. Las observaciones disponibles fracasaron en demostrar que los fármacos antipsicóticos tienen un riesgo teratogéno significativo, con la posible excepción de la clorpromazina.

En condiciones ideales los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional. También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato.

En las pacientes con esquizofrenia grave la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Phenothiazines. Section 28:16.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1329.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;672-3.
- Cleary MF. Fluphenazine decanoate during pregnancy. Am J Psychiatry 1977;134:815-6.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Kerns LL. Treatment of mental disorders in pregnancy. A review of psychotropic drug risks and benefits. J Clin Psychopharmacol 1989;9:78-87.
- Kuller JA, Katz VL, McMahon MJ, Wells SR, Bashford RA. Pharmacologic treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects. Obstet Gynecol 1996;87:784-94.
- Moya F, Thorndike V. Passage of drugs across the placenta. Am J Obstet Gynecol 1962;84:1778-98.
- Nath SP, Miller DA, Muraskas JK. Severe

rhinorrhea and respiratory distress in a neonate exposed to fluphenazine hydrochloride prenatally. *Ann Pharmacother* 1996;30:35-7. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;131. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:181.

Fármaco		FLUNITRAZEPAN			
Grupo farmacológico		Hipnótico benzodiazepínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta lentamente.

La concentración plasmática en la vena y arteria umbilical fue menor que la concentración venosa materna después de 11 a 15 horas de la administración oral de 1mg del fármaco a 14 gestantes. La concentración en el líquido amniótico fue aún menor.

No hay datos disponibles sobre si la administración a la madre tiene efectos teratogénos o efectos fatales adversos.

La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratogénico es el diazepam. Aunque inicialmente se sugirió una posible asociación entre la exposición fetal y la existencia de labio y/o paladar hendido, y malformaciones cardíacas, los datos actuales no apoyan esta suposición (ver diazepam).

En un metaanálisis llevado a cabo con recién nacidos vivos cuyas madres fueron expuestas a benzodiazepinas durante el 1º trimestre del embarazo, los datos de 9 estudios de cohortes en mujeres no epilépticas no mostraron asociación aparente entre el empleo de benzodiazepinas y el mayor riesgo de malformaciones mayores, OR 9,90 (IC 95% 0,61-1,35) o labio leporino, OR 1,19 (IC 95% 0,34-4,15). Dos estudios de cohorte incluyendo madres epilépticas también fueron negativos.

Los datos agrupados de 9 estudios de casos y con-

troles mostraron una asociación con malformaciones mayores, OR 3,01 (IC 95% 1,32-6,84) o labio leporino aislado, OR 1,79 (IC 95% 1,13-2,82). Sin embargo posteriores publicaciones cuestionaron tanto la metodología utilizada como la exclusión de varios estudios.

Por otra parte, la exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo se asocia con el “síndrome del lactante decaído” caracterizado por hipotonía, letargia, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia; o bien con el “síndrome de abstinencia neonatal” caracterizado por temblores, irritabilidad, hipertonía y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta seis semanas.

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.

En el ser humano, la exposición fetal a las benzodiazepinas no parece asociarse con malformaciones congénitas, aunque el tratamiento materno pueden tener efectos adversos sobre el neonato como el “síndrome del lactante decaído” y el “síndrome de abstinencia neonatal” (ver diazepam).

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente, la administración durante el 1º trimestre del embarazo debe ser evitada.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:655-6. • Cates C. Pooled results are sensitive to zero transformation used. *BMJ* 1999;319:918-9. • Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998;317:839-43. • Game E, Bergman U. Benzodiazepines use in pregnancy and major malformations or oral clefts. *BMJ* 1999;319:918. • Gillberg C. “Floppy infant syndrome” and maternal diazepam. *Lancet* 1977;2:244. • Khan KS, Wukes C, Gee H. Quality of primary studies must influence inferences made from meta-analyses. *BMJ* 1999;319:319. • Kanto J, Aaltonen L, Kangas L, et al. Placental transfer and breast milk levels of flunitrazepam. *Curr Ther Res* 1979;26:539-45. • Rementeria JL, Baht K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J Pediatr* 1977;90:123-6. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:182.

Fármaco	FLUOXETINA					
Grupo farmacológico	Antidepresivo, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco o sus metabolitos como la norfluoxetina, cruzan la placenta humana, aunque lo hacen en ratas después de su administración oral.

La administración a ratas durante la organogénesis a dosis 1,5 veces superiores la dosis máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) no demostró efectos teratogénos, pero la misma dosis expuesta más tardíamente se asoció con aumento de fetos muertos, disminución del peso fetal y aumento de la supervivencia neonatal durante la primera semana de vida. No se evidenciaron efectos neuotóxicos en los fetos sobrevivientes.

La administración a conejos a 3,6 veces la DMRHSC no determinó asociación con efectos teratogénos. Además se observó que la exposición del fármaco así como imipramina y nortriptilina, en la mitad de la gestación o cerca del término, induce al parto pretérmino, sin que lo autores pudieran explicar este hecho.

Otras investigaciones en ratas luego de la exposición a dosis 5 veces superiores la DMRHSC comparadas con un grupo control, halló aumento en la frecuencia de hematomas en la piel de los neonatos.

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.

Los informes sobre el uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el embarazo son muy limitados.

Un primer estudio prospectivo incluyó a 128 mujeres tratadas con una dosis media de 25,8 mg durante el 1º trimestre de la gestación, lo compararon con otros dos grupos de mujeres, uno con exposición a otros antidepresivos tricíclicos y otro a antidepresivos considerados no teratogénos. La incidencia de malformaciones mayores fue similar en todos los grupos (2, 0 y 2 respectivamente) y no superó la de la población general. Sin embargo, hubo una tendencia de una mayor incidencia de abortos en los grupos expuestos al fármaco o a tricíclicos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 109 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 2 (1,8%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 5 esperados. No hallaron malformaciones en diversas categorías agrupadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros, hipospadias, a nivel de la masa encefálica o los ojos. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Otro estudio prospectivo de casos y controles incluyó 228 gestaciones expuestas al fármaco y 254 no expuestas, resultando una tasa de abortos del 10% para los casos y del 8,5% para los controles, sin embargo, sólo el 13,6% (23 de 169) fueron expuestos en el 1º trimestre. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a malformaciones mayores cuando fueron expuestas en el 1º trimestre, 5,5% 9 de 164 vs 4,0% 9 de 226; $p=0,63$.

Estos autores examinaron luego a 250 niños de la misma población estudiada, 97 casos y 153 controles, hallando 15 (15,5%) de los expuestos y 10 (6,5%) de los no expuestos, presentaron algún tipo de malformaciones mayores, diferencias estadísticamente significativas. Por otra parte, informaron aumento de las complicaciones perinatales durante el 3º trimestre (después de la semana 24) en las mujeres tratadas, con aumento en la incidencia de nacimiento pretérmino (14% vs 4,1%), aumento de los ingresos en la unidad de cuidados obstétricos especiales, incluso después de excluir los nacimientos pretérmino (23% vs 6,3%), mala adaptación neonatal (31,5% en los expuestos después de la semana 24, 8,9% en los expuestos sólo durante el 1º trimestre, y 0% en el grupo testigo); peso medio al nacer menor en los neonatos expuestos, y mayor incidencia de nacido por debajo del 10º percentil del peso para la edad de la gestación (11,5% vs 3,3%).

Sin embargo, el diseño de este estudio fue criticado debido a diversos problemas metodológicos, como controles no pareados y edad materna superior en el grupo de casos, lo que podría explicar en parte los malos resultados perinatales.

Los fabricantes evaluaron el resultado de 796 emba-

razos en los que las madres fueron expuestas al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación y consideraron que era improbable asociarlo al aumento en la tasa de abortos o de malformaciones fetales.

El "European Network of the Teratology Information Services" (ENTIS) analizó el curso de 689 embarazos expuestos en el 1º trimestre a varias drogas antidepresivas, entre ellas 96 al fármaco. Resultando 2 niños con defectos congénitos, comunicación interventricular e hipospadias (ambos expuestos a múltiples fármacos); 60 niños sanos (6 prematuros), 3 niños normales con desórdenes neonatales (asfixia y bradicardia; hemorragia periventricular; regurgitación gastroesofágica y bradicardia), 1 recién nacido muerto, 15 interrupciones voluntarias del embarazo y 13 abortos espontáneos.

El "Swedish Medical Birth Registry" publicó los resultados de un estudio sobre el uso de antidepresivos en la gestación temprana. Un total de 281.728 niños fueron registrados, de los cuales, revela el informe, 531 habían manifestado haber estado expuestos durante el 1º trimestre a los ISRS, 15 a ISRS mas no ISRS y 423 a no ISRS. De 16 mujeres que utilizaron el fármaco, 15 consumieron sólo fluoxetina y 1 en combinación con clomipramina. No hallaron diferencias significativas en el riesgo relativo (RR) entre malformaciones congénitas y todos los antidepresivos (total 39; RR 1,13), sólo ISRS (total 21; RR 1,12 y no ISRS (total 18; RR 1,15). Tampoco informaron diferencias significativas en supervivencia neonatal ni bajo peso al nacer (<2500 gr). Sólo una ligera diferencia en el tiempo de gestación que fue menor cuando se compararon ante cualquier antidepresivo pero no para los ISRS.

Un recién nacido cuya madre fue tratada con 20 mg del fármaco durante la mayor parte del embarazo, presentó toxicidad sobre el sistema nervioso central y aumento de la frecuencia cardíaca. Los síntomas desaparecieron 96 horas después del parto.

Otro recién nacido de madre expuesta al fármaco hasta 30 mg día durante el 3º trimestre del embarazo presentó arritmias cardíacas.

Varios informes describieron la presencia de sínto-

mas como temblores nerviosos, irritabilidad y tono muscular alterado en recién nacidos expuestos a los ISRS prenatalmente. No obstante no está claro si se debe a un síndrome de abstinencia o podría tratarse de un síndrome serotoninérgico.

Por otra parte, se analizaron en 55 gestantes los efectos del fármaco sobre el neurodesarrollo fetal, evaluando más adelante el coeficiente intelectual de los niños; no observaron diferencias en los niños expuestos en comparación con los expuestos a antidepresivos tricíclicos o no teratogénos.

Un estudio posterior indicó que la exposición a fluoxetina o a antidepresivos tricíclicos durante el embarazo no afectó negativamente la función cognitiva.

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.

La recomendación actual es evitar los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina durante el embarazo, incluyendo a la fluoxetina.

Sin embargo, hay que recordar que la depresión no tratada en mujeres implica riesgos substanciales perinatales que incluyen ideación suicida, riesgo incrementado de abortos, hipertensión, preeclampsia, bajo peso al nacer y principalmente de depresión posparto. Éstos representan riesgos de daños directos al feto o riesgos secundarios a las conductas patológicas de las madres a consecuencia del cuadro depresivo.

El Comité de Investigaciones de Tratamientos Psiquiátricos de la Asociación Americana de Psiquiatría identificó el tratamiento de la depresión en embarazadas como un área prioritaria en el manejo clínico. En base a esta recomendación, ha sido publicada una revisión del tema y los autores concluyeron que no hay evidencia que implique los antidepresivos como dañinos sobre los fetos y que las mujeres embarazadas deben ser tratadas, previa información de los riesgos y beneficios.

Bibliografía

- Abebe-Campino G, Offer D, et al. Cardiac arrhythmia in a newborn infant associated with fluoxetine use during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2002;36:533-4.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;660-70.
- Chambers CA, Johnson KA, Dick LM, et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996;335:1010-15.
- Cooper GL. The safety of fluoxetine--an update. *Br J Psychiatry* 1988;153(Suppl 3):77-86.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;133.
- Ericson A, Kallen B, Wiholm BE. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:503-8.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Goldstein DJ, Sundell KL, Corbin LA. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1997;336:872-3.
- Isbister GK, Dawson A, Whyte IM, et al. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome or actually serotonin syndrome? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F147-8.
- Jones KL, Johnson KA, Chambers CD. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1997;336:873.
- McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of ENTIS. *Reprod Toxicol* 1996;10:285-94.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1889-95.
- Nulman I, Rovet J, Stewart D, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997;336:258-262.
- Pasruszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, et al. Pregnancy outcomes following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac).

JAMA 1993;269:2246-8. • Pohland RC, Byrd TK, Hamilton M, Koons JR. Placental transfer and fetal distribution of fluoxetine in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 1989;98:198-205. • Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;134. • Robert E. Treatment depression in pregnancy. N Engl J Med 1996;335:1056-8. • Spencer MJ. Fluoxetine hydrochloride (Prozac) toxicity in a neonate. Pediatrics 1993;92:721-2. • Stanford MS, Patton JH. In utero exposure to fluoxetine HCl increases hematoma frequency at birth. Pharmacol Biochem Behav 1993;45:959-62. • Stiskal JA, Kulin N, Koren G, et al. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84:F134-5. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:414. • Vedernikov Y, Bolanos S, Bytautiene E, et al. Effect of fluoxetine on contractile activity of pregnant rat uterine rings. Am J Obstet Gynecol 2000;182:296-9.

Fármaco		FLUPENTIXOL, <i>decanoato de</i>			
Grupo farmacológico		Antidepresivo			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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, alcanzando niveles en sangre fetal del 25% de los observados simultáneamente en sangre materna; la concentración en líquido amniótico es similar a la observada en sangre fetal.

No se dispone de información sobre si la administración a animal de experimentación tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos.

Se reportó la exposición de 1 mg diariamente del

fármaco en el 2º y 3º trimestre de la gestación en una paciente con psicosis depresiva borderline, no se observó efectos fetales adversos.

Recomendaciones

La seguridad del uso fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles 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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;671-2. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;125. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kirk L, Jorgensen A. Concentrations of cis(z)-flupenthixol in maternal serum, amniotic fluid, umbilical cord serum, and milk. Psychopharmacology (Berlin) 1980;72:107-8. • Matheson I, Skjaeraasen J. Milk concentrations of flupenthixol, nortriptyline and zuclopenthixol and between-breast differences in two patients. Eur J Clin Pharmacol 1988;35:217-20.

Fármaco		FLURAZEPAM			
Grupo farmacológico		Hipnótico benzodiazepínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim X	2º trim X	3º trim X	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, aunque otras benzodiazepinas lo hacen, y por el bajo peso molecular cabría esperar que también lo haga.

El metabolito activo con una vida media muy pro-

longada (47-100 horas) se identificó en la sangre de un lactante cuya madre ingirió el fármaco en los días previos al nacimiento.

La administración a ratas y conejos, a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano (80 mg/kg y 20 mg/kg respectivamente), no tiene efectos teratogénos ni otros efectos fetales adversos.

La información sobre si la administración a la madre

tiene efectos teratogénos o efectos adversos fetales no teratogénicos es muy escasa.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 73 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 4 (5,5%) observaron malformaciones congénitas de 3 esperados; incluyendo (encontradas/esperadas) 2/1 malformaciones cardiovasculares, 1/0 labio leporino y 1/0 polidactilia. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratogénico es el diazepam. Aunque inicialmente se sugirió una posible asociación entre la exposición fetal y la existencia de labio leporino o malformaciones cardíacas, los datos actuales no apoyan esta suposición (ver diazepam).

Por otra parte, la exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo se asocia con el “síndrome del lactante decaído” caracterizado por hipotonía, letargia, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia; o bien con el “síndrome de abstinencia neonatal” caracterizado por temblores, irritabilidad, hipertensión y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta seis semanas.

Se informó de un recién nacido con depresión neo-

natal, hipotonía e inactividad durante los primeros 4 días de vida, en que la madre fue expuesta por insomnio a 30-40 mg/día del fármaco durante 10 días previos al nacimiento. Este efecto parece ser debido a la acción del metabolito activo cuya vida media de eliminación es de 47 a 100 horas y además fue identificado en la sangre del lactante.

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.

En el ser humano, la exposición fetal a las benzodiazepinas no parece asociarse con malformaciones congénitas, aunque el tratamiento materno puede tener efectos adversos sobre el neonato como el “síndrome del lactante decaído” y el “síndrome de abstinencia neonatal” (ver diazepam).

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente, la administración durante el 1º trimestre del embarazo debe ser evitada. Las benzodiazepinas que se utilizan como hipnóticos (estazolam, flurazepam, temazepam y triazolam) están contraindicadas durante la gestación.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;674-5.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;130.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gillberg C. “Floppy infant syndrome” and maternal diazepam. Lancet 1977;2:244.
- Product information. Dalmane. Roche Laboratories, 1993.
- Rementeria JL, Baht K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. J Pediatr 1977;90:123-6.
- Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:285.

Fármaco		FLUVOXAMINA			
Grupo farmacológico		Antidepresivo, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se 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 y conejos por vía oral a dosis 2 veces superiores a la máxima diaria recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMDRHSC) no demostró efectos teratogénicos, pero en la primeras aumentó la mortalidad

de la crías al nacimiento. Por otra parte, a 4 veces la DMDRHSC en el mismo animal de experimentación reportaron disminución del peso al nacimiento.

El “European Network of the Teratology Information Services” (ENTIS) analizó el curso de 689 embarazos expuestos en el 1º trimestre a varias drogas antidepresivas, entre ellas 67 al fármaco. Resultaron 2 niños con defectos congénitos, uno con riñón multiquístico izquierdo, megauréter derecho e insuficiencia renal; el otro con hidrocefalia, hernia

diafragmática derecha y agenesia del cuerpo calloso; en ambos casos expuestos a múltiples fármacos por periodos prolongados en el 1º trimestre; 47 niños sanos (2 prematuros), 2 niños normales con desórdenes neonatales (síndrome de abstinencia por un lado y asfisia por el otro), 2 nacidos muertos, 9 interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) y 6 abortos espontáneos.

Un estudio prospectivo multicéntrico controlado sobre los hijos de mujeres expuestas durante el 1º trimestre al fármaco (n=26), paroxetina (n=97) o sertralina (n=147) determinó que con las dosis recomendadas, no aumentó el riesgo de malformaciones congénitas mayores, RR 1,06 (IC 95% 0,43-2,62), abortos o mortinatos en comparación con las mujeres tratadas con antidepresivos no teratógenos.

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 prescripto durante el 1º 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, pero no todos ellos fueron examinados. El fármaco fue expuesto durante el 1º trimestre en 21 mujeres, resultando 1 embarazo ectópico, 2 IVE (uno de ellos con cariotipo 47,XXX), 9 niños normales de término, 1 prematuro (gemelar) y en tres perdieron el seguimiento.

Por otra parte, existe mala adaptación neonatal en infantes que expuestos "in útero" a varios antidepresivos durante el 3º trimestre, con posterior discontinuación abrupta de los fármacos. Las manifestaciones clínicas son taquicardia, temblor, hipotermia, vómitos, hipoglicemia, irritabilidad, llanto fácil, tono incrementado, dificultad para conciliar el sueño y

para alimentarse, convulsiones y dificultad respiratoria; estos síntomas son transitorios y autolimitantes. Pueden ocurrir hasta en 30% de los neonatos expuestos a ISRS durante el último trimestre del embarazo pero, también ocurren en 6 a 9% de los neonatos no expuestos.

Estudios actuales proveen la primera evidencia sistemática de que los embarazos de mujeres que recibieron ISRS durante el embarazo resultan en recién nacidos saludables y de peso normal, con un rango amplio de resultados neuroconductuales. Los efectos en la actividad motora pueden tener relación con los efectos de la exposición a ISRS en la edad gestacional.

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.

La recomendación actual es evitar los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina durante el embarazo, incluyendo a la fluoxetina.

Sin embargo, hay que recordar que la depresión no tratada en mujeres implica riesgos substanciales perinatales que incluyen ideación suicida, riesgo incrementado de abortos, hipertensión, preeclampsia y bajo peso al nacer y, principalmente, un riesgo incrementado de depresión posparto. Estos representan riesgos de daños directos al feto o riesgos secundarios a las conductas patológicas de las madres a consecuencia del cuadro depresivo.

El Comité de Investigaciones de Tratamientos Psiquiátricos de la Asociación Americana de Psiquiatría identificó el tratamiento de la depresión en embarazadas como un área prioritaria en el manejo clínico. En base a esta recomendación, ha sido publicada una revisión del tema y los autores concluyeron que no hay evidencia que implique los antidepresivos como dañinos sobre los fetos y que las mujeres embarazadas deben ser tratadas previa información de los riesgos y beneficios.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;678-82.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;133.
- Goldstein BJ, Goodnick PJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders-III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. *J Psychopharmacol* 1998;12(suppl 3-B):S55-S87.
- Koren G, Matsui D, Einarson A, et al. Is maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy harmful to neonates? *CMAJ* 2005;172:1457-9.
- Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998;279:609-10.
- McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of ENTIS. *Reprod Toxicol* 1996;10:285-94.
- Nulman I, Rovet J, Stewart D, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl Med*. 1997; 336:258-262.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:414.
- 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.
- Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, et al. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 1999;282:1264-9.
- Wisner KL, Zarin D, Holmboe E, et al. Risk-Benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000;157:1933-40.

Fármaco	HALAZEPAM					
Grupo farmacológico	Ansiolítico benzodiazepínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim D	2º trim D	3º trim D	

(*) 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 otras benzodiazepinas lo hacen.

No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o bien otros efectos fetales adversos.

La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratogénico es el diazepam. Aunque inicialmente se sugirió una posible asociación entre la exposición fetal al diazepam y la existencia de labio y/o paladar hendido, y malformaciones cardíacas, los datos actuales no apoyan esta suposición (ver diazepam).

La exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo se asocia con el "síndrome del lactante decaído" caracterizado por hipotonía, letargia, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia o bien con el "síndrome de abstinencia neonatal" caracterizado por temblores, irritabilidad, hipertonia y succión vi-

gorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta seis semanas.

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.

En el ser humano, la exposición fetal a las benzodiazepinas no parece asociarse con malformaciones congénitas, aunque el tratamiento materno puede tener efectos adversos sobre el neonato como el "síndrome del lactante decaído" y el "síndrome de abstinencia neonatal" (ver diazepam).

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente, la administración durante el 1º trimestre del embarazo debe ser evitada. Las benzodiazepinas que se utilizan como hipnóticos (estazolam, flurazepam, temazepam y triazolam) están contraindicadas durante la gestación.

Bibliografía

- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gillberg C. "Floppy infant syndrome" and maternal diazepam. Lancet 1977;2:244.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;143.
- Rementería JL, Baht K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. J Pediatr 1977;90:123-6.

Fármaco	HALOPERIDOL					
Grupo farmacológico	Antipsicótico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B1	2º trim B1	3º trim 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 a ratones, ratas, conejos y perros a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénos.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos teratogénos sobre el feto; no existen es-

tudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 56 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 3 (5,4%) tuvieron malformaciones mayores al nacer de 2 esperados, de los cuales 2 fueron malformaciones cardiovasculares de 0,6 esperadas. No se observaron otras malformaciones clasificadas en 5 categorías como labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los

datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Se describieron dos casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre que informaron defectos por reducción de las extremidades; en uno de ellos a dosis altas (15 mg/día) presentó múltiples malformaciones tanto en los miembros superiores como en los inferiores además defectos en la válvula aórtica, falleció posteriormente. El otro caso presentó focomelia; pero para ambos la relación causa-efecto es difícil de establecer, además que varios autores no pudieron demostrar hallazgos similares.

En una serie de 98 de 100 gestantes (2 pérdidas de seguimiento) con hiperémesis gravídica tratadas durante el 1º trimestre del embarazo, no se observó efectos sobre el peso al nacer, duración de la gestación o la incidencia de malformaciones congénitas.

El fármaco se utilizó en el tratamiento de corea gravídica y de la psicosis. Además administrado a la madre durante el parto no causó depresión neonatal, ni otros efectos adversos.

Por otra parte, los estudios realizados fracasaron en demostrar que los fármacos antipsicóticos tienen riesgo teratógeno significativo, con la posible excepción de la clorpromazina.

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.

En condiciones ideales los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación, o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos autores han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato.

En las pacientes con esquizofrenia grave la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Bibliografía

- Ayd FJ Jr. Haloperidol: fifteen years of clinical experience. Dis Nerv Syst 1972;33:459-69.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;751-2.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;125.
- Donaldson JO. Control of chorea gravidarum with haloperidol. Obstet Gynecol 1982;59:381-2.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Kerns LL. Treatment of mental disorders in pregnancy. A review of psychotropic drug risks and benefits. J Clin Psychopharmacol 1989;9:78-87.
- Kopelman AE, McCullar FW, Heggeness L. Limb malformations following maternal use of haloperidol. JAMA 1975;231:62-4.
- Kuller JA, Katz VL, McMahon MJ, et al. Pharmacologic treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects. Obstet Gynecol 1996;87:784-94.
- Loke KH, Salleh R. Electroconvulsive therapy for the acutely psychotic pregnant patient: a review of 3 cases. Med J Malaysia 1983;38:131-3.
- Nurnberg HG. Treatment of mania in the last six months of pregnancy. Hosp Commun Psychiatry 1980;31:122-6.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;144.
- Tuchmann-Duplessis H, Mercier-Parol L. Influence of neuroleptics on prenatal development in mammals. In: Malformations, Tumors and Mental Defects, Pathogenetic Correlations. H Tuchmann-Duplessis, G Fanconi and GR Burgio, eds. Milan: Carlo Erba Foundation, 1971.
- Van Waes A, Van de Velde E. Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidarum. J Clin Pharmacol 1969;9:224-7.

Fármaco	IMIPRAMINA					
Grupo farmacológico	Antidepresivo tricíclico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacoci-

nética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

La administración a conejos se puede asociar con

defectos congénitos, aunque otras observaciones en ratas, ratones y monos no demostró tal situación.

Se informó de casos aislados de exposición al fármaco y malformaciones congénitas fetales como deformidad de las extremidades, amelia, pero diversos autores no confirmaron la asociación.

Un informe sobre 161 recién nacidos expuestos durante el 1º trimestre de la gestación no reportó relación entre este hecho y los defectos por reducción de las extremidades fetales.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 75 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 6 (8,0%) se observó defectos congénitos de 3 esperados, incluyendo (encontradas/esperadas) 3/0,8 malformaciones cardiovasculares, 1/0,2 espina bífida y 1/0,2 hipospadias. No se hallaron anomalías en otras 3 categorías como labio leporino, polidactilia o defectos de reducción de miembros. Sólo para los primeros podría haber una asociación, pero otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

El "European Network of the Teratology Information Services" analizó el curso de 689 embarazos expuestos en el 1º trimestre a varias drogas antidepresivas, entre ellas 30 (1 par de gemelos) al fármaco. Resultaron 2 niños con defectos congénitos, ambos expuestos en el 1º trimestre y por periodos prolongados; 6 dedos en la mano derecha y onfalocelo. Además 25 niños sanos, 1 interrupción voluntaria del embarazo y 3 abortos espontáneos.

Se informó de la aparición de un síndrome de abstinencia neonatal durante la primera semana de vida consistente en aparición de cólicos, cianosis, taquipnea e irritabilidad en los nacidos de madres que siguieron tratamiento con el fármaco durante la gestación.

Así mismo, un recién nacido presentó retención urinaria. Su madre estaba siendo tratada con nortriptilina (químicamente relacionado a la imipramina).

Un estudio que evaluó el neurodesarrollo en niños de 80 madres que fueron expuestas a antidepresivos tricíclicos durante el embarazo, no apreció diferencias adversas en cuanto al desarrollo en quienes fueron expuestos a los tricíclicos durante el 1º trimestre en comparación con los que estuvieron expuestos a la fluoxetina.

Otro estudio más reciente evaluó niños durante 15 a 71 meses, cuyas madres fueron distribuidas en dos grupos, 46 expuestas en el 1º trimestre a antidepresivos tricíclicos - 12 al fármaco y 40 a la fluoxetina y en el otro 36 no expuestas; no hallaron diferencias significativas en la cognición, el lenguaje, coeficiente intelectual, conducta y temperamento.

Los efectos adversos sobre la madre de los antidepresivos tricíclicos, incluyen acciones anticolinérgicas (sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento), cardiovasculares (hipotensión ortostática, aumento leve de la frecuencia cardíaca), sexuales y aumento de peso. Los efectos más frecuentes (25-40%) son aumento de la actividad y nerviosismo.

La sobredosis puede ocurrir en pacientes deprimidas con riesgo de suicidio (arritmia cardíaca, hipotensión grave, convulsiones, depresión del SNC y muerte).

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.

La experiencia clínica con el uso de la imipramina durante el embarazo es muy limitada. La seguridad del fármaco no ha sido demostrada. Sólo se debe utilizar cuando los beneficios potenciales del tratamiento para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Ninguno de los fármacos utilizados para tratar la ansiedad y la depresión durante el embarazo se ha estudiado de forma adecuada para conocer el riesgo real de teratogénesis. Casi todos los datos proceden de estudios en el animal de experimentación, informes de casos y análisis retrospectivos.

Su uso se debe limitar a las pacientes con depresión intensa, donde los antidepresivos tricíclicos son los de elección durante el embarazo por lo que numerosos autores recomiendan, que cuando es necesario utilizar un antidepresivo, éste sea tricíclico con menos efectos secundarios colinérgicos y la posibilidad de controlar las cifras séricas.

Sin embargo, de todos, la amitriptilina es el que tiene un perfil mayor de seguridad en cuanto a los efectos sobre el feto, pero no se dispone de cuantificaciones séricas para ajustar la dosis, como ocurre con nortriptilina y desipramina.

La mayoría de las recomendaciones aconsejan suspender el tratamiento con estos fármacos antes de la concepción o tan pronto como se diagnostique el embarazo. Siempre que se interrumpe un tratamiento antidepresivo existe riesgo de recaída, con reaparición de los síntomas. La familia debe ser instruida para informar sobre cualquier cambio en el comportamiento para prevenir el suicidio. En la mayor parte de los casos, en la consulta preconcepcional, salvo que haya un alto riesgo de recaída, suicidio o ambos se deben evitar los fármacos durante el embarazo o al menos hasta el final de la organogénesis (semana 14 de gestación).

La depresión es la alteración psiquiátrica más frecuente durante el embarazo (6-9%). La frecuencia es algo mayor durante el primer trimestre. El ries-

go de suicidio no se modifica durante el embarazo. Como regla general, si no existe tendencia al suicidio (debido a antecedentes de pensamientos negativos o intentos de suicidio) se recomienda suspender los antidepresivos.

Los factores de riesgo de suicidio son el intento de suicidio previo, depresión vinculada con delirio o psicosis, mujeres con desesperanza y un sentido de exclusión de todas las otras opciones, excepto la muerte, mujeres que han planificado y/o realizado acciones para lograr el suicidio y depresión asociada con abuso de sustancias.

Si se determina que el suicidio es una amenaza inmediata, está indicado el ingreso en un servicio psiquiátrico para vigilancia durante las 24 horas del día.

Cuando se toma la decisión sobre iniciar o no el tratamiento con antidepresivos se deben valorar los riesgos frente a los beneficios. Es necesario recordar que en última instancia la supervivencia del feto está unida a la supervivencia de la madre. Si el psiquiatra recomienda un antidepresivo para disminuir las posibilidades de suicidio, se debe utilizar el medicamento con independencia de la gestación.

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;811-2. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;132. • Diket AL, Nolan TE. Ansiedad y depresión. Diagnóstico y tratamiento durante el embarazo. Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales (ed esp) 1997;3:483-503. • Eggermont E. Withdrawal symptoms in neonate associated with maternal imipramine therapy. Lancet 1973;2:680. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • McBride WG. Limb deformities associated with iminodibenzyl hydrochloride. Med J Aust 1972;1:492. • McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of ENTIS. Reprod Toxicol 1996;10:285-94. • Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. Am J Psychiatry 2002;159:1889-95. • Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. N Engl J Med 1997;336:258-62. • Pharmacologic agents and ECT during pregnancy and the puerperium. In: Coehn T, ed: Psychiatric Consultation and Childbirth Setting. New York, Plenum, 1988;165. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;150. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1989;345-6. • Shearer WT, Schreiner RL, Marshali RE. Urinary retention in a neonate secondary to maternal ingestion of nortriptyline. J Pediatr 1972;81:570-2.

Fármaco	LEVOMEPROMAZINA					
Grupo farmacológico	Antipsicótico fenotiazínico					
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

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero otras fenotiazinas lo hacen.

La administración al animal de experimentación no evidenció efectos teratogénicos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Sin embargo, para otras fenotiazinas los resultados de diferentes estudios epidemiológicos prospectivos son contradictorios en lo que se refiere al riesgo de malformaciones.

Los antipsicóticos convencionales han estado en el mercado por más de 40 años, sin evidencia clara que su utilización en el embarazo pueda incrementar las tasas de malformaciones.

No se informó de estudios que evalúen la repercusión sobre el cerebro fetal de los tratamientos neurolépticos prescritos a lo largo del embarazo.

En algunos de los nacidos de las madres que recibieron este grupo de fármacos cerca del término de la gestación se observó la aparición de un síndrome extrapiramidal, caracterizado por temblores, hipertonía con espasticidad e hiperactividad de los reflejos tendinosos profundos, que puede persistir durante meses después del nacimiento. También se observó hipotonía e íleo paralítico.

Otras observaciones sugieren que las fenotiazinas pueden disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario y afectar a la oxigenación fetal, si causan hipotensión postural en la madre. También se informó que la exposición puede aumentar el riesgo de ictericia neonatal.

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.

En condiciones ideales los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Pero, el especialista debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabili-

dad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato.

En las pacientes con esquizofrenia grave la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;124. • Littrel KH, Johnson CG, et al. Antipsychotics during pregnancy (letter). Am J Psychiatry 2000; 157:1342. • O'Connor M, Johnson GH, James DL. Intrauterine effects of phenothiazines. Med J Aust 1981;1:416-7. • Slone D, Siskind V, Heinonen OP, et al. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight and intelligence quotient score. Am J Obstet Gynecol 1977; 128:486-8.

Fármaco	LITIO					
Grupo farmacológico	Antipsicótico					
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

El fármaco cruza la placenta humana alcanzando niveles similares en sangre fetal y materna, con niveles en líquido amniótico superiores a los hallados en el cordón umbilical.

Los niveles terapéuticos son de 0,6 a 1,4 mEq/L; cuando son superiores a 2 mEq/L existe una incidencia significativa de efectos adversos.

Por otra parte, el aclaramiento renal no es constante durante el embarazo, en la segunda mitad de la gestación se eleva gradualmente de 30% a 50%, pero desciende brusca y significativamente poco después del parto a los niveles normales; esto lleva a que las dosis superiores que pueden ser necesarias durante el embarazo para compensar el aumento del aclaramiento, pueden producir efectos tóxicos.

La administración a ratas, ratones, conejos y monos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénos salvo en el primero de ellos.

En conjunto se afirma que aproximadamente el 11% de los nacidos expuestos al litio durante el 1º tri-

mestre tienen malformaciones congénitas mayores (alrededor de 6 veces más de lo esperado). El 77% son malformaciones cardiovasculares y el 33% de estas anomalía de Ebstein (150 veces la incidencia esperada), cuadro poco frecuente (1:20.000) en el que la válvula tricúspide tiene una localización muy baja en el ventrículo derecho. Otro informe indica una tasa de aparición del 8% a partir de la observación de 225 hijos de madres expuestas a sales de litio durante el embarazo.

Además, un informe señala similares hallazgos luego de evaluar a 59 niños nacidos de madres expuestas al fármaco.

Sin embargo un estudio prospectivo posterior, recogió información de 148 mujeres expuestas al fármaco durante el 1º trimestre del embarazo (dosis media diaria 927 mg) y sobre igual cantidad de controles. El número de nacidos vivos fue del 76% y 83% respectivamente. No se observaron diferencias entre ambos grupos en la incidencia de abortos espontáneos (9% vs 8%), interrupciones voluntarias del embarazo - IVE (10% vs 6%) y embarazo ectópico (1 caso vs 0 casos). El peso al nacer de los nacidos expuestos fue mayor que el de los controles

(3475 gr vs 3383 gr, $p = 0,02$). 3 nacidos expuestos presentaron malformaciones congénitas, 2 con defectos del tubo neural (hidrocefalia y meningocele; espina bífida) y 1 caso de meromelia; además 3 malformaciones fueron descritas en el grupo control, 1 comunicación interventricular, 1 luxación congénita de cadera y 1 parálisis cerebral y tortícolis. Adicionalmente 1 de las IVE en el grupo expuesto se realizó por anomalía de Ebstein. Los investigadores concluyeron afirmando que el litio no es un teratógeno humano potente y que debido a su eficacia en el tratamiento de la psicosis la mujer puede continuar con el fármaco durante el embarazo siempre que se realicen pruebas de detección cardíaca fetal.

Otro estudio más tarde concluyó que el riesgo teratogénico era débil pero que sería prudente que las mujeres con deseo de gestación interrumpieran el tratamiento con el fármaco, de ser posible al menos durante el periodo de embriogénesis.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 62 fueron expuestos durante el 1º trimestre, en 2 (3,2%) reportaron malformaciones congénitas mayores de 3 esperadas, incluyendo un caso de polidactilia de 0,2 esperados. No se reportaron otras malformaciones divididas en otras 5 categorías como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Por otra parte, existen muy pocas pruebas que el tratamiento con litio durante el embarazo incrementa el riesgo de macrosomía fetal, parto prematuro y mortalidad perinatal. Reportes aislados comunicaron la aparición de polihidramnios durante

la exposición al fármaco durante el último trimestre de la gestación.

La toxicidad en el nacido incluyó cianosis, hipotonía, bradicardia, depresión tiroidea, anomalías ECG y diabetes insípida. La mayoría de estos problemas son limitados en el tiempo y suelen resolverse en el plazo de 1-2 semanas, correspondiendo con la existencia del tiempo de eliminación prolongado en el neonato y una vida media de 69 a 96 horas, mientras que en el adulto es de 10-20 horas.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto así como antes de interrumpir el uso del fármaco es necesario consulta con un psiquiatra. Se aconseja realizar una ecocardiografía fetal.

Por otra parte, se considera conveniente suspender el tratamiento con el fármaco durante los últimos días de la gestación para reducir el riesgo de toxicidad materna debido a su acumulación, pero debe reinstaurarse pocos días después del parto a dosis reducidas dado el riesgo incrementado de recaída maniaca y depresiva post-parto.

Bibliografía

- Ang MS, Thorp JA, Parisi VM. Maternal lithium therapy and polyhydramnios. *Obstet Gynecol* 1990;76:517-9.
- Arnon RG, Marin-Garcia J, Peeden JN. Tricuspid valve regurgitation and lithium carbonate toxicity in a newborn infant. *Am J Dis Child* 1981;135:941-3.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;929-34.
- Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994;271:146-50.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;127.
- Elia J, Katz IR, Simpson GM. Teratogenicity of psychotherapeutic medications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:531-86.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Freidman JM, Polifka JE. The effects of drugs on the fetus and nursing infant. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. 1996;606.
- Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992;339:530-3.
- Krause S, Ebbesen F, Lange AP. Polyhydramnios with maternal lithium treatment. *Obstet Gynecol* 1990;75:504-6.
- Mizrahi EM, Hobbs JF, Goldsmith DI. Nephrogenic diabetes insipidus in transplacental lithium intoxication. *J Pediatr* 1979;94:493-5.
- Nora JJ, Nora AH, Toews WH. Lithium, Ebstein's anomaly, and other congenital heart defects. *Lancet* 1974;2:594-5.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;167.
- Schou M. Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: an update. *J Clin Psychiatry* 1990;51:410-3.
- Schou M, Amdisen A. Lithium and placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:541.
- Schou M, Amdisen A, Steenstrup OR. Lithium and pregnancy. I. Hazards to women given lithium during pregnancy and delivery. *Br Med J* 1973;2:137-8.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;423.
- Troyer WA, Pereira GR, Lannon RA, et al. Association of maternal lithium exposure and premature delivery. *J Perinatol* 1993;13:123-7.
- Weinstein MR. Lithium treatment of women during pregnancy and in the postdelivery period. In: Johnson FN, ed: *Handbook of lithium therapy*. Baltimore: University Park Press, 1980;421-9.
- Weinstein MR. The international register of lithium babies. *Drug Inf J* 1976;10:94-100.

Fármaco		LOFLAZEPATO			
Grupo farmacológico		Ansiolítico benzodiazepínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana, pero otras benzodiazepinas lo hacen rápidamente y se acumulan en el feto (ver diazepam).

No hay datos disponibles sobre la administración al animal de experimentación y una posible asociación con efectos teratogénicos.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos teratogénicos en el ser humano; no existen estudios adecuados. La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratogénico es el diazepam. Aunque inicialmente se sugirió una posible asociación entre la exposición fetal a dicho fármaco y la existencia de labio o malformaciones cardíacas, los datos actuales no apoyan esta suposición.

Un metaanálisis llevado a cabo con recién nacidos vivos cuyas madres fueron expuestas a benzodiazepinas durante el 1º trimestre del embarazo y los datos de 9 estudios de cohortes en mujeres no epilépticas no mostraron asociación aparente entre el empleo de benzodiazepinas y el mayor riesgo de malformaciones mayores, OR 9,90 (IC 95% 0,61-1,35) o labio leporino, OR 1,19 (IC 95% 0,34-4,15). Dos estudios de cohorte, incluyendo madres epilépticas, también fueron negativos.

Los datos agrupados de 9 estudios de casos y controles mostraron una asociación con malformaciones mayores, OR 3,01 (IC 95% 1,32-6,84) o labio leporino aislado, OR 1,79 (IC 95% 1,13-2,82). Sin embargo posteriores publicaciones cuestionaron tanto la metodología utilizada como la exclusión de varios estudios.

No hay estudios controlados específicos de loflazepato en el embarazo.

La exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo, y sobre todo cerca del término, se asoció

con el “síndrome del lactante decaído” caracterizado por hipotonía, letargia, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia; o bien con el “síndrome de abstinencia neonatal” caracterizado por temblores, irritabilidad, hipertonia y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta seis semanas.

La administración durante el parto para potenciar el efecto de los analgésicos narcóticos se asoció con alta incidencia de depresión respiratoria neonatal.

Un número reducido de niños que fueron expuestos a las benzodiazepinas en el embarazo demostró un desarrollo lento durante los primeros años, aunque a partir de los 4 años muchos de ellos se desarrollaron con normalidad; y en los que no ha sido así, no se probó una relación causa-efecto con la exposición a este grupo de fármacos.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

El “Committee on Safety of Medicine” (CSM) del Reino Unido recomienda que la mujeres en edad fértil tratadas con benzodiazepinas se pongan en contacto con su médico para considerar la interrupción del fármaco si pretenden quedarse embarazadas o sospechan que lo están.

Bibliografía

- Bergman U, Rosa FW, Baum C, et al. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet*. 1992;340:694-6.
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, Madrid 2003.
- Ceizel A. Lack of evidence of teratogenicity of benzodiazepine drugs in Hungary. *Reprod Toxicol*. 1987;1:183-8.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998;317:839-43.
- Einarson A, Selby P, Koren G. Abrupt discontinuation of psychotropic drugs due to fears of teratogenic risk and the impact of counseling. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26:44-8.
- Gillberg C. “Floppy infant syndrome” and maternal diazepam. *Lancet* 1977;2:244.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128-37.
- L’Abbe KA, Desky AS, O’Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987;107: 224-33.
- McElhatton PR.

Fármaco		LORAZEPAM			
Grupo farmacológico		Sedante benzodiazepínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. El fármaco y su metabolito glucurónico cruzan la placenta humana, alcanzan niveles en sangre fetal similares a los observados simultáneamente en la madre.

La administración a ratones, ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no causó aumento de malformaciones congénitas en la descendencia por encima de lo esperado. A dosis altas se observó aumento del número de reabsorciones embrionarias y pérdida de peso en conejos. 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 informó que la administración a la madre tenga efectos teratógenos en el ser humano; no existen estudios adecuados.

La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratógeno es el diazepam. Aunque inicialmente se sugirió una posible asociación entre la exposición fetal y la existencia de labio y/o paladar hendido, y malformaciones cardíacas, los datos actuales no apoyan esta suposición (ver diazepam).

La exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo se asocia con el “síndrome del lactante

decaído” caracterizado por hipotonía, letargia, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia, así como con el “síndrome de abstinencia neonatal” caracterizado por temblores, irritabilidad, hipertonia y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta seis semanas.

La administración durante el parto para potenciar el efecto de los analgésicos narcóticos se asoció con alta incidencia de depresión respiratoria neonatal.

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.

En el ser humano, la exposición fetal a las benzodiazepinas no parece asociarse con malformaciones congénitas, aunque el tratamiento materno puede tener efectos adversos sobre el neonato como el “síndrome del lactante decaído” y el “síndrome de abstinencia neonatal” (ver diazepam).

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente, la administración durante el 1º trimestre del embarazo debe ser evitada. Las benzodiazepinas que se utilizan como hipnóticos (estazolam, flurazepam, temazepam y triazolam) están contraindicadas durante la gestación.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;942-3.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;129.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gillberg C. “Floppy infant syndrome” and maternal diazepam. *Lancet* 1977;2:244.
- Kanto J, Aaltonen L, et al. Transfer of lorazepam and its conjugase across the human placenta. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1980;47:130-4.
- McAuley DM, O'Neill MP, et al. Lorazepam premedication for labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:149-54.
- Rementeria JL, Baht K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J Pediatr* 1977;90:123-6.
- Rabassedá i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;170.

Fármaco	MAPROTILINA					
Grupo farmacológico	Antidepresivo tetracíclico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	B	C	C	C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas, ratones y conejos a dosis 9 veces superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratogénos; no existen estudios adecuados y la experiencia clínica con el uso durante el embarazo es muy limitada.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 13 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 2 (15,4%) recién nacidos presentaron malformaciones congénitas mayores de 0,6 esperados; uno de los cuales labio leporino de ninguno esperado. No se observaron anomalías en otras 5 categorías clasificadas en malformaciones cardiovasculares, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;962-3.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;132.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of ENTIS. Reprod Toxicol 1996;10:285-94.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. Am J Psychiatry 2002;159:1889-95.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;174.
- Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989;384.

Fármaco	MEFOBARBITAL					
Sinónimos	Metilfenobarbital					
Grupo farmacológico	Anticonvulsivante barbitúrico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
D	D	D	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; el fármaco se metabo-

El "European Network of the Teratology Information Services" (ENTIS) analizó el curso de 689 embarazos expuestos en el 1º trimestre a varias drogas antidepresivas, entre ellas 107 al fármaco. Resultando 2 niños con defectos congénitos, facie dismórfica, hipoplasia nasal, pulmones inmaduros y pie bot bilateral (ambos expuestos a múltiples fármacos); 72 niños sanos (7 prematuros), 3 niños normales con desórdenes neonatales (2 con hipotonía y 1 relacionado a diabetes), 2 nacido muerto, 17 interrupciones voluntarias del embarazo y 11 abortos espontáneos.

Un estudio indicó que la exposición a antidepresivos tricíclicos o a fluoxetina durante el embarazo no afectó negativamente la función cognitiva.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida. La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

liza en el hígado a fenobarbital.

Los niveles plasmáticos requeridos para los efectos terapéuticos no fueron establecidos.

Los barbitúricos cruzan con rapidez la placenta humana, alcanzando niveles en sangre fetal próximos a los observados en la madre en muy poco minutos tras su administración parenteral. Cuando se administran por vía oral, se distribuyen por los tejidos fetales alcanzando concentraciones algo inferiores a las maternas.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o bien otros efectos adversos.

No se informó que la administración a la madre se asocie con malformaciones fetales; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 8 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre, sin que se pudiese establecer ninguna relación entre el fármaco y las malformaciones al nacer.

El tratamiento materno con barbitúricos durante la gestación se puede asociar con aumento de la incidencia de malformaciones congénitas menores.

Por otra parte, los barbitúricos pueden causar hemorragia postparto y enfermedad hemorrágica del recién nacido, similar a la causada por el déficit de vitamina K (déficit de los factores II, VII, IX y X) y reversible con su administración.

Los neonatos cuyas madres fueron tratadas con barbitúricos durante el último trimestre de la gestación pueden presentar un síndrome de abstinencia neonatal desde 1 a 14 días después del nacimiento, caracterizado por hiperactividad, inquietud, alteraciones del sueño, temblor o hiperreflexia (ver fenobarbital).

De igual manera, los neonatos de las madres que recibieron barbitúricos durante el parto deben ser

vigilados después del nacimiento para identificar signos de depresión respiratoria neonatal.

Los nacidos pretérmino son particularmente susceptibles a los efectos depresores de los barbitúricos y estos fármacos se deben utilizar con precaución cuando se sospecha que puede ocurrir el nacimiento antes del término de la gestación.

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 (ver fenobarbital).

Como los barbitúricos pueden causar hemorragia postparto y enfermedad hemorrágica del recién nacido, similar a la causada por el déficit de vitamina K, reversible con su administración; se ha recomendado que la vitamina K se administre durante un mes antes y durante el parto en la mujer embarazada tratada con barbitúricos. El neonato debe también recibir vitamina K inmediatamente después del nacimiento.

Los neonatos cuyas madres han sido tratadas con barbitúricos durante el último trimestre de la gestación pueden presentar un síndrome de abstinencia neonatal desde 1 a 14 días después del nacimiento.

Los neonatos de las madres que han recibido barbitúricos durante el parto deben ser vigilados después del nacimiento para identificar signos de depresión respiratoria neonatal.

Los recién nacidos pretérmino son particularmente susceptibles a los efectos depresores de los barbitúricos y estos fármacos se deben utilizar con precaución cuando se sospecha que puede ocurrir el nacimiento antes del término de la gestación.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Barbiturates. Section 28:24.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1395. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1002-3. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, eds. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group. 1977:336-9.

Fármaco		MELATONINA			
Grupo farmacológico		Hipnótico no benzodiazepínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

Por otra parte, la administración a ratas para evaluar la influencia de la función de la glándula pineal y del fármaco durante el embarazo sobre la maduración sexual de las crías hembras fue analizado en un

estudio que involucró a tres grupos diferentes, uno expuesto a 250 µg /100 gr/peso/día de melatonina, otro grupo pinealectomizadas (pin-x) y finalmente un grupo control. La melatonina se inyectó por vía subcutánea 2 hs antes de apagar las luces. Todos los grupos fueron enclaustrados y expuestos a 12 hs de luz y 12 hs de sombra. Las crías hembras se observaron hasta el inicio de la pubertad y se colectó muestras de sangre 5,5 hs luego de apagar las luces, bajo una luz roja para determinaciones de melatonina y LH por el método de RIA. Se registraron tanto pesos corporales como del ovario, glándula pineal y pituitaria. Las crías de ratas tratadas con el fármaco mostraron apertura vaginal tardía en relación a los otros dos grupos ($P < 0,05$ vs control y $P < 0,01$ vs crías pin-x), además estuvo acompañado de baja concentración de LH ($0,42 \pm 0,05$ ng LH/ml), mostrando diferencias estadísticamente significativas con los niveles del grupo control [$1,00 \pm 0,22$ ng LH/ml ($P < 0,05$)] y con el grupo pin-x [$1,16 \pm 0,22$ ng LH/ml ($P < 0,05$)].

El porcentaje de ratas en proestro fue más alto en las crías de ratas pin-x (78,6%; $P < 0,01$) comparada a las crías del grupo control (30%) y crías de las ratas tratadas con el fármaco (11,8%). La concen-

tración de melatonina, 5,5 hs luego de la oscuridad, no fue significativamente diferente entre ambos grupos. No se observaron diferencias en el peso corporal, ovario y glándula pineal de las crías estudiadas. El peso de la pituitaria fue significativamente menor ($P < 0,05$) en las crías de ratas pin-x, en comparación a los otros dos grupos.

En base a estos hallazgos, se recomendó evitar los suplementos de melatonina en mujeres embarazadas, en base a posibles efectos hormonales como alteración de la función ovario - pituitaria, potencial inhibición de la ovulación y potencial inhibición de las contracciones uterinas.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos reproductivos 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

- Colmenero MD, Díaz B, Miguel JL, et al. Melatonin administration during pregnancy retards sexual maturation of female offspring in the rat. J Pineal Res 1991;11:23-7.
- Lamberg, L. Melatonin potentially useful but safety, efficacy remain uncertain. JAMA 10-2-1996;276:1011-4.

Fármaco		MEPROBAMATO					
Grupo farmacológico		Ansiolítico					
FDA			CERP (*)				
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim		
D	D	D	D	D	D		

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana, alcanzando en sangre fetal concentraciones similares a las maternas.

Se informó que la administración a la mujer durante el 1º trimestre de la gestación se asocia con mayor riesgo de malformaciones congénitas en el nacido, 1,9-12,1%.

Un informe sobre 395 mujeres tratadas durante la gestación describió la aparición de 8 casos de malformaciones congénitas, 5 malformaciones cardiovasculares (2 con otras múltiples malformaciones), 1 trisomía 21, 1 sordera parcial y 1 malformación del codo.

Otro caso fue descrito en una gestante expuesta al fármaco durante el 1º trimestre junto al propoxifeno y el recién nacido presentó múltiples anomalías.

En tanto que de 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 356 nacidos existió exposición durante el 1º trimestre de la gestación, no se observó relación alguna entre este hecho y las malformaciones al nacer.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 75 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 3 (4,0%) se observaron malformaciones al nacer de 3 esperadas, incluyendo (encontradas/esperadas) 1/0 labio leporino y 2/0 polidactilia. No se reportaron malformaciones en otras categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, espina bífida, de-

fectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren asociación entre la exposición y las anomalías congénitas, salvo en el caso de hipospadias pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre

el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Meprobamate. Section 28:24.92. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1448. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1004-5. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;129. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977:336-7. • Milkovich L, van den Berg BJ. Effects of prenatal meprobamate and chlorthalidopoxide hydrochloride on human embryonic and fetal development. N Engl J Med 1974;291:1268-71. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;178. • Ringrose CAD. The hazard of neurotropic drugs in the fertile years. Can Med Assoc J 1972;106:1058. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:190.

Fármaco		MESORIDAZINA			
Grupo farmacológico		Antipsicótico fenotiazínico			
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, sin embargo otras fenotiazinas lo hacen.

No hay evidencias sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos sobre el feto en desarrollo.

No hay datos disponibles si la exposición del feto humano tiene efectos adversos, tanto teratógenos como no teratógenos; no existen estudios adecuados (ver clorpromazina).

Los informes sobre la influencia que en el desarrollo embrionario tiene la exposición a los fármacos antipsicóticos, especialmente a las fenotiazinas, son contradictorios. Aunque algunos sugirieron aumento de las malformaciones congénitas en los fetos expuestos a las fenotiazinas, los resultados son inconsistentes y la opinión más general es que estos fármacos son seguros para la madre y para el feto.

Otras observaciones sugieren que este grupo de fármacos pueden disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario y afectar a la oxigenación fetal, si causan hipotensión postural en la madre.

También se informó que la exposición durante el

embarazo puede aumentar el riesgo de ictericia neonatal, síntomas extrapiramidales, hiporreflexia o hiperreflexia en el recién nacido.

Recomendaciones

La seguridad 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.

Los agentes antipsicóticos más estudiados durante el embarazo son las fenotiazinas y el haloperidol. Las observaciones disponibles han fracasado en demostrar que los fármacos antipsicóticos tengan un riesgo teratógeno significativo, con la posible excepción de la clorpromazina.

En condiciones ideales los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional. También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer

para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Phenothiazines. Section 28:16.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1329. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1013-4. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kerns LL. Treatment of mental disorders in pregnancy. A review of psychotropic drug risks and benefits. J Clin Psychopharmacol 1989;9:78-87. • Kuller JA, Katz VL, McMahon MJ, et al. Pharmacologic treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects. Obstet Gynecol 1996;87:789-94. • Moya F, Thorndike V. Passage of drugs across the placenta. Am J Obstet Gynecol 1962;84:1778-98.

Fármaco		MIDAZOLAM			
Grupo farmacológico		Sedante benzodiazepínico			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

A los 15 minutos de la administración de 5 mg por vía intravenosa, los niveles del fármaco en sangre son más altos cuando la mujer se encuentra en trabajo de parto que durante el embarazo o que en la no gestante. Este hecho parece estar asociado con un área bajo la curva mayor (2 horas), un pequeño volumen de distribución y un menor aclaramiento en la gestante durante el parto.

Tanto el fármaco como su metabolito, el 1-hidroxi-metilmidazolam, cruzan la placenta ovina con una relación feto/materna del nivel del fármaco y de su metabolito, en sangre de 0,15. La distribución y vida media de eliminación son idénticas en la circulación materna y fetal.

Luego de la administración por vía oral o intramuscular, cruza la placenta humana, aunque al parecer más lentamente que otras benzodiazepinas (diazepam, oxazepam o lorazepam).

La administración a ratas y conejos a dosis 10 y 5 veces superiores a las recomendadas en el ser humano respectivamente, no tiene efectos teratogénos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratogénico es el diazepam. Aunque inicialmente se sugirió una posible asociación entre la exposición fetal al diazepam y la existencia de labio leporino y malformaciones cardíacas, los datos actuales no apoyan esta suposición (ver diazepam).

En un metaanálisis llevado a cabo con recién nacidos vivos cuyas madres fueron expuestas a benzodiazepinas durante el 1º trimestre del embarazo, los datos de 9 estudios de cohortes en mujeres no epilépticas no mostraron asociación aparente entre el empleo de benzodiazepinas y el mayor riesgo de malformaciones mayores, OR 9,90 (IC 95% 0,61-1,35) o labio leporino, OR 1,19 (IC 95% 0,34-4,15). Dos estudios de cohorte incluyendo madres epilépticas también fueron negativos.

Los datos agrupados de 9 estudios de casos y controles mostraron una asociación con malformaciones mayores, OR 3,01 (IC 95% 1,32-6,84) o labio leporino aislado, OR 1,79 (IC 95% 1,13-2,82). Sin embargo posteriores publicaciones cuestionaron tanto la metodología utilizada como la exclusión de varios estudios.

La exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo se asoció con el "síndrome del lactante decaído" caracterizado por hipotonía, letargia, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia y el "síndrome de abstinencia neonatal" con temblores, irritabilidad, hipertensión y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta seis semanas.

Los recién nacidos expuestos a dosis de 0,2 mg/kg del fármaco presentaron alta incidencia de depresión respiratoria, disminución del tono muscular y alteraciones en la regulación de la temperatura.

Un ensayo clínico randomizado y doble ciego estudió los efectos maternos y fetales del tiopental, propofol y midazolam en la inducción de la anestesia en

la cesárea. En los grupos de tiopental y midazolam, la tensión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca aumentaron después de la intubación endotraqueal y la incisión de la piel, mientras que en el grupo con propofol se observó una hipotensión significativa después de la inducción. El tiempo para inducir la anestesia fue más largo con el midazolam. Los neonatos en los grupos de midazolam y propofol tuvieron una puntuación de Apgar y neuroconductual menor que en el grupo con tiopental. Los autores concluyeron afirmando que el tiopental continúa siendo el fármaco de primera elección para inducir la anestesia en la cesárea.

Por otra parte, el tiempo más largo de inducción con el midazolam pone a la madre en riesgo de aspiración pulmonar.

Sin embargo, otros estudios indicaron que es una alternativa adecuada en la inducción y mantenimiento de la anestesia en la cesárea.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Midazolam. Section 28:24.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1423.
- Bach V, Carl P, Ravio O, et al. A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia. III. Placental transfer and elimination in neonates. *Anesth Analg* 1989;68:238-42.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1077-9.
- Cates C. Pooled results are sensitive to zero transformation used. *BMJ* 1999;319:918-9.
- Celleno D, Capogna G, Emanuelli M, et al. Which induction drug for cesarean section? A comparison of thiopental sodium, propofol, and midazolam. *J Clin Anesth* 1993;5:284-8.
- Crawford ME, Carl P, Bach V, et al. A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia. I. Mothers. *Anesth Analg* 1989;68:229-33.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:130.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. 1998; 317:839-843.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Game E, Bergman U. Benzodiazepines use in pregnancy and major malformations or oral clefts. *BMJ* 1999;319:918.
- Gillberg C. "Floppy infant syndrome" and maternal diazepam. *Lancet* 1977;2:244.
- Kanto J, Sjovali S, Erkkola R, et al. Placental transfer and maternal midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:786-91.
- Khan KS, Wukes C, Gee H. Quality of primary studies must influence inferences made from meta-analyses. *BMJ* 1999;319:319.
- McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994;8:461-75.
- Rementeria JL, Baht K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J Pediatr* 1977;90:123-6.
- Vree TB, Reekers-Ketting JJ, et al. Placental transfer of midazolam and its metabolite 1-hydroxymethylmidazolam in the pregnant ewe. *Anesth Analg* 1984;63:31-4.
- Wilson CM, Dundee JW, Moore J, et al. A comparison of the early pharmacokinetics of midazolam in pregnant and nonpregnant women. *Anaesthesia* 1987;42:1057-62.

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.

En el ser humano, la exposición fetal a las benzodiazepinas no parece asociarse con malformaciones congénitas, aunque el tratamiento materno puede tener efectos adversos sobre el neonato como el "síndrome del lactante decaído" y el "síndrome de abstinencia neonatal" (ver diazepam).

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente, la administración durante el 1º trimestre del embarazo debe ser evitada.

Las benzodiazepinas que se utilizan como hipnóticos (flurazepam, temazepam y triazolam) están contraindicadas durante la gestación.

Fármaco	MIRTAZAPINA					
Grupo farmacológico	Antidepresivo tetracíclico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, sin embargo por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas a dosis 20 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) y a conejos a

17 veces superiores la DMRHSC, no demostró efectos teratogénicos aunque observó aumento en las pérdidas postimplantación, menor sobrevida en la camada durante los 3 primeros días de lactancia y descenso del peso de las crías al nacer.

Hay poca información sobre la seguridad del fármaco, el cual tiene una estructura tetracíclica no relacionada con otros antidepresivos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos ni efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Recientemente, un estudio comparativo entre mirtazapina, otro antidepresivo y mujeres no expuestas a antidepresivos durante el embarazo, no halló diferencias entre los 3 grupos.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1090. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;134. • Djulus J, Koren G, Wilton L, et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a collaborative, prospective, comparative study of birth outcomes. Birth Defects Research 2005;73:395-6. • Koren G, Klein N. Bias against the null hypothesis, in reporting medical research: the role of newspapers. JAMA. 1991;266:1824-6. • Koren G. Maternal Fetal Toxicology: A Clinician's Guide, 3rd Edition. New York, NY. Marcel Dekker; 2001:789-96.

Fármaco	NEFAZODONA, <i>hidrocloruro de</i>				
Grupo farmacológico	Antidepresivo				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B1	2º trim B1	3º trim 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 a conejos y ratas a dosis 6 y 5 veces superiores a la recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal respectivamente, no tiene efectos teratogénicos. Este hecho debe ser considerado con precaución, ya que las observaciones en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se dispone de suficiente información sobre si la administración a la madre tiene efectos teratogénicos ni otros efectos fetales adversos.

Un estudio prospectivo controlado describió la evolución de 147 gestaciones expuestas en el 1º trimestre (52 durante toda la gestación) tanto al fármaco como a la trazodona y las comparó con dos grupos controles, el primero expuesto a otros antidepresivos y el segundo a agentes no teratogénicos. Los autores informaron que no hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados en cuanto a abortos espontáneos, interrup-

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios adecuados y bien controlados en humanos, 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.

ciones voluntarias del embarazo, nacidos muertos, malformaciones mayores, edad gestacional al nacer o bien peso al nacer. En el grupo de casos reportaron 2 (1,6%) malformaciones mayores, un defecto del tubo neural y una enfermedad de Hirschsprung.

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.

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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1129-30. • Diket AL, Nolan TE. Ansiedad y depresión. Diagnóstico y tratamiento durante el embarazo. Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales (ed esp) 1997;3:483-503. • Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S, et al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. Can J Psychiatry 2003;48:106-10. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	NORTRIPTILINA					
Grupo farmacológico	Antidepresivo tricíclico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un metabolito activo de la amitriptilina. No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana.

Dado el mayor volumen sanguíneo durante el embarazo, el volumen de distribución de los fármacos aumenta y disminuye la biodisponibilidad para el órgano diana; Por esta razón, algunos recomiendan controlar los niveles séricos de los antidepresivos tricíclicos (nortriptilina y desipramina).

Los antidepresivos tricíclicos administrados al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano tienen efectos teratogénos, causando encefalocele en el hámster y malformaciones esqueléticas en las ratas.

La administración a la mujer embarazada se puede asociar con malformaciones fetales como deformidad de las extremidades y en el neonato con retención urinaria.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 61 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 2 (3,3%) recién nacidos presentaron malformaciones mayores de 2 esperadas, ambas con malformaciones cardiovasculares de 0,5 esperadas.

El "European Network of the Teratology Information Services" analizó el curso de 689 embarazos expuestos en el 1º trimestre a varias drogas anti-depresivas (2/3 del total), entre ellas 4 al fármaco, resultaron 4 niños sanos (1 prematuro).

Otro estudio más reciente evaluó niños durante 15 a 71 meses, cuyas madres fueron distribuidas en dos grupos, 46 expuestas en el 1º trimestre a antidepresivos tricíclicos - 18 al fármaco y 40 a la fluoxetina; en el otro 36 no expuestas, no hallaron diferencias significativas en la cognición, el lenguaje, coeficiente intelectual, conducta y temperamento.

Los efectos adversos sobre la madre de los antidepresivos tricíclicos, incluyen acciones anticolinérgicas como sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento; cardiovasculares como hipotensión ortostática, aumento leve de la frecuencia cardíaca; sexuales o aumento de peso. Los más frecuentes (25-40%) son aumento de la actividad y nerviosis-

mo.

La sobredosis puede ocurrir en pacientes deprimidas con riesgo de suicidio como arritmia cardíaca, hipotensión grave, convulsiones, depresión del SNC y muerte.

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.

Como la experiencia clínica con su uso durante el embarazo es muy limitada y la seguridad del fármaco no ha sido demostrada, sólo se debe utilizar cuando los beneficios potenciales del tratamiento para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Ninguno de los fármacos utilizados para tratar la ansiedad y la depresión durante el embarazo se ha estudiado de forma adecuada para conocer el riesgo real de teratogénesis. Casi todos los datos proceden de estudios en el animal de experimentación, informes de casos y análisis retrospectivos.

Su uso se debe limitar a las pacientes con depresión intensa, donde los antidepresivos tricíclicos son los de elección durante el embarazo por lo que numerosos autores recomiendan, que cuando es necesario utilizar un antidepresivo, éste sea tricíclico con menos efectos secundarios colinérgicos y la posibilidad de controlar las cifras séricas.

Sin embargo, de todos, la amitriptilina es la que tiene un perfil mayor de seguridad en cuanto a los efectos sobre el feto, pero no se dispone de cuantificaciones séricas para ajustar la dosis, como ocurre con nortriptilina y desipramina.

La mayoría de las recomendaciones aconsejan suspender el tratamiento con estos fármacos antes de la concepción o tan pronto como se diagnostique el embarazo. Siempre que se interrumpe un tratamiento antidepresivo existe riesgo de recaída, con reaparición de los síntomas. La familia debe ser instruida de informar de cualquier cambio en el comportamiento para prevenir el suicidio. En la mayor parte de los casos, en la consulta preconcepcional, salvo que haya un alto riesgo de recaída, suicidio o ambos, se deben evitar los fármacos durante el em-

barazo o al menos hasta el final de la organogénesis (semana 14 de gestación).

La depresión es la alteración psiquiátrica más frecuente durante el embarazo (6-9%). La frecuencia es algo mayor durante el primer trimestre. El riesgo de suicidio no se modifica durante el embarazo. Como regla general, si no existe tendencia al suicidio (debido a antecedentes de pensamientos negativos o intentos de suicidio) se recomienda suspender los antidepresivos.

Los factores de riesgo de suicidio son el intento de suicidio previo, depresión vinculada con delirio o psicosis, mujeres con desesperanza y un sentido de exclusión de todas las otras opciones, excepto la muerte, mujeres que han planificado y/o realizado

acciones para lograr el suicidio, y depresión asociada con abuso de sustancias.

Si se determina que el suicidio es una amenaza inminente, está indicado el ingreso en un servicio psiquiátrico para vigilancia durante las 24 horas del día.

Cuando se toma la decisión sobre iniciar o no el tratamiento con antidepresivos se deben valorar los riesgos frente a los beneficios. Es necesario recordar que en última instancia la supervivencia del feto está unida a la supervivencia de la madre. Si el psiquiatra recomienda un antidepresivo para disminuir las posibilidades de suicidio, se debe utilizar el medicamento con independencia de la gestación.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Tricyclic Antidepressants. Section 28:16:04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1301.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1186-8.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;132.
- Diket AL, Nolan TE. Ansiedad y depresión. Diagnóstico y tratamiento durante el embarazo. Clin Obstet Ginecol. Temas Actuales (ed esp) 1997;3:483503.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of ENTIS. Reprod Toxicol 1996;10:285-94.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. Am J Psychiatry 2002;159:1889-95.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;216.
- Shearer WT, Schreiner RL, Marshali RE. Urinary retention in a neonate secondary to maternal ingestion of nortriptyline. J Pediatr 1972;81:570-2.
- Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:44-5.

Fármaco		OLANZAPINA			
Grupo farmacológico		Antipsicótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. En estudios "in vitro" mediante la perfusión de cotiledones simples se demostró que cruza la placenta, además por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas y conejos a dosis 9 y 30 veces superiores a las recomendadas en el ser humano no demostró efectos teratogénicos o bien otros efectos fetales adversos.

La información disponible no sugiere que la exposición durante el embarazo se asocie con efectos teratogénicos, aunque los datos son escasos.

La industria farmacéutica informó 37 gestaciones analizadas prospectivamente expuestas al fármaco; de ellas se produjeron 14 interrupciones voluntarias del embarazo, 3 abortos espontáneos

(en ambos casos ninguna por malformaciones congénitas), 1 muerte fetal intrauterina, 19 nacidos vivos sin anomalías aparentes (16 de término, 1 de pretérmino y 2 postérmino). Además incluyó 11 gestaciones evaluadas retrospectivamente, 2 malformaciones mayores (riñón displásico y trisomía 21), 1 muerte fetal por sobredosis materna y 1 caso de convulsiones y muerte súbita del lactante.

Un estudio retrospectivo informó que los recién nacidos de madres expuestas tienen una mayor tasa de bajo peso al nacer y una alta tasa de abortos espontáneos pero, debido al pequeño tamaño de la muestra, no alcanzaron un valor estadísticamente significativo.

Otros sugirieron aumento del riesgo de hiperglicemia en embarazadas que han tomado antipsicóticos atípicos durante el embarazo.

Por otra parte, las evidencias en la literatura sobre

los efectos a largo plazo en el desarrollo neurológico del niño con la exposición al fármaco, ya sea a través de la placenta o de la leche materna, se refieren solo a casos clínicos esporádicos.

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.

En condiciones ideales los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada

paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato.

En las pacientes con esquizofrenia grave la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Bibliografía

• American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Use of psychoactive medications during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics* 2000;105:880-7. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1197-1202. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;126. • Ernst LC, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 4):42-55. • Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:399-403. • Kirchheiner J, Berghofer A, Bolk-Weischedel D. Healthy outcome Ander olanzapine treatment in a pregnant woman. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:78-80. • Koren G, Klein N. Bias against the null hypothesis, in reporting medical research: the role of newspapers. *JAMA*. 1991; 266:1824-1826. • Lim ML. Olanzapine and pregnancy (letter). *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35:856-7. • Littrel KH, Johnson CG, et al. Antipsychotics during pregnancy (letter). *Am J Psychiatry* 2000;157:1342. • Malek-Ahmady P. Olanzapine and pregnancy (letter). *Ann Pharmacother* 2001;35:1294-5. • McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:444-9. • Mendhekar DN, War L, et al. Olanzapine and pregnancy. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:122-3. • Patton SW, Misri S, Corral MR, et al. Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk. *Can J Psychiatry* 2002;47:959-65. • Schenker S, Yang Y, Mattiuz E, et al. Olanzapine transfer by human placenta. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:691-7. • Sobel DE. Infant mortality and malformations in children of schizophrenic women. *Psychiatr Q* 1961; 35:60-4. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:195. • Yoshida K, Smith B, et al. Neuroleptic drugs in breastmilk: a study of pharmacokinetics and of possible adverse effects in breast-fed infants. *Psychol Med* 1998;28:89-91.

Fármaco		OXAZEPAM		
Grupo farmacológico		Ansiolítico benzodiazepínico		
		FDA		
		1º trim D	2º trim D	3º trim D
		CERP (*)		
		1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un metabolito activo del diazepam y no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana y durante el 2º trimestre del embarazo la relación feto (cordón)/madre es de 0,6 y en la gestación a término de 1,1.

No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o no teratogénos.

La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratogénico es el diazepam. Aunque inicialmente se sugirió una posible asociación entre la exposición fetal al diazepam y la existencia de labio y/o paladar hendido, y malformaciones cardíacas, los datos actuales no apoyan esta suposición (ver diazepam).

En un metaanálisis llevado a cabo con recién nacidos vivos cuyas madres fueron expuestas a benzodiazepinas durante el 1º trimestre del embarazo, los datos de 9 estudios de cohortes en mujeres no epilépticas no mostraron asociación aparente entre

el empleo de benzodiazepinas y el mayor riesgo de malformaciones mayores, OR 9,90 (IC 95% 0,61-1,35) o labio leporino, OR 1,19 (IC 95% 0,34-4,15). Dos estudios de cohorte incluyendo madres epilépticas también fueron negativos.

Los datos agrupados de 9 estudios de casos y controles mostraron una asociación con malformaciones mayores, OR 3,01 (IC 95% 1,32-6,84) o labio leporino aislado, OR 1,79 (IC 95% 1,13-2,82). Sin embargo, posteriores publicaciones cuestionaron tanto la metodología utilizada como la exclusión de varios estudios.

La exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo se asoció con el "síndrome del lactante decaído" caracterizado por hipotonía, letargia, dificultades para la succión, cianosis o hipotermia y por el "síndrome de abstinencia neonatal" con temblores, irritabilidad, hipertonia y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta 6 semanas después.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1220.
- Cates C. Pooled results are sensitive to zero transformation used. BMJ 1999;319:918-9.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;129.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ 1998;317:839-43.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Game E, Bergman U. Benzodiazepines use in pregnancy and major malformations or oral clefts. BMJ 1999;319:918.
- Gillberg C. "Floppy infant syndrome" and maternal diazepam. Lancet 1977;2:612-3.
- Kangas L, Erkkola R, et al. Transfer of free and conjugated oxazepam across the human placenta. Eur J Clin Pharmacol 1980;17:301-4.
- Khan KS, Wukes C, Gee H. Quality of primary studies must influence inferences made from meta-analyses. BMJ 1999;319:319.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;219.
- Rementería JL, Baht K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. J Pediatr 1977;90:123-6.

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.

En el ser humano, la exposición fetal a las benzodiazepinas no parece asociarse con malformaciones congénitas, aunque en el tratamiento materno puede tener efectos adversos sobre el neonato como el "síndrome del lactante decaído" y el "síndrome de abstinencia neonatal" (ver diazepam).

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente, su administración durante el 1º trimestre del embarazo debe ser evitada.

Las benzodiazepinas que se utilizan como hipnóticos (flurazepam, temazepam y triazolam) están contraindicados durante la gestación.

Fármaco	PAROXETINA					
Grupo farmacológico	Antidepresivo, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, por su bajo peso molecular cruza la placenta humana. Un estudio reveló que el índice sangre fetal (cordón umbilical)/suero materno es de 0,05-0,91 de los ISRS.

La administración a ratas a dosis 9,7 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) y a conejos a 2,2 veces la DMRHSC no tiene efectos teratogénicos. Sin embargo, la administración a ratas durante el 3º trimestre de la gestación 0,19 la DMRHSC produjo un aumento en las muertes de la descendencia.

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 se observaron 2 defectos congénitos en fetos que finalizaron el embarazo en abortos, pero no todos ellos fueron examinados. Los resultados de estos embarazos fueron de 8 abortos espontáneos, 11 interrupciones voluntarias, 1 muerte intrauterina, 2 nacidos muertos (gemelos), 3 pérdidas de seguimiento, 41 recién nacidos normales incluyendo 3 prematuros y 2 gemelos a término. No se observaron defectos

congénitos.

El "European Network of the Teratology Information Services" (ENTIS) analizó el curso de 689 embarazos expuestos en el 1º trimestre a varias drogas antidepresivas, entre ellas 3 al fármaco, resultando todos vivos y aparentemente sanos.

Un estudio prospectivo multicéntrico controlado sobre los hijos de mujeres expuestas durante el 1º trimestre al fármaco (n=97), fluvoxamina (n=26) o sertralina (n=147) determinó que con las dosis recomendadas, no aumentó el riesgo de malformaciones congénitas mayores, RR 1,06 (IC 95% 0,43-2,62), abortos o mortinatos en comparación con las mujeres tratadas con antidepresivos no teratogénos.

El "Swedish Medical Birth Registry" publicó los resultados de un estudio sobre el uso de antidepresivos en la gestación temprana durante los años 1995 – 1997. Un total de 281.728 niños fueron registrados, de los cuales 531 habían manifestado haber estado expuestos durante el 1º trimestre a los ISRS, 15 a ISRS mas no ISRS y 423 a no ISRS. De 122 mujeres que utilizaron el fármaco, 118 consumieron sólo paroxetina, 1 en combinación con sertralina y 3 con otros no ISRS como clomipramina, amitriptilina y nortriptilina. No hallaron diferencias significativas en el riesgo relativo entre malformaciones congénitas y todos los antidepresivos; total 39, RR 1,13; sólo ISRS, total 21; RR 1,12 y no ISRS, total 18, RR 1,15. Tampoco informaron diferencias significativas en supervivencia neonatal ni bajo peso al nacer (<2500 gr). Sólo una ligera diferencia en el tiempo de gestación que fue menor cuando se compararon ante cualquier antidepresivo pero no para los ISRS.

Varios informes describieron la presencia de síntomas como temblores nerviosos, irritabilidad y tono muscular alterado en recién nacidos expuestos a los ISRS in útero. No obstante no está claro si se debe a un síndrome de abstinencia o podría tratarse de un síndrome serotoninérgico.

Sin embargo, un estudio de casos y controles que incluyó 55 gestantes expuestas al fármaco a dosis promedio de 20 mg/día durante el 3º trimestre, el número de complicaciones posterior al nacimiento en el grupo de casos fue mayor que en el grupo control (14 vs 3), entre las que se incluyeron dificultad respiratoria en 9 (3 pretérmino), hipoglicemia en 2 y bradicardia, ictericia neonatal, dificultad para amamantar en 1 respectivamente.

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.

La recomendación actual es evitar los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina durante el embarazo, incluyendo a la paroxetina.

Sin embargo, hay que recordar que la depresión no tratada en mujeres implica riesgos substanciales perinatales que incluyen ideación suicida, riesgo incrementado de abortos, hipertensión, preeclampsia y bajo peso al nacer y principalmente un riesgo incrementado de depresión posparto. Estos representan riesgos de daños directos al feto o riesgos secundarios a las conductas patológicas de las madres a consecuencia del cuadro depresivo.

El comité de Investigaciones de Tratamientos Psiquiátricos de la Asociación Americana de Psiquiatría identificó el tratamiento de la depresión en embarazadas como un área prioritaria en el manejo clínico. En base a esta recomendación, ha sido publicada una revisión del tema y los autores concluyeron que no hay evidencia que implique los antidepresivos como dañinos sobre los fetos, y que las mujeres embarazadas deben ser tratadas, previa información de los riesgos y beneficios.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1242-9.
- Costei AM, Kozer E, Ho T, et al. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:1129-32.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;133.
- Ericson A, Kallen B, Wiholm BE. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 1999;55:503-8.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. JAMA 1998;279:609-10.
- McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of ENTIS. Reprod Toxicol 1996;10:285-94.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:414.
- 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	PERFENAZINA					
Sinónimos	Acetofenazina					
Grupo farmacológico	Antipsicótico fenotiazínico					
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, aunque otras fenotiazinas lo hacen.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos sobre el feto en desarrollo.

No se informó que la exposición de la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas del feto; no existen estudios adecuados y la información disponible es muy escasa.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 63 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 166 en cualquier etapa de la gestación, sin que se pudiese observar relación alguna entre el fármaco y las anomalías fetales en ambos grupos estudiados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 140 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 5 (3,6%) se presentaron anomalías al nacer de 6 esperadas, de ellos 4 fueron defectos cardiovasculares de 1 esperada. No hallaron malformaciones en otras 5 categorías como labio leporino, espina bífida, polidactilia, hipospadias o defectos de reducción de miembros. Para las malformaciones cardiovasculares sugieren una posible asociación, pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Se utilizó como antiemético durante el parto sin que se observen efectos adversos en el neonato.

Los informes sobre la influencia que en el desarrollo embrionario tiene la exposición a los fármacos antipsicóticos, especialmente a las fenotiazinas, son escasos y contradictorios. Aunque algunos sugirieron un aumento de las malformaciones congénitas en los fetos expuestos a las fenotiazinas, los resultados son inconsistentes y la opinión más general es que estos fármacos son seguros para la madre y para el feto.

Algunas observaciones sugieren que las fenotiazinas pueden disminuir el flujo sanguíneo útero-placenta-

rio, y afectar a la oxigenación fetal, si causan hipotensión postural en la madre. También se informó que la exposición a las fenotiazinas durante el embarazo puede aumentar el riesgo de ictericia neonatal, síntomas extrapiramidales, hiporreflexia o hiperreflexia en el recién nacido.

Recomendaciones

La seguridad 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.

Los agentes antipsicóticos más estudiados durante el embarazo son las fenotiazinas y el haloperidol. Las observaciones disponibles han fracasado en demostrar que los fármacos antipsicóticos tienen un riesgo teratogéno significativo, con la posible excepción de la clorpromazina.

En condiciones ideales, los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato.

En las pacientes con esquizofrenia grave la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Phenothiazines. Section 28:16.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1329.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1271-2.
- Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;113.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Kerns LL. Treatment of mental disorders in pregnancy. A review of psychotropic drug risks and benefits. J Clin Psychopharmacol 1989;9:78-87.
- Kuller JA, Katz VL, McMahon MJ, Wells SR, Bashford RA. Pharmacologic treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects. Obstet Gynecol 1996;87:789-94.
- McGarry JM. A double-blind comparison of the anti-emetic effect during labour of metoclopramide and perphenazine. Br J Anaesth 1971;43:613-5.
- Moya F, Thorndike V. Passage of drugs across the placenta. Am J Obstet Gynecol 1962;84:1778-98.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;226.
- Slone D, Siskind V, Heinonen OP, et al. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. Am J Obstet Gynecol 1977;128:486-8.

Fármaco	PIMOZIDA					
Grupo farmacológico	Antipsicótico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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.

No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tienen efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005; • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;126.

Recomendaciones

La seguridad del uso fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles 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.

Fármaco	PIPOTIAZINA					
Grupo farmacológico	Antipsicótico fenotiazínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero otras fenotiazinas lo hacen.

No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tienen efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Sin embargo, para otras fenotiazinas los resultados de los diferentes estudios epidemiológicos prospectivos son contradictorios en lo que se refiere al riesgo de malformaciones.

Los antipsicóticos convencionales han estado en el mercado por más de 40 años, sin evidencia clara de que su utilización en el embarazo pueda incrementar las tasas de malformaciones.

No se informó de estudios que evalúen la repercusión sobre el cerebro fetal de los tratamientos neu-

rolépticos prescritos a lo largo del embarazo.

En algunos de los recién nacidos de las madres que recibieron este grupo de fármacos cerca del término de la gestación se observó la aparición de un síndrome extrapiramidal, caracterizado por temblores, hipertonía con espasticidad e hiperactividad de los reflejos tendinosos profundos, que puede persistir durante meses después del nacimiento.

También se observó hipotonía, dificultad en el inicio de la alimentación, distensión abdominal con íleo paralítico y retraso en la secreción de meconio.

Otras observaciones sugieren que las fenotiazinas pueden disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario y afectar a la oxigenación fetal, si causan hipotensión postural en la madre. También se informó que la exposición puede aumentar el riesgo de ictericia neonatal.

Recomendaciones

La seguridad 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 y los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Los agentes antipsicóticos más estudiados durante el embarazo son las fenotiazinas y el haloperidol. Las observaciones disponibles han fracasado en demostrar que los fármacos antipsicóticos tienen un riesgo teratogénico significativo, con la posible excepción de la clorpromazina.

En condiciones ideales, los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación, o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausen-

cia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato, así como el control durante un periodo determinado tanto de las funciones neurológicas como digestivas del mismo.

En las pacientes con esquizofrenia grave la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Bibliografía

- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;124.
- Littrel KH, Johnson CG, et al. Antipsychotics during pregnancy (letter). Am J Psychiatry 2000; 157:1342.
- O'Connor M, Johnson GH, James DI. Intrauterine effects of phenothiazines. Med J Aust 1981;1:416-7.
- Slone D, Siskind V, Heinonen OP, et al. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight and intelligence quotient score. Am J Obstet Gynecol 1977; 128:486-8.

Fármaco		PROCLORPERAZINA			
Grupo farmacológico		Antipsicótico, antiemético			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

El fármaco es una fenotiazina del grupo de las piperazinas. No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana.

Los estudios referentes a si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o bien otros efectos fetales adversos, ofrecen resultados contradictorios. Mientras que en unos casos se afirma que no se asoció con defectos estructurales del feto, pero sí con un aumento de la mortalidad perinatal, en otros se describió un aumento en la incidencia de hendidura palatina y en menor proporción a anencefalia.

Los informes sobre la influencia que en el desarrollo embrionario tienen la exposición a los fármacos antipsicóticos, especialmente a las fenotiazinas, son contradictorios. La información sobre el uso de los

fármacos antipsicóticos en la mujer embarazada es muy escasa. Aunque algunos informes han sugerido un aumento de las malformaciones congénitas en los fetos expuestos a las fenotiazinas, los resultados son inconsistentes, y la opinión más general es que estos fármacos son seguros para la madre y para el feto.

Algunos informes de casos clínicos relacionaron la exposición fetal con defectos fetales, pero muchos de ellos estaban también expuestos a otros fármacos.

De 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 877 existió exposición al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación, sin observar relación alguna entre el fármaco y las anomalías fetales.

Otro informe tampoco reportó un aumento en la

incidencia de malformaciones fetales en 74 recién nacidos expuestos al fármaco.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 704 fueron expuestos durante el 1º trimestre, en 24 (3,4%) se observaron defectos al nacer de 29 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 6/7 malformaciones cardiovasculares, 1/1 labio leporino, 0/0 espina bífida, 1/2 polidactilia, 1/1 defectos de reducción de miembros o 0/2 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Por otra parte, un estudio observó que los recién nacidos de madres con enfermedad psiquiátrica tratadas con el fármaco durante 1-2 meses o más a lo largo de la gestación, tienen una longitud significativamente mayor que los controles no expuestos a los 4 y 12 meses de edad.

Algunas observaciones sugieren que las fenotiazinas pueden disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario, y afectar a la oxigenación fetal, si causan hipotensión postural en la madre. También se informó que la exposición a las fenotiazinas durante el embarazo puede aumentar el riesgo de ictericia neonatal, síntomas extrapiramidales, hiporreflexia o hiperreflexia en el recién nacido.

La seguridad 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.

El fármaco ha sido utilizado para el tratamiento de las náuseas y vómitos del embarazo; aunque algunos informe de casos clínicos sugieren que la exposición se asocia con anomalías fetales, la evidencia disponible indica que se trata de un fármaco seguro para la madre y el feto, sin efectos teratogénos.

En condiciones ideales los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación, o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato.

En las pacientes con esquizofrenia grave la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Phenothiazines. Section 28:16.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1329.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1347-9.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Freeman R. Limb deformities; possible association with drugs. Med J Aust 1972;1:606-7.
- Ho CK, Kaufman RL, McAlister WH. Congenital malformations. Cleft palate, congenital heart disease, absent tibiae, and polydactyly. Am J Dis Child 1975;129:714-6.
- Kuller JA, Katz VL, McMahon MJ, et al. Pharmacologic treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects. Obstet Gynecol 1996;87:784-94.
- Mellin GW. Report of prochlorperazine during pregnancy from the fetal life study bank (abstract). Teratology 1975;11:28A.
- Milkovich L, Van den Berg BJ. An evaluation of the teratogenicity of certain antinauseant drugs. Am J Obstet Gynecol 1976;125:244-8.
- Moya F, Thorndike V. Passage of drugs across the placenta. Am J Obstet Gynecol 1962;84:1778-98.
- Platt JE, Friedhoff AJ, Broman SH, et al. Effects of prenatal exposure to neuroleptic drugs on children's growth. Neuropsychopharmacology 1988;1:205-12.
- Rafla N. Limb deformities associated with prochlorperazine. Am J Obstet Gynecol 1987;156:1557.
- Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:525-6.
- Slone D, Siskind V, Heinonen OP, et al. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. Am J Obstet Gynecol 1977;128:486-8.

Fármaco	PROMAZINA					
Grupo farmacológico	Antipsicótico fenotiazinas, antiemético					
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 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 adversos sobre el feto en desarrollo.

Los informes sobre la influencia que en el desarrollo embrionario tienen su exposición a los fármacos antipsicóticos, especialmente a las fenotiazinas, son escasos y contradictorios. Aunque algunos informes sugirieron un aumento de las malformaciones congénitas en los fetos expuestos a las fenotiazinas, los resultados son inconsistentes y la opinión más general es que estos fármacos son seguros para la madre y para el feto.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 50 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 347 en cualquier etapa de la gestación. No se observó relación alguna entre el fármaco y anomalías fetales.

Otras observaciones sugieren que las fenotiazinas pueden disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario y afectar a la oxigenación fetal, si causan hipotensión postural en la madre.

También se informó que la exposición a las fenotiazinas durante el embarazo puede aumentar el riesgo de ictericia neonatal, síntomas extrapiramidales, hiporreflexia o hiperreflexia en el recién nacido.

Recomendaciones

La seguridad del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el ani-

mal 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.

Los agentes antipsicóticos más estudiadas durante el embarazo son las fenotiazinas y el haloperidol. Las observaciones disponibles han fracasado en demostrar que los fármacos antipsicóticos tengan un riesgo teratogénico significativo, con la posible excepción de la clorpromazina.

En condiciones ideales, los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato.

En las pacientes con esquizofrenia grave la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Phenothiazines. Section 28:16.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1329.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1352-3.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- John E. Promazine and neonatal hyperbilirubinemia. Med J Aust 1975;2:342-4.
- Kerns LL. Treatment of mental disorders in pregnancy. A review of psychotropic drug risks and benefits. J Clin Psychopharmacol 1989;9:78-87.
- Kuller JA, Katz VL, McMahon MJ, et al. Pharmacologic treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects. Obstet Gynecol 1996;87:789-94.
- Moya F, Thorndike V. Passage of drugs across the placenta. Am J Obstet Gynecol 1962;84:1778-98.
- Slone D, Siskind V, Heinonen OP, et al. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. Am J Obstet Gynecol 1977;128:486-8.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:202.

Fármaco	PROPERICIAZINA					
Grupo farmacológico	Antipsicótico fenotiazínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No hay datos disponibles sobre la farmacocinética

en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero otras fenotiazinas lo hacen.

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.

Sin embargo, para otras fenotiazinas, los resultados de los diferentes estudios epidemiológicos prospectivos son contradictorios en lo que se refiere al riesgo de malformaciones.

Los antipsicóticos convencionales han estado en el mercado por más de 40 años, sin evidencia clara de que su utilización en el embarazo pueda incrementar las tasas de malformaciones.

No se informaron de estudios que evalúen la repercusión sobre el cerebro fetal en los tratamientos neurolépticos prescritos a lo largo del embarazo.

En algunos de los recién nacidos de las madres que recibieron este grupo de fármacos cerca del término de la gestación, se observó la aparición de un síndrome extrapiramidal, caracterizado por temblores, hipertonía con espasticidad e hiperactividad de los reflejos tendinosos profundos, que puede persistir durante meses después del nacimiento. También se observó hipotonía, dificultad en el inicio de la alimentación, distensión abdominal con íleo paralítico y retraso en la secreción de meconio.

Otras observaciones sugieren que las fenotiazinas pueden disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario y afectar a la oxigenación fetal, si causan hipotensión postural en la madre.

También se informó que la exposición puede aumentar el riesgo de ictericia neonatal.

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.

En condiciones ideales los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato así como el control durante un periodo determinado tanto de las funciones neurológicas como digestivas del mismo.

En las pacientes con esquizofrenia grave la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;124. • Littrel KH, Johnson CG, et al. Antipsychotics during pregnancy (letter). Am J Psychiatry 2000; 157:1342. • O'Connor M, Johnson GH, James DI. Intrauterine effects of phenothiazines. Med J Aust 1981;1:416-7. • Slone D, Siskind V, Heinonen OP, et al. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight and intelligence quotient score. Am J Obstet Gynecol 1977; 128:486-8.

Fármaco	QUAZEPAM					
Grupo farmacológico	Hipnóticos benzodiazepínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
X	X	X	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacoci-

nética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana, pero tanto el fármaco como sus metabolitos lo hacen en el ratón alcanzado en sangre fetal

niveles similares a los observados en la madre.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación o a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o bien efectos fetales adversos.

La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratogénico es el diazepam. Aunque inicialmente se sugirió una posible asociación entre la exposición fetal al diazepam y la existencia de labio y/o paladar hendido, y malformaciones cardíacas, los datos actuales no apoyan esta suposición (ver diazepam).

La exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo se asoció con el “síndrome del lactante decaído” caracterizado por hipotonía, letargia, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia y el “síndrome de abstinencia neonatal” con temblores, irritabilidad, hipertensión y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta 6 semanas.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1387-8.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gillberg C. “Floppy infant syndrome” and maternal diazepam. Lancet 1977;2:244.
- Hilbert JM, Ning J, Symchowicz S, Zampaglione N. Placental transfer of quazepam in mice. Drug Metab Dispos 1986;14:310-312.
- Rementería JL, Baht K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. J Pediatr 1977;90:123-6.

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.

En el ser humano, la exposición fetal a las benzodiazepinas no parece asociarse con malformaciones congénitas, aunque el tratamiento materno pueden tener efectos adversos sobre el neonato como el “síndrome del lactante decaído” y el “síndrome de abstinencia neonatal” (ver diazepam).

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente, su administración durante el 1º trimestre del embarazo debe ser evitada.

Las benzodiazepinas que se utilizan como hipnóticos (flurazepam, temazepam y triazolam) están contraindicados durante la gestación.

Fármaco	QUETIAPINA, fumarato de					
Grupo farmacológico	Antipsicótico atípico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos a dosis 2,4 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal, no tiene efectos teratogénicos. Sin embargo en ambas especies se reportaron efectos embriotóxicos y fetotóxicos a dosis menores, como retraso en la osificación del esqueleto, así como disminución del peso de la camada.

La experiencia con el uso durante el embarazo es muy escasa limitándose a escasos aislados; no existen estudios adecuados.

Hay ocasionales reportes de efectos extrapiramidales en neonatos expuestos durante el 3º trimestre; en tanto que un estudio retrospectivo manifestó que

los recién nacidos de madres expuestas tienen una mayor tasa de bajo peso al nacer y una alta tasa de abortos espontáneos pero, debido al pequeño tamaño de la muestra, no alcanzaron un valor estadísticamente significativo.

Otros sugieren un aumento del riesgo de hiperglicemia en embarazadas que tomaron antipsicóticos atípicos durante el embarazo.

Finalmente, las evidencias de la literatura sobre los efectos a largo plazo en el desarrollo neurológico del niño con la exposición al fármaco, se refieren sólo a casos clínicos esporádicos.

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 desa-

rollo pre y postnatal.

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

En condiciones ideales, los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos han recomendado interrumpir la adminis-

tración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato, pero de todos modos éstos deben ser monitorizados luego.

En las pacientes con esquizofrenia grave la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Es importante tener en cuenta tres parámetros relevantes para seleccionar la mejor opción clínica al decidir tratar o no con fármacos a mujeres con esquizofrenia o trastornos similares, estando embarazadas o con intención de embarazarse. Los parámetros son prudente observación de la relación beneficio/riesgo debido a la exposición neonatal al fármaco; grado de severidad de la enfermedad mental de la madre; atenta selección preliminar de los fármacos caracterizados por un equilibrado perfil de seguridad y eficacia.

Bibliografía

• American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Use of psychoactive medications during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics* 2000;105:880-7. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1388-9. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;126. • Ernst LC, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 4):42-55. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Koren G, Klein N. Bias against the null hypothesis, in reporting medical research: the role of newspapers. *JAMA* 1991;266:1824-6. • Littrel KH, Johnson CG, et al. Antipsychotics during pregnancy (letter). *Am J Psychiatry* 2000;157:1342. • McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:444-9. • Patton SW, Misri S, Corral MR, et al. Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk. *Can J Psychiatry* 2002;47:959-65. • Sobel DE. Infant mortality and malformations in children of schizophrenic women. *Psychiatr Q* 1961; 35:60-4.

Fármaco	RISPERIDONA					
Grupo farmacológico	Antipsicótico atípico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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. Además cruza la placenta en la rata.

La administración a ratas y conejos a dosis 0,4 - 6 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basado en la superficie corporal (DMRHSC) no tiene efectos teratogénicos. Sin embargo, a 0,1 - 3 veces superiores a la DMRHSC en las primeras demostró aumento en la muerte de recién nacidos durante los primeros 4 días de lactancia.

La experiencia con el uso durante el embarazo es muy escasa limitándose a casos aislados; no existen estudios adecuados.

Hay reportes ocasionales de efectos extrapiramidales en neonatos expuestos durante el 3º trimestre; en tanto que un estudio retrospectivo manifestó que los recién nacidos de madres expuestas tenían una mayor tasa de bajo peso al nacer y una alta tasa de abortos espontáneos pero, debido al pequeño tamaño de la muestra, no alcanzaron un valor estadísticamente significativo.

Otros sugieren un aumento del riesgo de hiperglicemia en embarazadas expuestas a antipsicóticos

atípicos durante el embarazo.

Finalmente, las evidencias de la literatura sobre los efectos a largo plazo en el desarrollo neurológico del niño con la exposición al fármaco, se refieren sólo a casos clínicos esporádicos.

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 debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

En condiciones ideales los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le propor-

cionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato, pero de todos modos éstos deben ser monitorizados luego.

En las pacientes con esquizofrenia grave, la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Es importante tener en cuenta tres parámetros relevantes para seleccionar la mejor opción clínica al decidir tratar o no con fármacos a mujeres con esquizofrenia o trastornos similares, estando embarazadas o con intención de embarazarse. Los parámetros son prudente observación de la relación beneficio/riesgo debido a la exposición neonatal al fármaco; grado de severidad de la enfermedad mental de la madre; atenta selección preliminar de los fármacos caracterizados por un equilibrado perfil de seguridad y eficacia.

Bibliografía

- American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Use of psychoactive medications during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. Pediatrics 2000;105:880-7.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1418-20.
- Ernst LC, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. J Clin Psychiatry 2002;63(suppl 4):42-55.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Koren G, Klein N. Bias against the null hypothesis, in reporting medical research: the role of newspapers. JAMA 1991;266:1824-6.
- Littrel KH, Johnson CG, et al. Antipsychotics during pregnancy (letter). Am J Psychiatry 2000;157:1342.
- McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. J Clin Psychiatry 2005; 66:444-9.
- Patton SW, Misri S, Corral MR, et al. Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk. Can J Psychiatry 2002;47:959-65.
- Sobel DE. Infant mortality and malformations in children of schizophrenic women. Psychiatr Q 1961; 35:60-4.

Fármaco	SECOBARBITAL					
Grupo farmacológico	Hipnótico barbitúrico					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni sobre si el fármaco cruza la placenta humana.

Sin embargo, los barbitúricos cruzan con rapidez la placenta humana alcanzando niveles en sangre fetal próximos a los observados en la madre en muy pocos minutos tras su administración parenteral. Cuando se administran por vía oral, los barbitúricos

se distribuyen por los tejidos fetales alcanzando concentraciones algo inferiores a las maternas.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos.

No se informó que la administración a la madre se asocie con malformaciones fetales; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gesta-

ciones, incluyó datos sobre 378 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; no se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición fármaco.

El tratamiento materno con barbitúricos durante la gestación se puede asociar con aumento de la incidencia de malformaciones congénitas menores, enfermedad hemorrágica neonatal y síndrome de abstinencia neonatal (ver fenobarbital).

Los neonatos de madres tratadas con barbitúricos durante el último trimestre de la gestación, pueden presentar un síndrome de abstinencia neonatal desde 1 a 14 días después del nacimiento con hiperactividad, inquietud, alteraciones del sueño, temblor e hiperreflexia.

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 (ver fenobarbital).

Los barbitúricos pueden causar hemorragia postparto y enfermedad hemorrágica del recién nacido, similar a la causada por el déficit de vitamina K y reversible con su administración. Por esta razón se ha recomendado que la vitamina K se administre durante un mes antes y durante el parto en la mujer embarazada tratada con barbitúricos así como al recién nacido.

Los neonatos de las madres que han recibido barbitúricos durante el parto deben ser vigilados después del nacimiento para identificar signos de depresión respiratoria neonatal.

Los recién nacidos pretérmino son particularmente susceptibles a los efectos depresores de los barbitúricos, y estos fármacos se deben utilizar con precaución cuando se sospecha que puede ocurrir el nacimiento antes del término de la gestación.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Barbiturates. Section 28:24.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1395. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1449-50. • 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. 1977:336-7.

Fármaco		SERTRALINA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico		Antidepresivo, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)					
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, cruza la placenta humana por su bajo peso molecular. Se informó que la relación sangre fetal (cordón umbilical)/sangre materna para el fármaco fue de 0,14-0,66 y para su metabolito de 0,14-0,77.

La administración a ratas y ratones no tiene efectos teratógenos, aunque se observó el retraso en la osificación fetal y una disminución de la supervivencia neonatal.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos ni otros efectos adversos sobre el feto; no existen estudios adecuados. Los informes sobre el uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el embarazo son muy limitados (ver fluoxetina).

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 se observaron 2 defectos congénitos en fetos que finalizaron el embarazo en abortos, pero no todos ellos fueron examinados. El fármaco fue expuesto en 51 gestaciones durante el 1º trimestre, resultando 1 embarazo ectópico, 2 abortos espontáneos, 11 interrupciones voluntarias del embarazo, 1 muerte fetal intrauterina, 8 pérdidas en el seguimiento, 26 recién nacidos normales y 2 con malformaciones congénitas, un quiste gastrointestinal y un estridor laríngeo congénito.

Un estudio prospectivo multicéntrico controlado sobre los hijos de mujeres expuestas durante el 1º trimestre al fármaco (n=97), fluvoxamina (n=26) o sertralina (n=147) determinó que a las dosis recomendadas no aumentó el riesgo de malformaciones congénitas mayores, RR 1,06 (IC 95% 0,43-2,62), abortos o mortinatos en comparación con las mujeres tratadas con antidepresivos no teratogénos.

El "Swedish Medical Birth Registry" publicó los resultados de un estudio sobre el uso de antidepresivos en la gestación temprana durante los años 1995 – 1997. Un total de 281.728 niños fueron registrados, de los cuales 531 habían manifestado haber estado expuestos durante el 1º trimestre a los ISRS, 15 a ISRS más no ISRS y 423 a no ISRS. De 34 mujeres que utilizaron el fármaco, 32 consumieron sólo sertralina y 2 junto a paroxetina y citalopran. No hallaron diferencias significativas en el riesgo relativo (RR) entre malformaciones congénitas y todos los antidepresivos (total 39; RR 1,13), sólo ISRS (total 21; RR 1,12 y no ISRS (total 18; RR 1,15). Tampoco informaron diferencias significativas en supervivencia neonatal ni bajo peso al nacer (<2500 gr). Sólo una ligera diferencia en el tiempo de gestación que fue menor cuando se compararon ante cualquier antidepresivo pero no para los ISRS.

Se reportó también que hay mala adaptación neonatal en infantes que fueron expuestos durante el 3º trimestre a varios antidepresivos, con posterior discontinuación abrupta de los fármacos. Las mani-

festaciones clínicas fueron taquicardia, temblor, hipotermia, vómitos, hipoglucemia, irritabilidad, llanto fácil, tono incrementado, dificultad para conciliar el sueño o para alimentarse y convulsiones; estos síntomas son transitorios y autolimitantes.

Pueden ocurrir en hasta un 30% de los neonatos expuestos a ISRS durante el último trimestre del embarazo pero también ocurren en 6 a 9% de los neonatos no expuestos.

Estudios actuales proveen la primera evidencia sistemática de que los embarazos de mujeres que recibieron un ISRS durante el embarazo resultan en recién nacidos saludables y de peso normal, con un rango amplio de resultados neuroconductuales. Los efectos en la actividad motora pueden tener relación con los efectos de la exposición a ISRS en la edad gestacional.

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.

Sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

La recomendación actual es evitar los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina durante el embarazo, incluyendo a la sertralina (ver fluoxetina).

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1453-9.
- Chambers CA, Johnson KA, Dick LM, et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. N Engl J Med 1996;335:1010-15.
- Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006.
- Ericson A, Kallen B, Wiholm BE. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 1999;55:503-8.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, et al. Placental passage of antidepressant medications. Am J Psychiatry 2003;160:993-6.
- Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. JAMA 1998;279:609-10.
- Stiskal JA, Kulin N, Koren G, et al. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84:F134-5.
- 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		SULPIRIDA			
Grupo farmacológico		Antipsicótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Similar a la clorpromazina.

Bibliografía

- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:206-7.

Recomendaciones

Similar a la clorpromazina.

Fármaco	TEMAZEPAM					
Grupo farmacológico	Hipnótico benzodiazepínico					
FDA			CERP (*)			
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim	
X	X	X	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, tiene efectos adversos sobre el feto, causando exencefalia y fusión asimétrica de las costillas.

La información sobre si el temazepam tiene efectos teratogénos en el ser humano es muy escasa; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 146 fueron expuestos durante el 1° trimestre; en 6 (4,1%) recién nacidos se observaron malformaciones congénitas de 6 esperadas incluyendo 1 malformación cardiovascular de 1 esperada y 2 labio leporino de 2 esperadas. No reportaron anomalías en otras 4 categorías asignadas como espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Sólo para el labio leporino podría haber alguna relación con la exposición al fármaco, pero otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratogéno es el diazepam. Aunque inicialmente se sugirió una posible asociación entre la exposición fetal y la existencia de labio leporino y malformaciones cardíacas, los datos actuales no apoyan esta suposición (ver diazepam).

En un metaanálisis llevado a cabo con recién nacidos vivos cuyas madres fueron expuestas a benzodiazepinas durante el 1° trimestre del embarazo, los datos de 9 estudios de cohortes en mujeres no epilépticas no mostraron asociación aparente entre el empleo de benzodiazepinas y el mayor riesgo de malformaciones mayores, OR 9,90 (IC 95% 0,61-

1,35) o labio leporino, OR 1,19 (IC 95% 0,34-4,15). Dos estudios de cohorte incluyendo madres epilépticas también fueron negativos.

Los datos agrupados de 9 estudios de casos y controles mostraron una asociación con malformaciones mayores, OR 3,01 (IC 95% 1,32-6,84) o labio leporino aislado, OR 1,79 (IC 95% 1,13-2,82). Sin embargo posteriores publicaciones cuestionaron tanto la metodología utilizada como la exclusión de varios estudios.

La exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo se asocia con el "síndrome del lactante decaído" caracterizado por hipotonía, letargia, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia; así mismo con el "síndrome de abstinencia neonatal" caracterizado por temblores, irritabilidad, hipertonia y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta 6 semanas.

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.

En el ser humano, la exposición fetal a las benzodiazepinas no parece asociarse con malformaciones congénitas, aunque el tratamiento materno pueden tener efectos adversos sobre el neonato como el "síndrome del lactante decaído" y el "síndrome de abstinencia neonatal" (ver diazepam).

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente, la administración durante el 1° trimestre del embarazo debe ser evitada. Las benzodiazepinas que se utilizan como hipnóticos (flurazepam, temazepam y triazolam) están contraindicados durante la gestación.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1532-3.
- Cates C. Pooled results are sensitive to zero transformation used. BMJ 1999;319:918-9.
- Delaloye JF, Roussio P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;130.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ 1998;317:839-43.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Game E, Bergman U. Benzodiazepines use in pregnancy and major malformations or oral clefts. BMJ 1999;319:918.
- Gillberg C. "Floppy infant syndrome" and maternal diazepam. Lancet 1977;2:244.
- Khan KS, Wukes C, Gee H. Quality of primary studies must influence inferences made from meta-analyses. BMJ 1999;319:319.
- Rementeria JL, Baht K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. J Pediatr 1977;90:123-6.

Fármaco	TIORIDAZINA					
Grupo farmacológico	Antipsicótico fenotiazínico					
FDA			CERP (*)			
1° trim	2° trim	3° trim	1° trim	2° trim	3° trim	
C	C	C	B1	B1	B1	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, aunque otras fenotiazinas lo hacen.

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógicos.

Los informes sobre la influencia en el desarrollo embrionario demuestran que involucra a la exposición a los fármacos antipsicóticos, especialmente a las fenotiazinas, son contradictorios y la información sobre el uso en la mujer embarazada es muy escasa.

Aunque algunos sugirieron un aumento de las malformaciones congénitas en los fetos expuestos a las fenotiazinas, los resultados son inconsistentes y la opinión más general es que estos fármacos son seguros para la madre y para el feto.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 63 fueron expuestos durante el 1° trimestre; en 2 (3,2%) se observaron malformaciones al nacer de 3 esperadas, una de los cuales correspondió a una malformación cardiovascular de 1 esperada. No objetivaron malformaciones en otras 5 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Otro informe describió el resultado de 23 gestaciones expuestas al fármaco durante el embarazo, sin demostrar anomalías fetales; 20 fueron evaluados hasta los 13 años de vida.

Se describió el caso de una mujer de 31 años con diagnóstico de depresión mayor, pánico y migrañas que desconocía estar embarazada hasta la semana 6 en que suspendió el tratamiento con el fármaco junto al citaplopram, dihidroergotamina, buspirona y etilefrina. Debido al aumento del deterioro mental y ansiedad por el estado de desarrollo del embrión, decide la interrupción voluntaria del embarazo que se realizó a la semana 12 de gestación. El examen de la autopsia no reveló datos de malformaciones tanto en la macroscopía como en la microscopía, con énfasis en el sistema nervioso central.

Algunas observaciones sugirieron que pueden dismi-

nuir el flujo sanguíneo útero-placentario y afectar a la oxigenación fetal, si causan hipotensión postural en la madre.

También se informó que la exposición a las fenotiazinas durante el embarazo puede aumentar el riesgo de ictericia neonatal, síntomas extrapiramidales, hiporreflexia o hiperreflexia en el neonato.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

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.

Los agentes antipsicóticos más estudiados durante el embarazo son las fenotiazinas y el haloperidol. Las observaciones disponibles han fracasado en demostrar que esta familia de fármacos ocasione un riesgo teratológico significativo, con la posible excepción de la clorpromazina.

En condiciones ideales, los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1° trimestre de la gestación o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos han recomendado interrumpir la adminis-

tración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato, así como el control durante un periodo determinado tanto de las funciones neurológicas como digestivas del mismo.

En las pacientes con esquizofrenia grave la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Phenothiazines. Section 28:16.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1329. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1575-6. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kerns LL. Treatment of mental disorders in pregnancy. A review of psychotropic drug risks and benefits. J Clin Psychopharmacol 1989;9:78-87. • Kuller JA, Katz VL, McMahon MJ, Wells SR, Bashford RA. Pharmacologic treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects. Obstet Gynecol 1996;87:789-94. • Moya F, Thorndike V. Passage of drugs across the placenta. Am J Obstet Gynecol 1962;84:1778-98. • Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;265. • Scanlan FJ. The use of thioridazine (Mellaril) during the first trimester. Med J Aust 1972;1:1271-2. • Seifritz E, Holsboer-Trachsler E, Haberthur F, et al. Unrecognized pregnancy during citalopram treatment. Am J Psychiatry 1993;150:1428-9.

Fármaco	TIOTIXENO					
Grupo farmacológico	Antipsicótico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	B1	B1	B1	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

La administración a ratas, ratones, conejos y monos a dosis superiores a las recomendaciones en el ser humano no tiene efectos teratogénos.

La información sobre si la administración a la madre tiene efectos teratogénos sobre el feto humano es muy escasa; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 38 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 1 (2,6%) presentó malformaciones al nacer de 2 esperadas, que comprendió una malformación cardiovascular de 0,5 esperadas. No se reportaron malformaciones en otras 5 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o bien hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición al fármaco y las anomalías congénitas.

Los informes sobre la influencia en el desarrollo embrionario que tiene la exposición a los fármacos antipsicóticos, especialmente a las fenotiazinas, son contradictorios y la información sobre el uso en la mujer embarazada es muy escasa.

Aunque algunos informes han sugerido un aumento de las malformaciones congénitas en los fetos expuestos a las fenotiazinas, los resultados son in-

consistentes y la opinión más general es que estos fármacos son seguros para la madre y para el feto.

Algunas observaciones sugieren que las fenotiazinas pueden disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario y afectar a la oxigenación fetal, si causan hipotensión postural en la madre. También se informó que la exposición a éstas durante el embarazo puede aumentar el riesgo de ictericia neonatal, síntomas extrapiramidales, hiporreflexia o hiperreflexia en el recién nacido.

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.

Los agentes antipsicóticos más estudiados durante el embarazo son las fenotiazinas y el haloperidol. Las observaciones disponibles han fracasado en demostrar que esta familia de fármacos ocasione un riesgo teratogénico significativo, con la posible excepción de la clorpromazina.

En condiciones ideales, los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gesta-

ción o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Phenothiazines. Section 28:16.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1329.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1577-8.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Kerns LL. Treatment of mental disorders in pregnancy. A review of psychotropic drug risks and benefits. J Clin Psychopharmacol 1989;9:78-87.
- Kuller JA, Katz VL, McMahon MJ, Wells SR, Bashford RA. Pharmacologic treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects. Obstet Gynecol 1996;87:789-94.
- Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:618.

Fármaco		TRANILCIPROMINA, sulfato de			
Grupo farmacológico		Antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO)			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, aunque lo hace en el animal de experimentación.

Los escasos reportes de la administración a la madre no informaron de efectos teratogénos en la especie humana; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 21 casos de exposición a los IMAO durante el 1º trimestre de la gestación, 13 al fármaco; los datos son insuficientes, para obtener cualquier conclusión.

Una de las principales limitaciones del uso de los IMAO son sus efectos secundarios, como con los alimentos con altas concentraciones de tiramina o dopamina causan crisis hipertensivas cuando se combina con un IMAO. Se debe evitar cualquier alimento rico en proteínas que haya sido fermentado, curtido, ahumado o sujeto de contaminación bacteriana como quesos viejos, arenque en escabeche, cerveza, vivo, extracto de levadura, embutidos secos o yogur.

Algunos han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato, así como el control durante un periodo determinado tanto de las funciones neurológicas como digestivas del mismo.

En las pacientes con esquizofrenia grave la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Por otro lado, se deben evitar los fármacos con acción simpaticomimética como anfetaminas, cocaína, dopamina, adrenalina, noradrenalina o compuestos relacionados como metildopa, L-dopa, L-triptófano, L-tirosina y fenilalamina.

Los IMAO no se pueden usar con los antidepresivos tricíclicos, ni con los inhibidores selectivos de la captación de serotonina. También se debe evitar la anestesia general así como consumir alcohol.

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.

La seguridad del fármaco no ha sido demostrada, sólo se deben utilizar cuando los beneficios potenciales del tratamiento para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Ninguno de los fármacos utilizados para tratar la ansiedad y la depresión durante el embarazo se ha estudiado de forma adecuada para conocer el riesgo

real de teratogénesis. Casi todos los datos proceden de estudios en el animal de experimentación, informes de casos y análisis retrospectivos.

La frecuencia de trastornos no psicóticos durante el embarazo es igual que la de la población general. Los trastornos de ansiedad ocurren en menos del 2% de la población. No se puede afirmar que la gestación empeore la intensidad de los trastornos de la ansiedad en las mujeres con el diagnóstico previo.

El suicidio no suele ser un riesgo en estas pacientes,

por lo que la mayoría de las recomendaciones aconsejan suspender el tratamiento con estos fármacos antes de la concepción o tan pronto como se diagnostique el embarazo.

Como consecuencia de las restricciones dietéticas o de las interacciones farmacológicas de este grupo de fármacos y por la existencia de antidepresivos eficaces con menos efectos indeseables, los IMAO se reservan como agentes de segunda o tercera elección, y sólo en una minoría de pacientes.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1607. • 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. 1977:336-7.

Fármaco	TRAZODONA					
Grupo farmacológico	Antidepresivo					
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.

La administración a ratas y a conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, tiene efectos teratogénos. Sin embargo, otros estudios en diversas especies animales no demostraron tales efectos.

No se informó que la administración 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, 100 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 1 recién nacido presentó anomalías al nacer de 4 esperadas. No reportaron malformaciones en 6 categorías como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o bien hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

El “European Network of the Teratology Information Services” (ENTIS) analizó el curso de 689 embarazos expuestos en el 1º trimestre a varias drogas antidepresivas, en 2/3 expuestas a múltiples fárma-

cos y 13 a la trazodona. Resultaron 8 niños normales (1 prematuro), 3 recién nacidos muertos (luego de un parto difícil y en una gestación gemelar de 27 semanas).

Un estudio prospectivo controlado describió la evolución de 147 gestaciones expuestas en el 1º trimestre (52 durante toda la gestación) tanto al fármaco como a la nefazodona, lo compararon con dos grupos controles, uno expuesto a otros antidepresivos y otro a agentes no teratogénicos. Los autores informaron que no hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos analizados en cuanto a abortos espontáneos, interrupciones voluntarias del embarazo, nacidos muertos, malformaciones mayores, edad gestacional al nacer o bien bajo peso al nacer. En el grupo de casos reportaron 2 (1,6%) malformaciones mayores, un defecto del tubo neural y una enfermedad de Hirschsprung.

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 y 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

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Trazodone. Section 28:16.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1325-9. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1609-10. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:134. • Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S, et al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. Can J Psychiatry 2003;48:106-10. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of ENTIS. Reprod Toxicol 1996;10:285-94. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;271.

Fármaco	TRIAZOLAM					
Sinónimos	Clorazolan					
Grupo farmacológico	Hipnótico benzodiazepínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
X	X	X	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana; sin embargo otras benzodiazepinas lo hacen.

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratógenos.

La información sobre si la exposición del feto humano tiene efectos teratógenos es muy escasa.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 138 fueron expuestos durante el 1º trimestre; se observaron 7 (4,1%) recién nacidos con malformaciones congénitas de 6 esperadas, de las cuales correspondió a 1 malformación cardiovascular de 1 esperada y 1 polidactilia de 0,5 esperada. No se informaron otros defectos congénitos divididos en 4 categorías como labio leporino, espina bífida, defectos de reducción de miembros o bien hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición al fármaco y las anomalías congénitas.

La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratógeno es el diazepam. Aunque inicialmente se sugirió una posible asociación entre la exposición fetal al diazepam y la existencia de labio leporino y malformaciones cardíacas, los datos actuales no apoyan esta suposición (ver diazepam).

En un metaanálisis llevado a cabo con recién nacidos vivos cuyas madres fueron expuestas a benzo-

diazepinas durante el 1º trimestre del embarazo, los datos de 9 estudios de cohortes en mujeres no epilépticas no mostraron asociación aparente entre el empleo de benzodiazepinas y el mayor riesgo de malformaciones mayores, OR 9,90 (IC 95% 0,61-1,35) o labio leporino, OR 1,19 (IC 95% 0,34-4,15). Dos estudios de cohorte incluyendo madres epilépticas también fueron negativos.

Los datos agrupados de 9 estudios de casos y controles mostraron una asociación con malformaciones mayores, OR 3,01 (IC 95% 1,32-6,84) o labio leporino aislado, OR 1,79 (IC 95% 1,13-2,82). Sin embargo, posteriores publicaciones cuestionaron tanto la metodología utilizada como la exclusión de varios estudios.

La exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo se asocia con el "síndrome del lactante decaído" caracterizado por hipotonía, letargia, dificultades para la succión, cianosis e hipotermia, además con el "síndrome de abstinencia neonatal" caracterizado por temblores, irritabilidad, hipertonia y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta 6 semanas.

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.

En el ser humano, la exposición fetal a las benzodiazepinas no parece asociarse con malformaciones congénitas, aunque en el tratamiento materno puede tener efectos adversos sobre el neonato como el “síndrome del lactante decaído” y el “síndrome de abstinencia neonatal” (ver diazepam).

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente, su administración durante el 1º trimestre del embarazo debe ser evitada.

Las benzodiazepinas que se utilizan como hipnóticos (flurazepam, temazepam y triazolam) están contraindicados durante la gestación.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1622-4. • Cates C. Pooled results are sensitive to zero transformation used. BMJ 1999;319:918-9. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;130. • Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ 1998;317:839-43. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Game E, Bergman U. Benzodiazepines use in pregnancy and major malformations or oral clefts. BMJ 1999;319:918. • Gillberg C. “Floppy infant syndrome” and maternal diazepam. Lancet 1977;2:244. • Khan KS, Wukes C, Gee H. Quality of primary studies must influence inferences made from meta-analyses. BMJ 1999;319:319. • Rementería JL, Baht K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. J Pediatr 1977;90:123-6. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents, 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:630.

Fármaco	TRIFLUOPERAZINA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico	Antipsicótico					
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 conoce la farmacocinética en la mujer embarazada pero el fármaco cruza rápidamente la placenta humana.

La administración a ratas a dosis 600 veces superiores a la utilizada en el ser humano (DUH) demostró aumento en la incidencia de malformaciones y reducción del tamaño y peso fetal asociado a toxicidad materna. Cuando la dosis se redujo a la mitad, estos efectos no fueron observados.

Por otra parte, la administración a ratones a 700 veces superiores y a monos a 25 veces superiores a la DUH respectivamente, no demostró efectos adversos fetales.

Los informes sobre la influencia en el desarrollo embrionario que tiene la exposición a los fármacos antipsicóticos, especialmente a las fenotiazinas, son contradictorios y la información sobre el uso en la mujer embarazada es muy escasa.

Aunque algunos informes han sugerido un aumento de las malformaciones congénitas en los fetos expuestos a las fenotiazinas, los resultados son inconsistentes, y la opinión más general es que estos fármacos

son seguros para la madre y para el feto.

En 1962, un informe alertó sobre la existencia de 8 recién nacidos con anomalías congénitas asociadas al tratamiento con el fármaco, pero observaciones posteriores no confirmó tal hecho.

Por otro lado, la incidencia de malformaciones congénitas en 480 mujeres tratadas con el fármaco fue del 1,1% en comparación con el 1,5% en otros grupos de 8.472 mujeres no expuestas.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 42 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; no se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición al fármaco.

Otro estudio no halló relación entre la exposición al fármaco y efectos fetales adversos teratogénos y no teratogénos como la tasa de mortalidad perinatal, peso al nacer o el coeficiente de inteligencia medido a los 4 años de edad.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 29 fueron expuestos durante el 1º trimestre; se observó 1 malformación congénita de 1 esperada, que correspondió a una malformación cardiovascular de

0,5 esperadas.

Algunos informes sugieren que las fenotiazinas pueden disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario y afectar a la oxigenación fetal, si causan hipotensión postural en la madre. También se informó que la exposición a las fenotiazinas durante el embarazo puede aumentar el riesgo de ictericia neonatal, síntomas extrapiramidales, hiporreflexia o hiperreflexia en el nacido.

Recomendaciones

La seguridad 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.

Los agentes antipsicóticos más estudiados durante el embarazo son las fenotiazinas y el haloperidol. Las observaciones disponibles han fracasado en demostrar que los fármacos antipsicóticos tengan un ries-

go teratogéno significativo, con la posible excepción de la clorpromazina.

En condiciones ideales, los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el I° trimestre de la gestación o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

También debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato, así como el control durante un periodo determinado tanto de las funciones neurológicas como digestivas del mismo.

En las pacientes con esquizofrenia grave, la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Phenothiazines. Section 28:16.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1329.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1626-7.
- Canadian Department of National Health and Welfare, Food and Drug Directorate. Letter of notification to Canadian physicians. Ottawa, December 7, 1962.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Hill RM, Desmond MM, Kay JL. Extrapyrarnidal dysfunction in an infant of a schizophrenic mother. J Pediatr 1966;69:589-95.
- Kerns LL. Treatment of mental disorders in pregnancy. A review of psychotropic drug risks and benefits. J Clin Psychopharmacol 1989;9:78-87.
- Kuller JA, Katz VL, McMahon MJ, et al. Pharmacologic treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects. Obstet Gynecol 1996;87:789-94.
- Moriarty AJ, Nance MR. Trifluoperazine and pregnancy. Can Med Assoc J 1963;88:375-6.
- Moya F, Thorndike V. Passage of drugs across the placenta. Am J Obstet Gynecol 1962;84:1778-98.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:275.
- Slone D, Siskind V, Heinonen OP, et al. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. Am J Obstet Gynecol 1977;128:486-8.

Fármaco	TRIFLUPROMAZINA					
Grupo farmacológico	Antipsicótico fenotiazínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada, sin embargo cruza la placenta humana rápidamente.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos sobre el feto en desarrollo.

No se informó que la exposición a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas del feto; no existen estudios adecuados.

Los informes sobre la influencia en el desarrollo embrionario que tiene la exposición a los fármacos antipsicóticos, especialmente a las fenotiazinas, son contradictorios y la información sobre el uso en la mujer embarazada es muy escasa.

Aunque algunos autores sugirieron un aumento de las malformaciones congénitas en los fetos expuestos a las fenotiazinas, los resultados son inconsistentes y la opinión más general es que estos fármacos son seguros para la madre y para el feto.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 36 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; no se observó relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición al fármaco.

Otro estudio no halló relación con la exposición al fármaco y efectos fetales adversos teratógenos y no teratógenos, como la tasa de mortalidad perinatal, peso al nacer o el coeficiente de inteligencia medido a los 4 años de edad.

Algunas observaciones sugieren que las fenotiazinas pueden disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario y afectar a la oxigenación fetal, si causan hipotensión postural en la madre. También se informó que la exposición a las fenotiazinas durante el embarazo puede aumentar el riesgo de ictericia neonatal, síntomas extrapiramidales, hiporreflexia o hiperreflexia en el recién nacido.

Recomendaciones

La seguridad 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 y los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Los agentes antipsicóticos más estudiados durante el embarazo son las fenotiazinas y el haloperidol. Las observaciones disponibles han fracasado en demostrar que los fármacos antipsicóticos tengan un riesgo teratógeno significativo, con la posible excepción de la clorpromazina.

En condiciones ideales, los fármacos antipsicóticos se deben evitar durante el 1º trimestre de la gestación o administrarlos a la dosis más baja posible y durante el menor intervalo de tiempo. Sin embargo, el médico debe valorar el riesgo de la enfermedad para cada paciente y la posibilidad de que la ausencia de tratamiento farmacológico pueda contribuir al suicidio o al comportamiento impulsivo, peligroso o irracional.

Además debe considerar que este comportamiento puede incluir la incapacidad de la mujer para seguir adecuadamente las instrucciones que se le proporcionan. Probablemente en pacientes con inestabilidad la mejor conducta sea continuar con el tratamiento farmacológico durante la gestación.

Algunos han recomendado interrumpir la administración de los fármacos antipsicóticos unos 5-10 días antes del parto para minimizar el riesgo de síntomas extrapiramidales en el neonato, así como el control durante un periodo determinado tanto de las funciones neurológicas como digestivas del mismo.

En las pacientes con esquizofrenia grave, la respuesta al tratamiento farmacológico habitual no suele ser buena y su manejo es difícil, por lo que se debe desaconsejar la gestación hasta que la enfermedad pueda ser controlada.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Phenothiazines. Section 28:16.08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1329. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1627-8. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kerns LL. Treatment of mental disorders in pregnancy. A review of psychotropic drug risks and benefits. J Clin Psychopharmacol 1989;9:78-87. • Kuller JA, Katz VL, McMahon MJ, Wells SR, Bashford RA. Pharmacologic treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects. Obstet Gynecol 1996;87:789-94. • Moya F, Thorndike V. Passage of drugs across the placenta. Am J Obstet Gynecol 1962;84:1778-98. • Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. Am J Obstet Gynecol 1977;128:486-8.

Fármaco		VENLAFAXINA			
Grupo farmacológico		Antidepresivo, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina			
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 administración a ratas y a conejos a dosis 2,5 y 4 veces superiores a la máxima diaria recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal respectivamente, no demostró efectos teratogénicos.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

Un estudio multicéntrico de casos y controles que involucró a varios servicios de información de teratología, incluyó 150 gestantes expuestas al fármaco en el 1º trimestre, otro número similar de gestantes expuestas a otros fármacos antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y finalmente otras 150 gestantes expuestas a fármacos no teratogénicos. Al comparar los tres grupos, no

se informaron diferencias significativas en abortos espontáneos, interrupciones voluntarias del embarazo, edad gestacional al nacimiento, nacidos vivos, peso fetal y malformaciones mayores.

Los informes sobre el uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el embarazo son muy limitados (ver fluoxetina).

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.

La recomendación actual es evitar los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina durante el embarazo, incluyendo a la sertralina (ver fluoxetina).

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1706-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;134. • Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. Am J Psychiatry 2001;158:1728-30. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:439.

Fármaco		ZOLPIDEN, <i>tartrato de</i>			
Grupo farmacológico		Hipnótico no benzodiazepínico			
FDA		CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas a 20 y 100 mg/kg no evidenció efectos teratogénicos pero produjo efectos fetales no teratogénos, dosis – respuesta, como letargia, ataxia materna y tendencia a la osificación incompleta de los huesos del cráneo y en otros, que indicarían un retraso en la maduración. La dosis sin efecto tóxico materno o fetal fue de 4 mg/kg, o sea 5 veces superior a la dosis máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC).

La administración a conejos, dosis – respuesta, observó sedación y pérdida de peso a todas las dosis evaluadas. A altas dosis, 16 mg/kg, demostraron incremento en la pérdida fetal post implantación y baja osificación del esternón en los fetos viables. Estos hallazgos en los fetos de conejos son a menudo secundarios a la pérdida de peso en la madre, pero tampoco se reportaron efectos teratogénicos. La dosis sin efecto tóxico fetal fue de 4 mg/kg o 7 veces la DMRHSC.

La experiencia con el uso durante el embarazo es muy limitada, no existen estudios adecuados.

Un estudio no intervencionista sobre la prescripción de 1 o más de 34 nuevos fármacos por parte de mé-

dicos 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 1º 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, pero no todos ellos fueron examinados. El fármaco fue expuesto en el 1º trimestre en 18 gestantes (1 gemelo), resultando 2 abortos espontáneos, 6 interrupciones voluntarias de la gestación y 11 recién nacidos de término normales.

Por otra parte, puede aparecer un síndrome de abstinencia neonatal con dosis excesivas, pero la incidencia de insomnio de rebote o síntomas de abstinencia luego de la discontinuación de la droga, cuando es usada en dosis recomendadas, parece ser mucho más baja que aquellas que se ven con benzodiazepinas.

A más de esto, se reportó flacidez neonatal en recién nacidos de madres que recibieron hipnóticos durante el embarazo.

Recomendaciones

La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

Bibliografía

- Aragona M. Abuse, dependence, and epileptic seizures after zolpidem withdrawal: review and case report. Clin Neuropharmacol 2000;23:281-3.
- Bracken MB, Holford TR. Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. Obstet Gynecol 1981;58:336-44.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1772-3.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;131.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Kargas GA, Kargas SA, Bruyere HJ Jr, et al. Perinatal mortality due to interaction of diphenhydramine and temazepam. N Engl J Med 1985;313:1417-8.
- Hajak G, Hajak G, Muller WE, Wittchen HU, et al. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics' zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. Addiction 2003;98:1371-8.
- Holm KJ, Goa KL. Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. Drugs 2000;59:865-89.
- Laegreid L, Olegard R, et al. Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy. J Pediatr. 1989;114:126-31.
- Wilton LV, Pearce GL, Martin RM et al. The outcomes of pregnancy women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:882-9.

Fármaco		ZOPICLONA			
Grupo farmacológico		Hipnótico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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 al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

La información disponible no sugiere que la exposición durante el embarazo se asocie con efectos teratogénicos, aunque los datos son escasos.

El Programa de Riesgo Materno del Servicio de Información Teratogénica de Toronto, realizó un estudio de cohortes que incluyó 40 gestantes expuestas al fármaco durante el 1º trimestre, y los comparó con un grupo control sin exposición a agentes teratogénicos conocidos. Se informó de la ausencia de malformaciones mayores en el grupo expuesto en contrapartida a 1 malformación mayor del grupo control. Los autores sugieren que, a pesar del

pequeño número de exposiciones, los datos no demostraron asociación entre la exposición al fármaco y malformaciones congénitas mayores.

En otro estudio, no se reportaron malformaciones mayores en un grupo de 31 recién nacidos de madres expuestas a la zopiclona durante el embarazo.

Por su parte, en 7 gestantes expuestas antes del último periodo menstrual, como durante el 1º trimestre del embarazo, tampoco informaron efectos teratogénicos en los recién nacidos.

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 debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;131.
- Diav-Citrin O, Okotore B, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to zopiclone: a prospective controlled cohort study. Am J Perinatol 1999;16:157-60.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Inman W, Kubota K, Pearce G et al. PEM Report Number 10. Zopiclone. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1993;2:499-521.

Fármaco	ACECLOFENAC					
Grupo farmacológico	Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración al conejo en dosis de 10 mg/kg/día produjo anomalías fetales como alteraciones en la formación de las costillas, retraso en la erupción dentaria y ligero aumento en malformaciones vertebrales y de los miembros. Sin embargo la admi-

nistración a ratas no evidenció manifestaciones de carcinogénesis o mutagénesis.

En estudios epidemiológicos en humanos no evidenció que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos presenten efectos embriotóxicos.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400

a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo compararon con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron algún fármaco en el mismo periodo; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), resultando OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro informaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asocia con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos también fueron reportados por diversos autores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no hallaban relación en general con malformaciones congénitas, sí lo hicieron específicamente para malformaciones cardíacas y labio leporino, como lo describió un estudio prospectivo que incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando que para todas las malformaciones OR 1,04

(IC 95% 0,84-1,29), para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01-6,78).

Se debe tener en cuenta que el uso regular de fármacos antiinflamatorios no esteroideos durante el último trimestre puede disminuir el tono y la contracción uterina, así como provocar el cierre del ductus arterioso, hipertensión pulmonar del recién nacido posiblemente persistente, retraso del parto o incremento de su duración.

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.

En 1º o 2º trimestre de la gestación no se recomienda la utilización 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. Si la mujer recibe el fármaco durante este período del embarazo, o comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el mismo, debe ser informada de los potenciales riesgos para el feto.

En el 3º trimestre de la gestación se sospecha que puede tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato. No debe utilizarse en la mujer embarazada en este período de tiempo, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Bibliografía

- Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15:371-5.
- Laudanno OM, Cesolari JA, Esnarriaga J, et al. In vivo selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastrointestinal ulcers in rats. *Dig Dis Sci* 2000;7:1359-65.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368-71.
- Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322:266-70.

Fármaco	ACETILSALICÍLICO, ácido				
Sinónimos	Aspirina				
Grupo farmacológico	Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)				
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1ºDtrim	2º trim	3º trim
C	C	C	D	D	D
Como analgésico o en uso crónico a dosis altas: D					

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Luego de la administración a dosis bajas de 60 mg/día, la farmacocinética cambia en la mujer embara-

zada con una gestación sin complicaciones existiendo menor índice concentración-tiempo, aclaramiento total más alto y mayor volumen de distribución.

Tanto el fármaco como su metabolito, el salicilato, cruzan con rapidez la placenta humana y cuando se administra a la madre cerca del término de la gestación, los niveles séricos neonatales del fármaco son mayores que los maternos.

Los estudios en numerosas especies animales sugieren que los salicilatos pueden ser teratógenos; así la administración de salicilato sódico a ratas a 5 veces superiores a la dosis terapéutica máxima en el ser humano, se asoció con malformaciones del sistema nervioso central, esqueléticas y viscerales.

Se demostró también efectos similares en el ratón, conejo, macacus rhesus o perros y pueden aumentar por la restricción dietética y el uso simultáneo de ácido benzoico, gluconato ferroso o sulfato de manganeso. Los salicilatos potencian los efectos teratógenos de otros fármacos, como los corticoides.

En ratas gestantes retrasan el comienzo del trabajo de parto y prolongan la duración de la gestación; además aumentan el volumen de la hemorragia del alumbramiento y el número de muertes fetales. Por otra parte, pueden causar el cierre intrauterino del ductus arterioso en ratas, conejos y ovejas.

Algunos informes sugieren que la exposición al feto humano durante el 1º trimestre de la gestación aumentó el riesgo de malformaciones fetales, mientras que otros estudios no apoyan esta asociación.

Un estudio retrospectivo realizado en Gales del Sur sobre 833 madres de nacidos malformados, observó un mayor consumo regular de aspirina a lo largo del embarazo que en las madres de nacidos normales y otro estudio retrospectivo realizado en Escocia sobre 458 llegó a conclusiones similares.

Además, un informe retrospectivo sobre 599 nacidos con labio leporino encontró que el consumo de salicilatos durante el 1º trimestre de la gestación fue 3 veces más frecuente en las madres que tuvieron nacidos con este defecto que en los controles.

En relación con las malformaciones cardíacas congénitas un estudio de casos y controles comparó la relación entre el consumo materno de fármacos y las enfermedades cardíacas congénitas. La exposición a la aspirina ocurrió en 80 de las 390 madres de nacidos con anomalías cardíacas, frente a 203 de las 1.254 madres de los nacidos controles.

Un estudio de casos que involucró a 298 madres con nacidos con malformaciones congénitas y 738 madres con nacidos sanos como controles, afirmó que el uso de la aspirina durante el 1º trimestre de la gestación puede aumentar el riesgo de varias anomalías cardíacas congénitas, específicamente estenosis aórtica, coartación de aorta y síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo.

El "Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study" (un

amplio estudio de casos y controles sobre malformaciones congénitas, que involucró 1.381 niños con malformaciones cardíacas y 6.966 niños con otras malformaciones como controles), concluyó que el uso de la aspirina durante el 1º trimestre de la gestación no aumentó el riesgo de anomalías cardíacas congénitas, en relación con otras anomalías estructurales.

De igual manera un estudio de casos y controles incluyó datos de 5.015 recién nacidos con malformaciones cardíacas sin cromosomopatías y lo compararon usando datos del "Swedish Medical Birth Registry" con 577.730 nacidos que representaban la totalidad de nacimientos en Suecia durante los años 1.995 al 2.001, con el objeto de identificar la exposición de fármacos en las gestaciones tempranas y su relación con las cardiopatías congénitas. Para el uso de la aspirina hallaron 52 casos en 5.920 exposiciones, OR 1,01 (IC 95% 0,76-1,33), demostrando la falta de asociación del fármaco con las malformaciones cardíacas.

De 50.282 gestaciones recogidas en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 14.864 existió exposición al fármaco durante el 1º trimestre de la gestación, no pudiendo demostrar la existencia de asociación entre la exposición y malformaciones fetales; sin embargo, los datos no excluyen la posibilidad de que dosis muy altas puedan ser teratógenas.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.709 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 83 (4,9%) nacidos tuvieron un defecto congénito al nacer de 73 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 19/17 malformaciones cardiovasculares, 2/3 labio leporino, 0/1 espina bífida, 3/5 polidactilia, 1/3 defectos de reducción de miembros y 6/4 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

En consecuencia, los estudios retrospectivos iniciales sobre los embarazos de nacidos con malformaciones sugiriendo que los salicilatos podían ser teratógenos, no han sido confirmados. Con los datos disponibles y considerando que el consumo de aspirina es muy frecuente durante el embarazo, no es posible determinar el riesgo teratógeno de los salicilatos, si es que existe.

Por otra parte, en un estudio retrospectivo, observaron un aumento del riesgo de gastrosquisis cuando existió exposición a la aspirina OR 4,7 (IC 95% 1,2-18,1). Este hecho también se observó en el Estudio Colaborativo Español sobre las Malformaciones Congénitas que al estudiar la relación entre la exposición prenatal a los salicilatos durante el 1º trimestre de la gestación y la gastrosquisis, encontró un aumento del riesgo OR 3,47 ($p = 0,015$) después de controlar los posibles efectos de la edad y taba-

quismo materno.

Los estudios sobre el efecto de los salicilatos en el crecimiento fetal tienen resultados discrepantes. Mientras el estudio de Sidney encuentra que el peso medio al nacer de las consumidoras diarias de aspirina a dosis analgésicas es significativamente menor que el de los controles, el peso medio al nacer de los nacidos de madres consumidoras al menos una vez a la semana de salicilatos es menor que el de los controles, aunque sin alcanzar diferencias significativas, demostrando que el peso medio al nacer disminuye según aumenta la duración del consumo de salicilatos. En tanto el Estudio Colaborativo Perinatal, por el contrario, demostró que el consumo materno del fármaco durante el embarazo a dosis analgésicas no modificó el peso medio al nacer.

La mortalidad perinatal no aumentó significativamente en las madres consumidoras de aspirina en la serie del Estudio Colaborativo Perinatal, pero fue más alta en los recién nacidos de las madres que consumían aspirina diariamente en el estudio de Sidney. El aumento es debido en su mayor parte, al incremento de nacidos muertos; algunas de las muertes fetales (no todas), estuvieron asociadas con hemorragia anteparto. Las muertes no asociadas con hemorragia, pueden ser debidas al cierre intrauterino del conducto arterioso, por las propiedades antiprostaglandínicas de la aspirina.

Los salicilatos ejercen sus principales efectos farmacológicos inhibiendo la biosíntesis de prostaglandinas. Estos agentes inhiben la ciclo-oxigenasa, enzima que metaboliza el ácido araquidónico a endoperóxidos cíclicos inestables, y en consecuencia evitan la formación de todas las prostaglandinas y tromboxanos. Las prostaglandinas tienen efectos circulatorios potentes. Algunas, como la prostaciclina (PGI_2) son potentes vasodilatadores actuando sobre todo el músculo liso vascular, mientras que la prostaglandina $F_{2\alpha}$ produce una importante vasoconstricción. La prostaglandina E_1 produce vasodilatación en el territorio pulmonar y en el conducto arterioso, pero vasoconstricción en la circulación umbilico-placentaria, al menos en algunas especies animales.

La administración de salicilato sódico a conejos o ratas en la etapa final de la gestación puede causar el cierre completo o una vasoconstricción importante del conducto arterioso fetal. En el animal de experimentación, alrededor de 45-60 minutos después de la administración de aspirina, la presión arterial pulmonar fetal aumenta mucho más que la presión aórtica, causando un gradiente significativo de presión. El flujo a través del conducto arterioso desciende por una marcada vasoconstricción. Este hecho es debido a una inhibición en la síntesis de prostaglandinas.

Los efectos potenciales sobre la circulación pulmo-

nar de la administración repetida de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas a la madre, está probablemente relacionado con el aumento de la presión arterial pulmonar asociado con la vasoconstricción del conducto arterioso. Aunque dosis aisladas de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas no parecen afectar a los vasos pulmonares fetales, es posible que la exposición prolongada tenga un efecto directo. La hipertensión arterial pulmonar puede estimular el desarrollo de la capa muscular media en los vasos precapilares pulmonares.

Numerosos informes sugirieron que el síndrome de hipertensión pulmonar persistente puede estar relacionado con la ingestión de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas por la mujer embarazada. No se conocen los factores que determinan el desarrollo del síndrome en los nacidos de las madres que consumieron AINE. La duración del tratamiento y la dosis del fármaco pueden ser factores importantes; así, como el intervalo de tiempo entre la última dosis y el nacimiento del niño. Si el intervalo es de varios días o semanas entre el consumo del fármaco y el nacimiento, puede ocurrir la vasodilatación del conducto, con retorno a la normalidad de la presión arterial pulmonar y regresión del aumento del desarrollo de la musculatura arteriolar pulmonar.

Un estudio en sangre de cordón de 14 neonatos expuestos en la semana previa al nacimiento, sugirió dos efectos adversos potenciales, inhibición de la agregación plaquetaria y disminución de la actividad del factor XII. Las manifestaciones clínicas de estos cambios fueron observadas en 3 neonatos con melena en un caso, cefalohematoma en otro y púrpura en el tercero.

La administración a dosis analgésicas en la semana que precede al parto puede afectar a la coagulación de la sangre del neonato. Se encontró una relación directa entre la actividad del factor XII y el intervalo entre la última dosis y el nacimiento, observando un aumento en la incidencia de hemorragia intracraneal en los nacidos pretérmino o de bajo peso de madres que estaban bajo tratamiento con aspirina cerca del nacimiento.

Por otra parte, se informó de manifestaciones hemorrágicas en otros casos, incluyendo un caso de hemorragia gastrointestinal en un neonato cuya madre tomó aspirina diariamente en los 3 días previos al parto, y una púrpura en otro.

Los salicilatos pueden interferir con el metabolismo de la glucosa, pero la hipoglucemia es poco frecuente en los nacidos de madres consumidoras durante el embarazo.

En un estudio en sangre del cordón umbilical de 272 nacidos consecutivos, en 26 muestras se encontraron salicilatos y una reducción significativa de la capacidad de reserva de unión de la albúmina.

Se informó de un síndrome de abstinencia asociado con altos niveles de salicilatos (31 a 38 mg/dl) en sangre neonatal, caracterizado por hipertonia generalizada e hiperreflexia asociados con llanto agudo y agitación ante manipulaciones mínimas. Las manifestaciones continúan hasta semanas después de que los salicilatos han desaparecido de la sangre del niño.

Los efectos adversos fetales y/o neonatales secundarios a la exposición a dosis altas, no se observó después de la administración durante períodos prolongados de tiempo de dosis bajas del fármaco. Este hecho puede ser explicado parcialmente por la observación de que la administración a la madre de dosis bajas, 60-80 mg/día, en las 3 últimas semanas de la gestación inhibe selectivamente la ciclo-oxigenasa plaquetaria materna, no inhibe la ciclo-oxigenasa plaquetaria fetal y/o neonatal, no modifica los niveles séricos neonatales de tromboxano B_2 , y no inhibe la agregación plaquetaria neonatal.

Los estudios clínicos realizados con la administración de dosis bajas a la mujer embarazada con gestaciones normales o con alto riesgo de preeclampsia, no informaron aumento en el riesgo de efectos adversos sobre el feto y/o neonato.

Se sugirió que la exposición fetal durante la primera mitad del embarazo puede afectar de forma negativa el cociente intelectual (CI) de los nacidos. Sin embargo, los datos del Estudio Colaborativo Perinatal no confirmaron este hecho.

En esta serie, la exposición al fármaco durante la primera mitad del embarazo ocurrió en 10.159 gestantes. A los 4 años de edad el CI de los expuestos fue de 98,3 y en los no expuestos de 96,1. Tras realizar un ajuste frente a múltiples variables de confusión, la diferencia entre los grupos disminuyó al menos un punto. No se observó relación entre la cantidad de aspirina consumida y el CI de los niños. Los autores concluyeron que los efectos adversos de la exposición sobre el CI de los niños son poco probable.

Por otra parte, el consumo durante el embarazo puede producir efectos adversos sobre la madre, como anemia, hemorragia anteparto, hemorragia postparto, embarazo prolongado y aumento de la duración del trabajo de parto. El consumo crónico o intermitente de altas dosis por la mujer embarazada puede afectar a los mecanismos homeostáticos maternos, fetales y neonatales, y se puede asociar con un aumento en la morbilidad perinatal.

La aspirina interfiere con la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de hemorragia. Estos efectos ocurren ya con dosis pequeñas del fármaco y persisten de 5 a 7 días después de la última dosis. Si es utilizada durante el embarazo, cabe esperar un aumento de la hemorragia del alumbramiento. En un estudio sobre 103 madres consumidoras de aspi-

na, el volumen medio de sangre durante el alumbramiento fue mayor que en los controles.

La información actualmente disponible sugiere que la utilización de dosis bajas de aspirina durante el embarazo es segura en relación con el riesgo de complicaciones maternas; pero se asoció con modificaciones de la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno, que demuestra una reducción significativa antes (40%) y después del parto (70%), sin modificar la síntesis de prostaciclina. No modificó los niveles plasmáticos de los precursores de los ácidos grasos poliinsaturados en la mujer gestante y no redujo el flujo urinario fetal ni el volumen del líquido amniótico.

Por otra parte, como la preeclampsia se caracteriza por una alteración general de la fisiología del endotelio, con descenso en la biosíntesis PGI_2 y el aumento de la agregación plaquetaria juega un papel central en el proceso de la enfermedad. La biosíntesis de tromboxano A_2 (TXA_2) aumenta en la preeclampsia; este incremento deriva de las plaquetas y está correlacionado con la gravedad de la enfermedad. Estos hechos y la evidencia de la activación del sistema de coagulación en la preeclampsia, con una afectación precoz de las plaquetas, han conducido a la utilización de agentes antiagregantes plaquetarios, como la aspirina a dosis bajas, para intentar prevenir, o mejorar, la enfermedad.

Las dosis bajas de aspirina (habitualmente 60-150 mg/día) es un tratamiento antiplaquetario bien tolerado, que inhibe de forma irreversible la actividad de la ciclo-oxigenasa plaquetaria y, en consecuencia, bloquea la síntesis de TXA_2 , el agente vasoconstrictor y agregante plaquetario; mientras que la producción vascular de PGI_2 no se modifica. En la preeclampsia, la aspirina puede rectificar el desequilibrio intravascular entre el tromboxano y la prostaciclina.

Varios ensayos clínicos randomizados valoraron los beneficios potenciales de la aspirina profiláctica en la prevención de la preeclampsia administrada a mujeres de bajo riesgo.

En un estudio asignaron al azar a 604 nulíparas con una edad inferior a 28 años a recibir 60 mg/día de aspirina o un placebo desde la semana 24 de gestación hasta el parto. En comparación con el grupo placebo, el grupo que recibió el fármaco presentó un descenso estadísticamente significativo en la incidencia de preeclampsia y en los niveles de tromboxano B_2 (metabolito del TXA_2), sin diferencias en la tasa de complicaciones maternas o neonatales como bajo peso al nacer, nacimiento pretérmino y muerte fetal.

Otros autores administraron a 1.485 y a 1.500 gestantes nulíparas de bajo riesgo, 60 mg/día del fármaco o placebo respectivamente, desde antes de la semana 26 hasta el parto. El grupo tratado experi-

mentó una reducción del 26% en la incidencia de preeclampsia en comparación con el grupo placebo (4,6% vs 6,3%; $p = 0,05$).

En este estudio las mujeres que recibieron aspirina tuvieron un aumento en el riesgo de desprendimiento de la placenta normoinsera (0,7% vs 0,1%; $p = 0,01$); no existieron otras diferencias entre ambos grupos.

En el "CLASP Collaborative Group" se asignaron al azar 9.364 mujeres a recibir 60 mg/día de aspirina o un placebo. Las mujeres fueron elegibles para entrar en el ensayo para profilaxis ($n = 8,021$) o tratamiento ($n = 1,343$) si estaban entre las semanas 12-32 de gestación y tenían síntomas o signos de preeclampsia o de crecimiento intrauterino retardado o se consideraba que tenían un alto riesgo de desarrollar preeclampsia o crecimiento intrauterino retardado. Este estudio encontró una pequeña reducción en la tasa de nacidos pretérmino en las mujeres tratadas con aspirina, pero no objetivó diferencias en la incidencia de preeclampsia o de restricción del crecimiento intrauterino entre ambos grupos. La aspirina no se asoció con un aumento del riesgo de hemorragia de origen placentario o durante la preparación de la anestesia epidural, aunque se asoció con un leve incremento de las transfusiones tras el parto. Este ensayo pudo fracasar en su intento de demostrar un efecto de la aspirina por la variabilidad y subjetividad de los criterios de entrada, y por la utilización de un análisis estadístico muy conservador.

Otros ensayos estudiaron la eficacia de la administración de dosis bajas de aspirina en mujeres con alto riesgo de desarrollar una preeclampsia en función de varias pruebas de screening, como el "roll-over test", flujometría Doppler y prueba de la angiotensina II.

El ECPPA es un ensayo clínico multicéntrico diseñado para comparar el efecto de dosis bajas de aspirina (60 mg) frente a un placebo sobre la preeclampsia y otras complicaciones maternas y fetales asociadas con la hipertensión. Las gestantes, consideradas de alto riesgo, se incluyeron en el estudio entre las semanas 12 y 32 de gestación; 498 se asignaron al grupo del fármaco y 511 al placebo. No se observaron diferencias entre los grupos en la incidencia de proteinuria preecláptica (6,7% vs 6,0%), parto pretérmino (22,3% vs 26,1%), restricción del crecimiento intrauterino (8,5% vs a 10,1%) o de muertes perinatales (7,3% vs 6,0%). La aspirina no se asoció con un exceso significativo de hemorragia materna o fetal. Los resultados de este estudio no apoyan la administración profiláctica de rutina de dosis bajas en cualquier categoría de mujeres de alto riesgo, incluyendo aquellas con hipertensión crónica o con un riesgo especial de desarrollar una preeclampsia de comienzo precoz.

Se necesitan estudios adicionales para conocer la eficacia de la combinación de la aspirina con otros fármacos antitrombóticos, como heparina o ketanserina. En tal sentido, se demostró que el tratamiento de la mujer con enfermedad renal grave con heparina más aspirina redujo la prevalencia de preeclampsia sobreañadida en comparación con la ausencia de tratamiento o del uso de aspirina sólo. La lesión de los receptores celulares de serotonina-1 causó vasoconstricción y agregación plaquetaria mediada por la actuación de los receptores de serotonina-2 que actúan sin oposición.

La ketanserina es un antagonista selectivo de los receptores de serotonina-2. En un ensayo clínico doble ciego, randomizado y placebo-controlado se comparó la eficacia de la ketanserina (69 casos) y de un placebo (69 casos) en prevenir el desarrollo de la preeclampsia (ambos grupos recibieron aspirina). La frecuencia de preeclampsia fue significativamente menor, 2 vs 13, RR 0,15 (IC 95% 0,04-0,66) y de hipertensión grave, 6 vs 17; $p = 0,02$, en el grupo que recibió ketanserina que en el grupo con placebo. Existió también una tendencia a menor mortalidad perinatal, menor incidencia de desprendimiento normoplacentario y de preeclampsia antes de la semana 34, así como un peso medio al nacer más alto en el grupo tratado con ketanserina. Estos datos sugieren que la asociación de ketanserina a la aspirina disminuye el número de casos de preeclampsia y de hipertensión grave.

Los resultados tan dispares que se encuentran en la literatura sobre la eficacia de las dosis bajas de aspirina en la prevención de la preeclampsia pueden ser debidos a la incumplimiento del tratamiento en los grandes ensayos clínicos realizados recientemente en las gestantes de bajo riesgo. Todos los ensayos clínicos iniciales, de pequeño tamaño, se realizaron identificando a gestantes de alto riesgo por parte de sus médicos y el cumplimiento del tratamiento por estas pacientes es muy alto.

La evaluación del tratamiento con dosis bajas de aspirina es difícil ya que no se realizó ningún estudio sobre la relación entre la dosis y la respuesta para conocer cuál es la dosis óptima; así como la duración ideal del tratamiento, el comienzo o final no están bien definidos. El principal problema de todos estos estudios es el reclutamiento de las pacientes, ya que no existen pruebas fiables y precoces que estimen el riesgo que tiene una mujer de desarrollar una preeclampsia.

Los resultados de los ensayos clínicos realizados sobre la eficacia de la aspirina para prevenir la preeclampsia no apoyan el uso generalizado del fármaco con este objetivo.

En relación a la restricción del crecimiento intraute-

rino (RCIU), tres ensayos clínicos, dos randomizados y uno no randomizado, estudiaron la eficacia de la aspirina a dosis bajas en la prevención del RCIU en la mujer asintomática de alto riesgo. El ensayo CLASP no encontró diferencias entre las mujeres tratadas con aspirina o con placebo y en el otro ensayo con asignación al azar, 24 mujeres sin el antecedente de malos resultados perinatales recibieron 150 mg/día de aspirina o un placebo desde la semana 15 - 18 de gestación; las que recibieron aspirina tuvieron niños más grandes (media 225 g) y la proporción de nacidos pesando menos del 10º percentil descendió desde el 26% al 13% en el grupo tratado. El ensayo no randomizado también encontró una reducción significativa de RCIU en el grupo tratado con aspirina.

En otro ensayo randomizado se administró 100 mg/día de aspirina o un placebo a mujeres en que se diagnosticó RCIU con insuficiencia útero-placentaria entre la semana 28 a 36 de gestación sin que se demostrase efecto beneficioso del tratamiento sobre el crecimiento fetal.

Un metaanálisis incluyó 13 ensayos clínicos randomizados publicados con información sobre el efecto de la aspirina a dosis bajas administradas profilácticamente con el objetivo de prevenir el RCIU. En las 13.234 mujeres, la aspirina demostró una reducción significativa en la incidencia de RCIU, OR 0,82 (IC 95% 0,72-0,93; $p = 0,003$), y reducción no significativa en la mortalidad perinatal OR 0,84 (IC 95% 0,66-1,08). El análisis de subgrupos indicó que la aspirina fue eficaz a dosis de 50 a 80 mg/día, para el RCIU un OR 0,87 (IC 95% 0,76-0,99), para la mortalidad OR 0,90 (IC 95% 0,70-1,16). Sin embargo el efecto preventivo fue mayor a dosis más altas entre 100 y 150 mg/día, así para el RCIU valores de OR 0,36 (IC 95% 0,22-0,59) para la mortalidad OR 0,40 (IC 95% 0,16-0,97), y entre las mujeres que entraron en el estudio antes de la semana 17 de gestación para el RCIU un OR 0,35 (IC 95% 0,21-0,58); para la mortalidad OR 0,43 (IC 95% 0,17-1,06). El resultado de este metaanálisis demostró que el tratamiento con aspirina reduce el riesgo de RCIU. Sin embargo, la aspirina a dosis bajas no se debe utilizar rutinariamente en la mujer embarazada, al menos hasta que sea demostrada más claramente su eficacia.

También la aspirina a bajas dosis se utilizó en la prevención de las pérdidas repetidas de la gestación asociadas con anticuerpos anticardiolipina (AAC) ya que los anticuerpos antifosfolípidos se asocian con la pérdida de la gestación. Se sugirió una posible relación entre anticuerpos antifosfolípidos, aborto espontáneo recurrente y anomalías congénitas. Estos anticuerpos causan la activación de las células endoteliales, hecho que fue propuesto como una de las causas de malformaciones congénitas, las que pueden ser consecuencia de accidentes vasculares embrionarios

como consecuencia de la interacción de los anticuerpos antifosfolípidos con las células endoteliales.

En algunas mujeres con antecedentes de aborto espontáneo a repetición existe deficiencia de PGI_2 , vasodilatadora y anti-agregadora plaquetaria y/o una sobreproducción del TXA_2 su antagonista endógeno. El tratamiento con aspirina inhibe la producción de TXA_2 tanto en las mujeres con ACC como sin ellos, en aquellas que continuaron su embarazo o que evolucionaron hacia el aborto. Además la aspirina reduce la excreción urinaria de los metabolitos del TXA_2 , pero no parece afectar la excreción de los metabolitos de la PGI_2 . Sin embargo, aunque el tratamiento con aspirina a dosis bajas causa un cambio bioquímico deseable, no mejora el pronóstico de las mujeres con abortos de repetición con o sin anticuerpos antifosfolípidos detectables.

En 202 mujeres con pérdida no explicada de al menos dos fetos con al menos un autoanticuerpo y que iniciaron un embarazo fueron asignadas al azar a recibir 0,5 a 0,8 mg/kg/día de prednisona y 100 mg/día de aspirina o placebo durante todo el embarazo. El 65% de las madres en el grupo tratado tuvieron un nacido vivo y el 56% en el grupo placebo ($p=0,19$). La incidencia de nacimiento pretérmino fue mayor en el grupo tratado (62%) que en el control (12%). El principal efecto secundario observado en las madres tratadas fue la hipertensión (13% vs 5%; $p = 0,02$). Los autores concluyeron afirmando que el tratamiento de la mujer con una pérdida recurrente del embarazo con prednisona y aspirina no es eficaz para lograr el nacimiento de un hijo vivo y aumenta el riesgo de parto pretérmino.

En 90 mujeres con antecedente de aborto de repetición y anticuerpos antifosfolípidos persistentemente positivos la administración de 75 mg/día de aspirina y 5.000 U cada 12 horas por vía subcutánea de heparina se asoció con una tasa de nacidos vivos del 71%, superior al 42% cuando sólo se administró aspirina, OR 3,37 (IC 95% 1,40-8,10). No existieron diferencias si el tratamiento se inició después de la semana 35. Las mujeres asignadas al tratamiento aspirina + heparina tuvieron un descenso medio en la densidad ósea de la columna lumbar del 5,4%.

Por otra parte, la administración a dosis bajas no modificó significativamente la flujometría Doppler en la arteria umbilical, ni afectó la circulación central ni regional del feto, ni del neonato.

Aunque algún informe señaló que la administración de aspirina a dosis bajas a lo largo de la gestación aumenta el riesgo de desprendimiento normoplacentario, el resultado de un metaanálisis realizado sobre 11 estudios publicados indicó que si existe algún riesgo debe ser mínimo.

No se asoció con aumento de complicaciones neo-

natales, aunque un estudio de casos y controles observó cómo el consumo materno de antiinflamatorios no esteroideos y aspirina durante el embarazo puede contribuir a un aumento del riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido.

En la cohorte de recién nacidos de las madres incluidas en el CLASP se realizó el seguimiento hasta los 12 meses a través de la información aportada por el médico de asistencia primaria y a los 18 meses de edad a través de la información proporcionada por los padres. Aunque este estudio no permitió descartar la existencia de efectos adversos, el estudio tranquilizó sobre la seguridad de la aspirina a dosis bajas administradas después del 1º trimestre del embarazo, al menos en relación con malformaciones congénitas, déficit motor importante o retraso en el desarrollo psicomotor.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

El consumo crónico durante el embarazo o de dosis altas intermitentemente debe ser evitado, especialmente por razones banales. Sin embargo, los efectos adversos comunicados son relativamente raros y relacionados con la dosis.

El fármaco puede afectar a la coagulación materna, fetal y neonatal y causar problemas hemorrágicos.

Bibliografía

- Asymbekova GU, Banartsev PD, Ochan TB, et al The pharmacokinetics and pharmacodynamics of prophylactic doses of aspirin in pregnant women from a group at risk for placental insufficiency. *Eksp Klin Farmakol* 1995;58:35-39.
- Bar J, Hod M, Pardo J, et al. Effect on fetal circulation of low-dose aspirin for prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: Doppler flow study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:262-5.
- Bleyer WA, Breckenridge RT. Studies on the detection of adverse drug reactions in the newborn. II. The effects of prenatal aspirin on newborn hemostasis. *JAMA* 1970;213:2049.
- Botet F, Romera G, Montagut P, et al. Neonatal outcome in women treated for the antiphospholipid syndrome during pregnancy. *J Perinat Med* 1997;25:192-6.
- Bremer HA, Rotmans N, et al. Effect of low-dose aspirin during pregnancy on fibrinolytic variables before and after parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:986-91.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;105-113.
- CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:619-29.
- Collins E. Maternal and fetal effects of acetaminophen and salicylates in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58 (suppl):57S.
- Collins E, Turner G. Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet* 1975;2:335.
- Coulam CB. Hypothesis: antiphospholipid antibodies associated with congenital anomalies? *Early Pregnancy* 1997;3:109-12.
- Dekker GA. The pharmacological prevention of pre-eclampsia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995;9:509-28.
- Di Sessa TG, Moretti ML, Khoury A, et al. Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:892-900.
- ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. ECPPA (Estudo Colaborativo para Prevencao da Pre-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:39-47.
- Ericksson M. Salicylate induced fetal damage late in pregnancy. An experimental study in mice. *Acta Paediatr Scand (suppl)* 1971;211:1.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 1988;71:122.
- González Campos J, Monedero M, Vinuesa M, et al. Abortions caused by anticardiolipin antibodies: prevention by low-dose acetylsalicylic acid. *Sangre (Barc)* 1997;42:179-82.
- Haslam RH. Neonatal purpura secondary to maternal salicylism. *J Pediatr* 1975;86:556.
- Haslam RR, Ekerdt H, Gillam GL. Haemorrhage in a neonate possibly due to maternal ingestion of salicylate. *J pediatr* 1974;84:556.
- Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr, et al. Low-dose aspirin: lack of association with an increase in abruptio placentae or perinatal mortality. *Obstet Gynecol* 1995;85:1055-8.
- Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1083-91.
- Heymann MA, Rudolph AM. Effects of acetylsalicylic acid on the ductus arteriosus and circulation in fetal lambs in utero. *Circ Res* 1976;38:418.
- Jackson AV. Toxic effects of salicylate on the foetus and mother. *J Pathol Bacteriol* 1948;60:587-93.
- Kallen BA, Olausson PO. Maternal drug use early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003;17:255-61.
- Klebanoff MA, Berendes HW. Aspirin exposure during the first 20 weeks of gestation and IQ at four years of age. *Teratology* 1988;37:249.
- Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al.

A altas dosis se pueden asociar con un aumento de la mortalidad perinatal, RCIU y efectos teratogénos. Cerca del término de la gestación puede prolongar la duración del embarazo. Además, se puede asociar con el cierre intraútero del conducto arterioso. Si se requiere la utilización de un fármaco analgésico y/o antipirético se debe considerar la utilización del paracetamol.

Debe ser evitada durante los últimos 3 meses de la gestación (aunque dosis bajas han sido utilizadas en la prevención de la preeclampsia durante este período). Si la madre ha consumido durante las dos últimas semanas al nacimiento, se debe realizar una valoración del neonato para descartar cualquier complicación hemorrágica.

No existen pruebas de que la administración a dosis bajas se asocie con riesgos significativos para la madre y/o el feto. Sin embargo, si éste se considera durante el embarazo, se recomienda que sea iniciado después de la semana 12 de gestación, cuando el riesgo de inducir anomalías cardíacas congénitas es mínimo.

De acuerdo con los datos disponibles, parece razonable recomendar el uso profiláctico de bajas dosis de aspirina en mujeres con el antecedente de pérdida de la gestación después del 1º trimestre con insuficiencia placentaria; mujer con el antecedente de RCIU grave en una gestación previa sea debido a una preeclampsia o de causa desconocida; o en la mujer con el antecedente de una preeclampsia de comienzo precoz en una gestación previa que obligó a terminar el embarazo antes de la semana 32.

En base a los mismos datos se recomienda que la aspirina con ese objetivo no se utilice en la mujer nulípara sana, con hipertensión arterial crónica moderada o con preeclampsia establecida.

Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997;337:148-53. • Leitch H, Egarter C, Husslein P, et al. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:450-9. • Levy G, Procknal JA, Garrettson LK. Distribution of salicylate between neonatal and maternal serum at diffusion equilibrium. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:210-4. • Lewis RB, Schulman JD. Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on the duration of human gestation and labour. *Lancet* 1973;2:1159-61. • Lippert TH, Muck AO. Is prevention of pre-eclampsia with low dosage aspirin possible? Critical assessment of available studies. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996;56:88-92. • Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. CLASP collaborative group. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:861-868. • Lynd PA, Andreasen AC, Wyatt RJ. Intrauterine salicylate intoxication in a newborn. *Clin pediatr* 1976;15:912. • Maher JE, Owen J, Hauth J, et al. The effect of low-dose aspirin on fetal urine output and amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:885-8. • Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. *Teratology* 1997;56:241-3. • McCoy MC, Wang Y, Coffman TM, et al. Effects of low-dose aspirin therapy on plasma levels of polyunsaturated fatty acids: a preliminary investigation. *Am J Perinatol* 1995;12:371-4. • McParland P, Pearce JM, Chamberlain GVP. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1990;335:1552-5. • Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Br Med J* 1971;1:523-7. • Newnham JP, Godfrey M, Walters BJ, et al. Low dose aspirin for the treatment of fetal growth restriction: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:370-4. • North RA, Ferrier C, Gamble G, et al. Prevention of preeclampsia with heparin and antiplatelet drugs in women with renal disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:357-62. • Oalmisano PA, Cassidy G. Salicylate exposure in the perinate. *JAMA* 1969;209:556. • Owen J, Maher JE, Hauth JC, et al. The effect of low-dose aspirin on umbilical artery Doppler measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:907-11. • Rai R, Cohen H, et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *BMJ* 1997;25:314:253-7. • Richards ID. Congenital malformations and environmental influences in pregnancy. *Br J Prev Soc Med* 1969;23:218-25. • Rothman KJ, Fyler DC, et al. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol* 1979;109:433-9. • Rudolph AM. The effects of nonsteroidal antiinflammatory compounds on fetal circulation and pulmonary function. *Obstet Gynecol* 1981;58:63S. • Rymark P, Bernthorpe E, Nordsjö P, et al. Low-dose aspirin to pregnant women: single dose pharmacokinetics and influence of short term treatment on bleeding time. *J Perinat Med* 1994;22:205-11. • Saxen I. Associations between oral clefts and drugs during pregnancy. *Int J Epidemiol* 1975;4:37-44. • Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989;321:351. • Schrocksnadel H, Sitte B, Alge A, et al. Low-dose aspirin in primigravidae with positive roll-over test. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:146-150. • Sibai BM. Preeclampsia-eclampsia. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1990;13:1. • Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993;329:1213-8. • Slone D, Heinonen OP, Kaufman DW, et al. Aspirin and congenital malformations. *Lancet* 1976;1:1373. • Soller RW, Stander H. Maternal drug exposure and perinatal intracranial hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1981;58:735-7. • Steyn DW, Odendaal HJ. Randomised controlled trial of ketanserin and aspirin in prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 1997;350:1267-71. • Streissguth AP, Treder RP, Barr HM, et al. Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. *Teratology* 1987;35:211. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:14-5. • Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1996;54:84-92. • Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom-Anttila V, et al. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod* 1997;12:1567-72. • Turner G, Collins E. Fetal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet* 1975;2:338. • Uzan S, Beaufils M, Breat G, et al. Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial. *Lancet* 1991;337:1427-31. • Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics* 1996;97:658-63. • Veille JC, Hanson R, Sivakoff M, et al. Effects of maternal ingestion of low-dose aspirin on the fetal cardiovascular system. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1430-7. • Wallenburg HCS, Dekker GA, Markovitz JW, et al. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986;1:1-3. • Wallenburg HCS, Rotmans N. Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low-dose aspirin and dipyridamole. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1230-5. • Walsh SW. Physiology of low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1990;14:152. • Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:335. • Waltman R, Tricomi V, Shabanah EH, et al. The effect of anti-inflammatory drugs on parturition parameters in the rat. *Prostaglandin* 1973;4:93. • Warkany J, Takacs E. Experimental production of congenital malformations in rats by salicylate poisoning. *Am J Pathol* 1959;35:315. • Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects. *N Engl J Med* 1989;321:1639-42. • Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:347-52.

Fármaco		ADALIMUMAB			
Grupo farmacológico		Agente inmunosupresor selectivo			
FDA		CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a monos a dosis superiores a las utilizadas en el ser humano no reportó efectos embriotóxicos ni teratogénicos pero no se analizaron efectos carcinogénicos o sobre la reproducción.

No hay experiencia con el uso en mujeres embarazadas y no se disponen de datos clínicos sobre

toxicidad neonatal ni efectos del fármaco sobre la fertilidad.

Sin embargo, teóricamente los inhibidores del factor de necrosis tumoral α podrían interferir la implantación, la ovulación, y la respuesta inmune normal en el recién nacido; pero estos datos no fueron confirmados clínicamente.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embara-

zo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación no indican efectos peligrosos directos o indirectos, en relación con el desarrollo del embrión y/o feto, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal.

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones, y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso en el curso de la gestación especialmente durante el 1º trimestre.

Bibliografía

• Breedveld F, Rau R, Van Riel P, et al. Sustained Efficacy over 5 years with Adalimumab (Humira®) in patients with active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(Suppl.):S118. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005; 29-30. • Kempeni J. Preliminary results of early clinical trials with the fully human TNF-Alpha monoclonal antibody D2E&. *Ann Rheum Dis* 1999;58(Suppl.1):70-2. • Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumor necrosis factor- α antagonists. *Drug Saf* 2004;27:307-24. • Van de Putte L, Rau R, Burmester G. Sustained 5-year efficacy of Adalimumab (Humira®) monotherapy in DMARD-Refractory Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;8(Suppl.): S314.

Fármaco		ALFA-AMILASA			
Grupo farmacológico		Enzima antiinflamatoria			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información 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

Ante la ausencia de información sobre el uso en el animal de experimentación o en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso en el curso de la gestación.

Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1780.

Fármaco		ALOPURINOL			
Grupo farmacológico		Antigotoso			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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 administración a ratones a dosis superiores a las recomendadas al ser humano, causó paladar hendid y anomalías esqueléticas. Sin embargo, cuando se utilizan en otras especies de animales no se observó efecto alguno.

Se describieron 4 casos de exposición al fármaco en el 2º o 3º trimestre de la gestación, junto a otros fármacos antineoplásicos a dosis de 300-400 mg en mujeres con diagnóstico de leucemia y embarazo. En dos nacieron niños sanos, otro con restricción del crecimiento intrauterino debido probablemente a preeclampsia severa y finalmente uno con crecimiento retardado en la infancia pero que además padecía de agenesia del riñón izquierdo, hidronefrosis del riñón contralateral y calcificaciones hepáticas.

ticas. Sin embargo, como el fármaco fue utilizado luego de la semana 20 de gestación, se descartaría toda relación con él.

No se dispone de información sobre si la administración a la madre tiene efectos adversos sobre el feto.

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.

Bibliografía

• Awidi AS, Tarawneh MS, Shubair KS, et al. Acute leukemia in pregnancy: report of five cases treated with a combination with included a low dose of Adriamycin. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:881-4. • Boros SJ, Reynolds J. Intrauterine growth retardation following third-trimester exposure to busulfan. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:111-2. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;44-5. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;105. • Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fujii T, Nishimura H. Comparison of teratogenic action of substances related to purine metabolism in mouse embryos. *Jpn J Pharmacol* 1972;22:201-6. • O'Donnell R, Costigan C, O'Connell LG. Two cases of acute leukaemia in pregnancy. *Acta Haematol* 1979;61:298-300.

Fármaco		AURANOFINA			
Grupo farmacológico		Sal de oro con actividad antiinflamatoria			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 lo hace en el animal de experimentación.

Sin embargo, el oro cruza la placenta en la mujer que lo recibe en forma de aurotiomato. La placenta presenta pequeños depósitos de oro y se pueden detectar pequeñas cantidades en hígado y riñones fetales.

En conejas preñadas la administración a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano (DSRH) causa disminución de la ingesta materna, del peso materno y fetal; además existe un incremento en relación con los controles, de la incidencia de reabsorciones embrionarias, abortos y anomalías congénitas, principalmente defectos abdominales como gastrosquisis y hernia umbilical.

En las ratas preñadas a DSRH se observa un incremento sobre los controles de la incidencia de reabsorciones y un descenso en el número de fetos y en el peso de la camada asociado con la toxicidad materna.

El significado de estas observaciones no se conoce ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó que la administración de sales de oro a la mujer embarazada se asocie con defectos congénitos en el feto.

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. El fármaco sólo se debe utilizar cuando sea claramente necesario o los beneficios esperados sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Aunque los compuestos de oro no parecen tener efectos adversos sobre el feto, la experiencia clínica es muy limitada y no se dispone de estudios de seguimiento a largo plazo.

Se aconseja suprimir el tratamiento con sales de oro tras el diagnóstico de gestación si es posible; es necesario considerar la lenta eliminación del oro y su persistencia en los tejidos corporales cuando una mujer tratada con sales de oro planea quedarse embarazada.

Sin embargo, siempre que sea posible el tratamiento con sales de oro debe interrumpirse antes de la concepción. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con sales de oro debe ser informada de los riesgos teóricos para el feto, así como de los resultados generalmente favorables observados en la especie humana.

Bibliografía

• Freyberg RH, Ziff M, Baum J. Gold therapy for rheumatoid arthritis. In Hollander JL, McCarty DJ Jr, eds. Arthritis and Allied Conditions. ed. 8. Philadelphia: Lea & Febiger, 1972:479. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:25. • Rocker I, Henderson WJ. Transfer of gold from mother to fetus. Lancet 1976;2:1246. • Rogers JG, et al. Possible teratogenic effects of gold. Aust Paediatr J 1980;16:194-5. • Sweetman SC, Blake PS, McMcGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:24.

Fármaco		AUROTIOGLUCOSA			
Grupo farmacológico		Sal de oro con actividad antiinflamatoria			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta presentando pequeños depósitos de oro, además se pueden detectar pequeñas cantidades en hígado y riñones fetales.

En estudios animales el fármaco es teratogénico durante el período de organogénesis cuando se administró a 140 - 175 veces superiores a la dosis habitual en el ser humano.

Por su parte, la administración de auranofina (sal de oro por vía oral) a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano causa disminución de la ingesta materna, del peso materno y del peso fetal; además, existe un incremento, en relación con los controles, de la incidencia de reabsorciones embrionarias, abortos y anomalías congénitas, principalmente defectos abdominales como gastrosquisis y hernia umbilical.

El significado de estas observaciones no se conoce, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó que la administración de sales de oro a la mujer embarazada se asocian con defectos con-

génitos en el feto.

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. El fármaco sólo se debe utilizar cuando sea claramente necesario o los beneficios esperados sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Aunque los compuestos de oro no parecen tener efectos adversos sobre el feto, la experiencia clínica es muy limitada y no se dispone de estudios de seguimiento a largo plazo.

Se aconseja suprimir el tratamiento con sales de oro tras el diagnóstico de gestación si es posible; es necesario considerar la lenta eliminación del oro y su persistencia en los tejidos corporales cuando una mujer tratada con sales de oro planea quedarse embarazada.

Sin embargo, siempre que sea posible el tratamiento con sales de oro debe interrumpirse antes de la concepción. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con sales de oro debe ser informada de los riesgos teóricos para el feto.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:135. • Freyberg RH, Ziff M, Baum J. Gold therapy for rheumatoid arthritis. In Hollander JL, McCarty DJ Jr, eds. Arthritis and Allied Conditions. ed. 8. Philadelphia: Lea & Febiger, 1972:479. • Rocker I, Henderson WJ. Transfer of gold from mother to fetus. Lancet 1976;2:1246. • Rogers JG, et al. Possible teratogenic effects of gold. Aust Paediatr J 1980;16:194-5. • Sweetman SC, Blake PS, McMcGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:25.

Fármaco	AUROTOMALATO				
Grupo farmacológico	Sal de oro con actividad antiinflamatoria				
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada, cruza la placenta presentando pequeños depósitos de oro, además se pueden detectar pequeñas cantidades en hígado y riñones fetales.

En estudios animales la administración de sales de oro durante el período de organogénesis a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano causa disminución de la ingesta materna, del peso materno y fetal; además, existe un incremento, en relación con los controles, de la incidencia de reabsorciones embrionarias, abortos y anomalías congénitas, principalmente defectos abdominales como gastrosquisis y hernia umbilical.

El significado de estas observaciones no se conoce, ya que los estudios en el animal de experimentación no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

No se informó que la administración de sales de oro a la mujer embarazada se asocie con defectos congénitos en el feto.

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. Aunque los compuestos de oro no parecen tener efectos adversos sobre el feto, la experiencia clínica es muy limitada y no se dispone de estudios de seguimiento a largo plazo.

El fármaco sólo se debe utilizar cuando sea claramente necesario o los beneficios esperados sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Se aconseja suprimir el tratamiento con sales de oro tras el diagnóstico de gestación si es posible; es necesario considerar la lenta eliminación del oro y su persistencia en los tejidos corporales cuando una mujer tratada con sales de oro planea quedarse embarazada.

Sin embargo, siempre que sea posible el tratamiento con sales de oro debe interrumpirse antes de la concepción. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con sales de oro debe ser informada de los riesgos teóricos para el feto.

Bibliografía

• Freyberg RH, Ziff M, Baum J. Gold therapy for rheumatoid arthritis. In Hollander JL, McCarty DJ Jr, eds. Arthritis and Allied Conditions. ed. 8. Philadelphia: Lea & Febiger, 1972:479. • Rocker I, Henderson WJ. Transfer of gold from mother to fetus. Lancet 1976;2:1246. • Rogers JG, et al. Possible teratogenic effects of gold. Aust Paediatr J 1980;16:194-5. • Sweetman SC, Blake PS, McMcGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:25.

Fármaco	AZATIOPRINA				
Grupo farmacológico	Inmunosupresor				
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética

ca en la mujer embarazada; es metabolizada "in vivo" a 6-mercaptopurina (ver mercaptopurina). Tanto el

fármaco como sus metabolitos, la mercaptopurina y el ácido tiourico, cruzan la placenta humana.

La administración a ratones y conejos a dosis similares a las utilizadas en el ser humano (5 mg/kg/día) es teratogénica, causando anomalías esqueléticas y viscerales pero no demostró serlo en ratas.

Otros autores informaron que la administración al conejo a pequeñas dosis es teratogénica produciendo reducción de los miembros, pero no en ratas ni ratones.

Durante su uso en el embarazo hay reportes que indican que el fármaco es mutagénico, observándose anomalías cromosómicas en el ser humano, pero reversibles una vez que se interrumpe el tratamiento. Se documentó el caso de un nacido con dos aberraciones cromosómicas aparentes "de novo", cuya madre recibió el fármaco asociado a prednisona antes y durante el embarazo.

Algunos autores observaron aumento en la frecuencia de anomalías cromosómicas (roturas, deleciones, fragmentos, etc.) en los linfocitos de receptoras de trasplantes renales tratada con el fármaco y en sus hijos; las anomalías desaparecieron entre los 2-6 años de edad y no se asociaron con problemas clínicos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 7 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 1 recién nacido (14,3%) presentó malformación congénita mayor de ninguno esperado, pero el tipo de malformación no fue especificado. No observaron malformaciones en 6 categorías como ser malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, hipospadias o defectos de reducción de miembros.

Las observaciones disponibles sugieren que es un fármaco relativamente seguro durante el embarazo. Numerosos reportes documentaron su uso en mujeres con trasplantes renales, hepáticos o cardíacos y en ninguno de ellos demostró asociación con malformaciones congénitas.

Existen informes ocasionales que indican la aparición de anomalías estructurales; se reportó un caso de polidactilia preaxial habiendo recibido la madre 200 mg/día del fármaco y 20 mg/día de prednisona durante el embarazo; en otro, se asoció a un gran mielomeningocele y anomalías de las extremidades habiendo estado el padre sometido a tratamiento a largo plazo. Además se reportaron casos de atresia de la válvula pulmonar, pie equino-varo bilateral, hipospadias, parálisis cerebral asociada a hemorragia cerebral, entre otras.

Existe un aumento en la incidencia de nacidos de bajo peso para la edad de la gestación en los fetos expuestos, aunque es difícil conocer si este hecho es debido a la acción del fármaco, de otros fármacos asociados o a la enfermedad materna.

Los niveles de inmunoglobulinas en los nacidos de madres tratadas durante el embarazo son generalmente normales; sin embargo, se comunicó algún caso de inmunodepresión transitoria.

Se describió un caso clínico, en que la madre recibió 150 mg de azatioprina y 30 mg de prednisona diariamente durante todo el embarazo, informaron la existencia de linfopenia, infección por citomegalovirus, disminución de los niveles de IgG e IgM y del tamaño del timo; a las 10 semanas la mayoría de las alteraciones habían desaparecido.

Otro informe señaló como el recuento materno de leucocitos maternos a la semana 32 de gestación está significativamente correlacionado con el recuento de leucocitos fetales en sangre del cordón al nacer.

Se informó de 2 casos de isoinmunización Rh grave tratados con éxito desde la semana 25 de gestación con plasmaféresis, prednisona y azatioprina. Ambos fetos nacieron con enfermedad hemolítica moderada y sólo se requirió una exanguinotransfusión en cada uno.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Su uso durante el 1º trimestre no parece estar asociado con aumento evidente del riesgo de malformaciones congénitas. La exposición durante el 2º y 3º trimestres puede afectar al sistema inmunitario fetal, siendo el resultado de un nacido con compromiso transitorio del sistema inmunitario y menor peso al nacer. Sin embargo, su exposición en la mujer receptora de un órgano transplantado no se debe interrumpir durante el embarazo por la propia naturaleza de la indicación que aconseja su utilización.

Por lo tanto se debe utilizar con precaución durante el embarazo ya que existen efectos sobre el feto aún no bien precisados. Los beneficios del tratamiento deben ser valorados antes de iniciar el tratamiento en pacientes en edad reproductiva. No existen estudios adecuados, ni bien controlados en la mujer embarazada.

La mujer con colitis ulcerosa debe ser informada que si desea quedar embarazada, lo intente en un periodo de remisión de la enfermedad. Si se está utilizando azatioprina puede ser mantenida durante la gestación si la indicación es clara.

Bibliografía

• Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99:443-6. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;136-9. • Cararach V, Carmona F, et al. Pregnancy after renal transplantation: 25 years experience in Spain. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:122-5. • Coté CJ, Meuwissen HJ, Pickering RJ. Effects on the neonate of prednisone and azathioprine administered to the mother during pregnancy. *J Pediatr* 1974;85:324-8. • Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:233-9. • Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy in renal transplant recipients. *J Reprod Med* 1982;27:613-21. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;96. • De Witte DB, Buick MK, Stephen EC, et al. Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. *J Pediatr* 1984;105:625-8. • Fabre González E, González de Agüero R. *Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia*. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Haugen G, Fauchald P, Sodal G, et al. Pregnancy outcome in renal allograft recipients: influence of ciclosporin A. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;39:25-9. • Haugen G, Fauchald P, Sodal G, et al. Pregnancy outcome in renal allograft recipients in Norway. The importance of immunosuppressive drug regimen and health status before pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:541-6. • Kirk EP. Organ transplantation and pregnancy. A Case report and review. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1629-34. • Leb DE, Weisskopf B, Kanovitz BS. Chromosome aberrations in the child of a kidney transplant recipient. *Arch Intern Med* 1971;128:441-4. • Little BB. Immunosuppressant therapy during gestation. *Semin Perinatol* 1997;21:143-8. • Modigliani R. Drug therapy for ulcerative colitis during pregnancy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:854-7. • Ostensen M. Treatment with immunosuppressive and disease modifying drugs during pregnancy and lactation. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:148-52. • Pirson Y, Van Lierde M, Ghysen J, et al. Retardation of fetal growth in patients receiving immunosuppressive therapy. *N Engl J Med* 1985;313:328. • Rabasseda i Bruguera X. *Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir*. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;26. • Sarrikoski S, Seppala M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:1100-6. • Schmid BP. Monitoring of organ formation in rat embryos after in vitro exposure to azathioprine, mercaptopurine, methotrexate or cyclosporin A. *Toxicology* 1984;31:9-21. • Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989;63. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1541. • Tallent MB, Simmons RL, Najarian JS. Birth defects in child of male recipient of kidney transplant. *JAMA* 1970;211:1854-5. • The Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association. Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:839-45. • Ville Y, Fernandez H, Samuel D, et al. Pregnancy in liver transplant recipients: course and outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:896-902. • Williamson RA, Karp LE. Azathioprine teratogenicity: review of the literature and case report. *Obstet Gynecol* 1981;58:247-50. • Zeballos J, Perez-Cerda F, Riao D, et al. Anesthetic management of liver transplantation in a pregnant patient with fulminant hepatitis. *Transplant Proc* 1991;23:1994-5.

Fármaco		BROMELINA			
Grupo farmacológico		Enzimas proteolíticas antiinflamatorias			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un concentrado de enzimas proteolíticas derivadas de la planta de la piña, *Ananas comosus*, empleado como complemento en el tratamiento de la inflamación de partes blandas y edema asociado a traumatismos y cirugía.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información 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

Ante la ausencia de información sobre la exposición al animal de experimentación así como del uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso en el curso de la gestación.

Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1792.

Fármaco		CALCITONINA			
Grupo farmacológico		Hormona			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	C	B3	B3	B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Hormona polipeptídica secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides de los mamíferos disponible comercialmente de origen humano o de salmón, difieren estructuralmente en la secuencia de aminoácidos pero su actividad farmacológica es la misma. La de salmón es más potente en base a su peso (50 veces más) y con mayor duración de acción.

Por su naturaleza polipeptídica, es destruida en el tracto digestivo, por lo que se administra por vía parenteral.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; aparentemente el fármaco no cruza la placenta humana.

La administración de calcitonina de salmón a conejos a dosis 14 a 56 veces superiores a las recomendadas en el ser humano, disminuyó el peso de los recién

nacidos. Como parece ser que no cruza la placenta, este efecto puede ser debido a los cambios metabólicos causados en el animal gestante.

No se dispone de información si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o efectos adversos sobre el feto humano; no existen estudios adecuados.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado efectos adversos no teratogénos sobre el feto y como no existen estudios adecuados en mujeres, no se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Calcitonin. Section 68:24. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1984. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:207-8. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:59. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fuchigami K, Ito I, Ishimura K et al. Teratogenicity study of synthetic salmon calcitonin (TZ-CT) in rabbits. Oharmacometrics 1986;32:679-84. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:40.

Fármaco		CARISOPRODOL			
Grupo farmacológico		Relajante muscular			
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 conoce la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana.

No se dispone de información si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o efectos adversos sobre el feto.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 14 casos de exposición

al fármaco durante el 1º trimestre. No observaron relación alguna entre anomalías congénitas fetales y la exposición a este grupo de fármacos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 326 fueron expuestos durante el 1º trimestre, 20 (6,1%) malformaciones mayores de 14 esperadas, incluidas (encontradas/esperadas) 3/3 malformaciones cardiovasculares, 2/0,5 labio leporino, 1/1 hi-

pospadia, entre las principales. No informaron malformaciones en otras 3 categorías asignadas como espina bífida, polidactilia o defectos de reducción de miembros. Sólo con el labio leporino pudiera atribuirse una asociación con la exposición al fármaco pero otros factores, como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pueden haber influido en los datos.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Carisoprodol. Section 12:20. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:794-5. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;232-3. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;357-65.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en animales y aquellos realizados en mujeres son en muy escasos, 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.

Fármaco		CELECOXIB			
Grupo farmacológico		Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d
Uso próximo al nacimiento: D					

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas a dosis 6 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano (DMRH) produce aumento, dosis dependiente, de hernias diafragmáticas. Por otra parte, cuando se administran a dosis aproximadamente 7 veces superiores a la DMRH no demostró alteraciones en el trabajo de parto.

La administración a conejos a dosis equivalentes a la DMRH produjo en un aumento en la incidencia de efectos septales y alteraciones de la fusión ósea.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400 a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo compararon con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron fármaco alguno en el mismo periodo; en ambos grupos solo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%)

malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), resultando un OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro reportaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asocia con efectos adversos fetales. Sin embargo, cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos espontáneos también fueron reportados por otros autores.

En tanto que otros manifestaron que si bien no hallaban relación en general con malformaciones congénitas, lo hallaron con malformaciones cardíacas y labio leporino, específicamente en un estudio propectivo que incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando que para todas las malformaciones un OR 1,04 (IC 95% 0,84-1,29), pero para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01-6,78).

El fármaco es un inhibidor de la síntesis de las pros-

taglandinas y este grupo de fármacos, teóricamente, puede causar la constricción del ductus arterioso intraútero, disminución del flujo urinario fetal e hipertensión pulmonar persistente en el neonato (ver indometacina).

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 (ver indometacina).

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;263-6. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;103. • Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001;15:371-5. • Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ 2003;327:368-71. • Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. BMJ 2001;322:266-70.

Fármaco		CICLOBENZAPRINA, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Relajante muscular			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas, ratones y conejos a dosis 20 veces superiores a las recomendadas en el ser humano no demostró efectos teratogénicos.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 545 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 24 (4,4%) malformaciones congénitas mayores de 23 esperadas, incluyendo (encontradas/esperadas) 5/5 malformaciones cardiovasculares, 1/1 labio leporino, 2/2 polidactilia. No se observaron en otras 3 categorías asignadas como espina bífida, hipospadias o

defectos de reducción de miembros.

Un estudio previo de los mismos autores analizó 168 gestaciones expuestas al fármaco en el 1º trimestre, halló 12 malformaciones mayores de 10 esperadas. La combinación de ambos estudios no reveló asociación ente el fármaco y defectos congénitos.

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.

Aunque la posibilidad de riesgo fetal es muy remota, se debe utilizar con precaución durante el embarazo.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;396.

Fármaco		COLCHICINA			
Grupo farmacológico		Antigotoso			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración tanto del fármaco como de su derivado, la desacetilmetilcolchicina, a bajas dosis a ratones y conejos tiene efectos teratogénos, en tanto que a altas dosis a ratones, ratas y conejos tiene efectos embriocidas.

También se observaron efectos mutagénicos sobre los blastocistos de conejos pero ningún efecto adverso cuando se administra a monas gestantes.

Se informó de un recién nacido con síndrome de Down atípico que falleció a las 24 horas de nacido, en que el padre de 27 años recibió tratamiento con el fármaco a dosis de 1 a 2 mg/día por un cuadro de gota durante 3 años. El cultivo de los leucocitos paternos en sangre como en muestras espermáticas demostró cambios mutagénicos cuando fueron expuestos, sin embargo desaparecieron 3 meses después de interrumpir el tratamiento. Los investigadores sugirieron que la exposición al fármaco podía haber causado anomalías espermáticas responsables del cuadro.

Este mismo grupo informó que los varones tratados expuestos tienen un aumento significativo de células con un número anormal de cromosomas y sugirieron que estos individuos tienen un riesgo mayor de engendrar fetos con trisomías que aquellos no expuestos al fármaco.

La certeza de esta afirmación ha sido puesta en duda; además existen numerosas referencias que describen el nacimiento de niños sanos cuyos padres estaban siendo tratados con el fármaco.

Se reportó además el uso en 130 mujeres con diagnóstico de fiebre familiar del Mediterráneo, no constatándose incremento en la tasa de anomalías en los recién nacidos así como tampoco aumento en las complicaciones.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos teratogénos sobre el feto.

Recomendaciones

Los estudios en animales revelaron efectos teratogénos y mutagénicos sobre el feto; así como se sospecha que puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

Como la experiencia clínica durante el embarazo es muy pequeña, no debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

El uso por el padre antes de la concepción no parece asociarse con riesgo reproductivo significativo y la azospermia es una complicación poco frecuente.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;379-81.
- Cestari AN, Botelho Vieira Filho JP, Yonenaga Y, et al. A case of human reproductive abnormalities possibly induced by colchicine treatment. Rev Bras Biol 1965;25:253-6.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;106.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Ferreira NR, Frola-Pessoa O. Trisomy after colchicine therapy. Lancet 1969;1:1160-1.
- Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever: possible adverse effects. N Engl J Med 1974;290:56.
- Hoefnagel D. Trisomy after colchicines therapy. Lancet 1969;1:1160.
- Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, et al. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. Am J Reprod Immunol 1992;28:245-6.
- Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1989:164-6.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:511-3.
- Trison J. Trisomy after colchicines therapy. Lancet 1969;1:370.
- Walker FA. Trisomy after colchicines therapy. Lancet 1969;1:257-8.
- Yu TF, Gutman AB. Efficacy of colchicine prophylaxis in gout. Prevention of recurrent gouty arthritis over a mean period of five years in 208 gouty subjects. Ann Intern Med 1961;55:179-92.

Fármaco		DIACEREÍNA			
Grupo farmacológico		Antiartrósico			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:37.

Fármaco		DICLOFENAC			
Grupo farmacológico		Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, pero cruza la placenta humana.

La administración a ratones, ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénicos; sin embargo a dosis maternas tóxicas se asocian a la distocia, gestación prolongada, disminución tanto del peso fetal como de la supervivencia.

Un estudio demostró que en ratas “in vivo” o “in vitro” producen labio leporino así como alteraciones en la implantación y la placentación.

No se informó que la exposición a la mujer embarazada se asocie con anomalías fetales; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 51 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 1 malformación congénita mayor (no especificada) fue observada de 2 esperados. No reportaron malformaciones en 6 categorías asignadas como malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida,

Recomendaciones

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso o evitarlo en el curso de la gestación.

polidactilia, defectos de reducción de miembros o bien hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas a pesar del escaso número de exposiciones.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400 a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo compararon con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron algún fármaco en el mismo periodo; en ambos grupos solo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), resultando OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro informaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajusta-

ron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asocia con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos también fueron reportados por algunos autores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no hallaban relación en general con malformaciones congénitas, lo hicieron específicamente para malformaciones cardíacas y labio leporino, como lo describió un estudio prospectivo que incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando que para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84–1,29), para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32–2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01–6,78).

Otro estudio de casos y controles incluyó datos de 5.015 recién nacidos con malformaciones cardíacas sin cromosomopatías y lo compararon usando datos del "Swedish Medical Birth Registry" con 577.730 nacidos que representaban la totalidad de nacimientos en Suecia durante los años 1.995 al 2.001, con el objeto de identificar la exposición de fármacos en las gestaciones tempranas y su relación con las cardiopatías congénitas. Hallaron 1.362 gestaciones expuestas al fármaco y 15 malformaciones cardíacas

resultando OR 1,30 (IC 95% 0,78–2,16). Solo para el naproxeno hallaron una relación positiva.

Se reportaron además varios casos clínicos de exposición del fármaco durante el 3º trimestre de la gestación o bien cerca del nacimiento, en los que informaban de hipertensión pulmonar persistente secundaria en el recién nacido por constricción del ductus arterioso intraútero, efecto atribuido a los AINE como inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas.

Además se describió con este grupo de fármacos la posibilidad de una prolongación de la duración del embarazo así como disminución del flujo urinario fetal (ver indometacina).

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Diclofenac sodium. Section 28.08.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1143.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:462-6.
- Carp HJ, Fein A, Nebel L. Effect of diclofenac on implantation and embryonic development in the rat. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988;28:273-7.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:102.
- Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001;15:371-5.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Kallen BA, Olausson PO. Maternal drug use early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod Toxicol 2003;17:255-61.
- Levin DL. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on fetal development, oxygenation, and the fetal circulation. Semin Perinatol 1980;4:35-44.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ 2003;327:368-71.
- Mas C, Menahem S. Premature in utero closure of the ductus arteriosus following maternal ingestion of sodium diclofenac. Aust n Z J Obstet Gynaecol 1999;39:106-7.
- Montenegro MA, Palomino H. Induction of chief palate in mice by inhibitors of prostaglandin synthesis. J Craniofac Genet Del Biol 1990;10:83-94.
- Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. BMJ 2001;322:266-70.
- Rein AJ, Nadajari M, et al. Contraction of the fetal ductus arteriosus induced by diclofenac. Fetal Diagn Ther 1999;14:24-5.
- Siu KL, Lee WH. Maternal diclofenac sodium ingestion and severe neonatal pulmonary hypertension. J Paediatr Child Health 2004;40:152-3.
- Siu SS, Yeung JH, Lau TK. A study on placental transfer of diclofenac in first trimester of human pregnancy. Hum Reprod 2000;15:2423-5.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:39-41.
- Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. Pediatrics 1996;97:658-63.
- Wilkinson AR, Aynsley Green A, Mitchell MD. Persistent pulmonary hypertension and abnormal prostaglandin E levels in preterm infants after maternal treatment with naproxen. Arch Dis Child 1979;54:942-5.
- Zenker M, Klinge J, Kruger C, et al. Severe pulmonary hypertension in a neonate caused by premature closure of the ductus arteriosus following maternal treatment with diclofenac: a case report. J Perinat Med 1998;26:231-4.

Fármaco		DIFLUNISAL			
Grupo farmacológico		Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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, aunque lo hace en pequeñas cantidades en el animal de experimentación.

La administración a conejos a dosis 2 veces superiores a las recomendadas en el ser humano (DRH), tiene efectos teratogénos y embriotóxicos. Resultados similares no se observaron en ratones y ratas expuestos a 2 a 3 veces superiores la DRH durante la organogénesis.

No se dispone de información sobre si la exposición del feto humano se asocia con anomalías fetales; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 258 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 19 (7,4%) observaron malformaciones congénitas de 10 esperados. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 1/3 malformaciones cardiovasculares, 1/0,4 labio leporino, 0/0 espina bífida, 1/1 polidactilia, 0/0 defectos de reducción de miembros y 1/1 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400 a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo compararon con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron algún fármaco en el mismo período; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), resultando OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto pre-

maturo informaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asocia con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos también fueron reportados por algunos autores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no hallaban relación en general con malformaciones congénitas, lo hicieron específicamente para malformaciones cardíacas y labio leporino, como lo describió un estudio prospectivo que incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando que para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84-1,29), para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC95% 1,01-6,78).

Como el fármaco es un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, con este grupo de fármacos se reportaron además casos clínicos de exposición durante el 3º trimestre de la gestación o bien cerca del nacimiento, en los que se informó de hipertensión pulmonar persistente secundaria en el recién nacido por constricción del ductus arterioso intraútero, efecto atribuido a los AINE. Además se describió la posibilidad de una prolongación de la duración del embarazo así como disminución del flujo urinario fetal (ver indometacina).

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 (ver indometacina).

Sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Diflunisal. Section 28.08.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;1149 2.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;478-80.
- Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15:371-5.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fuchs F. Prevention of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:809-20.
- Levin DL. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on fetal development, oxygenation, and the fetal circulation. *Semin Perinatol* 1980;4:35-44.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368-71.
- Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study.

BMJ 2001;322:266-70. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;101. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989;222. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:41-2. • Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, et al. Persistent pulmonary hipertensión of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. Pediatrics 1996;97:658-63.

Fármaco		ETODOLACO			
Grupo farmacológico		Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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, sin embargo por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga. La administración a ratas a dosis próximas a las recomendadas en el ser humano produce alteraciones en los miembros como polidactilia, sindactilia, oligoadactilia y falta de osificación de las falanges. En tanto que en conejos a dosis similares produce oligodactilia y sinostosis de los metatarsianos.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400 a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo compararon con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron algún fármaco en el mismo período; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), resultando OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro informaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asoció con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el

segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos también fueron reportados por otros autores.

Sin embargo, algunos manifestaron que si bien no hallaban relación en general con malformaciones congénitas, lo hicieron específicamente para malformaciones cardíacas y labio leporino, como lo describió un estudio prospectivo que incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84-1,29), para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01-6,78).

Como el fármaco es un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, con este grupo de fármacos se reportaron además casos clínicos de exposición durante el 3º trimestre de la gestación o bien cerca del nacimiento, en los que se informó de hipertensión pulmonar persistente secundaria en el recién nacido por constricción del ductus arterioso intraútero, efecto atribuido a los AINE. Además se describió la posibilidad de una prolongación de la duración del embarazo así como disminución del flujo urinario fetal (ver indometacina).

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 (ver indometacina).

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican 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;616-7. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Ericson A, Kallen BA]. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001;15:371-5. • Levin DL. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on fetal development, oxygenation, and the fetal circulation. Semin Perinatol 1980;4:35-44. • Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal

anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368-71. • Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322:266-70. • Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics* 1996;97:658-63.

Fármaco	FENILBUTAZONA					
Sinónimos	Butadiona					
Grupo farmacológico	Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; tanto el fármaco como su metabolito, la oxifenbutazona, cruzan la placenta humana.

La administración a ratas y conejos no tiene efectos teratógenos ni otros efectos fetales adversos, aunque se informó un aumento de la incidencia de nacidos muertos y disminución de la supervivencia neonatal en ambas especies.

No se informó que la exposición del feto humano se asocie con anomalías fetales; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 27 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 2 (7,4%) se observaron malformaciones congénitas de 1 esperado, incluyendo (encontradas/esperadas) 1/0,3 malformaciones cardiovasculares y 1/0 espina bífida. No se observaron otras anomalías clasificadas como labio leporino, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400 a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo compararon con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron algún fármaco en el mismo período; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), resultando OR 1,27 (IC 95%

0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro informaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asocia con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos también fueron reportados por algunos autores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no hallaban relación en general con malformaciones congénitas, lo hicieron específicamente para malformaciones cardíacas y labio leporino, como lo describió un estudio prospectivo que incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84-1,29), para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC95% 1,01-6,78).

Como el fármaco es un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, con este grupo de fármacos se informaron además casos clínicos de exposición durante el 3º trimestre de la gestación o bien cerca del nacimiento, en los que se informó de hipertensión pulmonar persistente secundaria en el recién nacido por constricción del ductus arterioso intraútero, efecto atribuido a los AINE. Además se describió la posibilidad de una prolongación de la duración del embarazo así como disminución del flujo urinario fetal (ver indometacina).

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 el neonato (ver indometacina).

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones

clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• Akbaraly R, Leng JJ, Brachet-Liermain A, White P, Laclau-Lacrouts B. Trans-placental transfer of four anti-inflammatory agents. A study carried out by in vitro perfusion. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1981;10:7-11. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1292-4. • Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001;15:371-5. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fuchs F. Prevention of prematurity. Am J Obstet Gynecol 1976;126:809-20. • Levin DL. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on fetal development, oxygenation, and the fetal circulation. Semin Perinatol 1980;4:35-44. • Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ 2003;327:368-71. • Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. BMJ 2001;322:266-70. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;127. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:500.

Fármaco	FENOPROFENO <i>cálcico</i>					
Grupo farmacológico	Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	D	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 cabría esperar que lo haga.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos.

La información disponible no sugiere que la exposición durante el embarazo se asocie con efectos teratógenos; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 191 expuestos durante el 1º trimestre; en 6 (3,1%) se observaron malformaciones congénitas de 8 esperados, incluyendo (encontradas/esperadas) 1/2 malformaciones cardiovasculares y 1/1 polidactilia. No observaron anomalías en otras 4 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400

a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo compararon con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron algún fármaco en el mismo periodo; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), resultando OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro informaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asoció con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos también fueron reportados por algunos autores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no hallaban relación en general con malformaciones con-

génitas, lo hicieron específicamente para malformaciones cardíacas y labio leporino, como lo describió un estudio prospectivo que incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando que para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84–1,29), para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32–2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01–6,78).

Un estudio de casos y controles incluyó datos de 5.015 recién nacidos con malformaciones cardíacas sin cromosomopatías y lo compararon usando datos del “Swedish Medical Birth Registry” con 577.730 recién nacidos que representaban la totalidad de nacimientos en Suecia durante los años 1995 al 2001, con el objeto de identificar la exposición de fármacos en las gestaciones tempranas y su relación con las cardiopatías congénitas. Para el fármaco hallaron 37 casos en 4.124 exposiciones con OR 1,08 (IC 95% 0,78–1,50). Sólo para el naproxeno hallaron una relación positiva.

Como el fármaco es un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, con este grupo de fármacos se

reportaron además casos clínicos de exposición durante el 3º trimestre de la gestación o bien cerca del nacimiento, en los que se informó de hipertensión pulmonar persistente secundaria en el recién nacido por constricción del ductus arterioso intraútero, efecto atribuido a los AINE. Además se describió la posibilidad de una prolongación de la duración del embarazo así como disminución del flujo urinario fetal (ver indometacina).

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, en especial en el 3º trimestre o próximo al nacimiento, 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 (ver indometacina).

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Fenoprofen calcium. Section 28.08.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1153.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:634-6.
- Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001;15:371-5.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Levin DL. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on fetal development, oxygenation, and the fetal circulation. Semin Perinatol 1980;4:35-44.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ 2003;327:368-71.
- Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. BMJ 2001;322:266-70.

Fármaco		GLUCOSAMINA			
Grupo farmacológico		Condroprotectores			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

- Physicians Desk Referentes, 52th edition, 1998.

Recomendaciones

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir o evitar su uso en el curso de la gestación.

Fármaco	HIDROXICLOROQUINA, <i>hidrocloruro de</i>					
Grupo farmacológico	Antipalúdico, antirreumático					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 teratogénos ni otros efectos adversos (ver cloroquina).

No se informó de efectos teratogénos 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 respectivamente, 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, Rouso 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		IBUPROFENO		
Grupo farmacológico		Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)		
FDA			CERP (*)	
1º trim B	2º trim B	3º trim D	1º trim C	2º trim C 3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana, aunque lo hace en animales de experimentación.

La administración a ratas y conejos a dosis levemente menores a las máximas recomendadas en el ser humano, no tienen efectos teratógenos.

No se informó que la exposición de la mujer embarazada se asocie con anomalías fetales; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 3.178 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 143 (4,5%) nacieron con malformaciones congénitas de 129 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 33/30 malformaciones cardiovasculares, 7/5 labio leporino, 3/2 espina bífida, 11/9 polidactilia, 5/5 defectos de reducción de miembros y 4/8 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400 a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo compararon con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron algún fármaco en el mismo periodo; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 gestaciones (76%) que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro reportaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asoció con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento

de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos espontáneos también fueron reportados por algunos autores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no hallaban relación en general con malformaciones congénitas, lo hicieron con malformaciones cardíacas y labio leporino, específicamente un estudio prospectivo incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando que para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84-1,29), pero para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01-6,78).

Un estudio de casos y controles incluyó datos de 5.015 recién nacidos con malformaciones cardíacas sin cromosomopatías y lo comparó usando datos del "Swedish Medical Birth Registry" con 577.730 nacidos que representaban la totalidad de nacimientos en Suecia durante los años 1995 al 2001, con el objeto de identificar la exposición de fármacos en las gestaciones tempranas y su relación con las cardiopatías congénitas. Para el fármaco hallaron 37 casos en 4.124 exposiciones, OR 1,08 (IC 95% 0,78-1,50) y sólo para el naproxeno hallaron una relación positiva.

Otro informe expuso una posible asociación del fármaco con gastrosquisis al reportar OR 4,0 (IC 95% 1,0-16,0), argumentando que la patogenia del mismo podría deberse a una hipótesis vascular.

Se ha observado también que la administración como tocolítico se asoció con reducción del volumen del líquido amniótico, incluso en uno de ellos una gestante tratada por 44 días con el fármaco la cantidad de líquido amniótico volvió a la normalidad luego de suspender la ingesta.

Se reportaron además varios casos clínicos de exposición del fármaco durante el 3º trimestre de la gestación o bien cerca del nacimiento, en los que se informó en el recién nacido hipertensión pulmonar persistente secundaria por constricción del ductus arterioso intraútero, efecto atribuido a los AINE como inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas.

Además se describió con este grupo de fármacos la posibilidad de una prolongación de la duración del

embarazo tanto en animales como en el ser humano (ver indometacina).

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero que tie-

ne efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto (ver indometacina).

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Ibuprofen. Section 28.08.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1157. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;800-4. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;103. • Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001;15:371-5. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fuchs F. Prevention of prematurity. Am J Obstet Gynecol 1976;126:809-20. • Hennessy MD, Livingston EC, et al. The incidence of ductal constriction and oligohydramnios during tocolytic therapy with ibuprofen (abstract). Am J Obstet Gynecol 1992;166:324. • Hickok DE, Hollienbach KA, et al. The association between decreased amniotic fluid volume and treatment with nonsteroidal anti-inflammatory agents for preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1989;160:1525-31. • Kallen BA, Olausson PO. Maternal drug use early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod Toxicol 2003;17:255-61. • Levin DL. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on fetal development, oxygenation, and the fetal circulation. Semin Perinatol 1980;4:35-44. • Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ 2003;327:368-71. • Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. BMJ 2001;322:266-70. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;148. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:48. • Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. Teratology 1996;54:84-92. • Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. Pediatrics 1996;97:658-63. • Wiggins DA, Elliott JP. Oligohydramnios in each sac of a triplet gestation caused by Motrin/fulfilling Kock's postulates. Am J Obstet Gynecol 1990;162:460-1.

Fármaco	INDOMETACINA				
Grupo farmacológico	Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)				
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	D	C	C	C
Uso por más de 48 horas: D					

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco puede administrarse por vía oral o rectal. Luego de la dosis inicial oral los niveles máximos en sangre se alcanzan en 1-2 horas y con mayor rapidez tras la administración rectal. Se metaboliza en el hígado y el 10% se excreta sin cambios por la orina. Cruza la placenta humana, alcanzando en sangre fetal niveles similares a los observados en la madre. La vida media del fármaco en neonatos (14,7 horas) es mayor que en la madre (2,2 horas), posiblemente en relación con la inmadurez hepática fetal.

La administración a ratones se asoció con anomalías vertebrales, fusión de las costillas y otras anomalías óseas; pero estos hechos no se observaron en la rata.

No se informó que la administración en el ser humano se asocie con malformaciones congénitas.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 114 fueron expuestos durante el 1º trimestre y 7 (6,1%) recién nacidos presentaron malformaciones mayores de 5 esperados, 2 de los cuales fueron mal-

formaciones cardiovasculares de 1 esperada. No se observaron anomalías en otras categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400 a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo comparó con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron algún fármaco en el mismo periodo; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto pre-

maturo reportaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asoció con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos espontáneos también fueron reportados por algunos autores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no hallaban relación en general con malformaciones congénitas, lo hicieron con malformaciones cardíacas y labio leporino, específicamente en un estudio prospectivo incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84-1,29), pero para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01-6,78).

La administración se puede asociar con efectos adversos no teratogénos sobre el feto, como la reducción del flujo urinario fetal y la aparición de oligohidramnios. Es capaz de disminuir la diuresis fetal al intensificar la acción de la vasopresina y modificar la autorregulación del flujo sanguíneo renal. El efecto se observa a las pocas horas de iniciar el tratamiento y desaparece con rapidez cuando se interrumpe la administración del fármaco. Si durante el tratamiento se produce el parto, la oliguria puede afectar al recién nacido los primeros dos o tres días de vida, desapareciendo espontáneamente después de estos días.

En gestantes con amenaza de parto pretérmino (APP) entre 27 y 32 semanas, la administración de 100-150 mg/día se asoció con reducción del flujo urinario fetal desde un valor medio previo al tratamiento de 11,2 ml/hora a 2,2 ml/hora a las 5 horas de la toma del fármaco, estabilizándose en 1,8 ml/hora a las 12 y 24 horas. A las 24 horas de interrumpir la administración, el flujo urinario medio fue de 13,5 ml/hora. No se observó correlación entre los niveles del fármaco en sangre materna y el flujo urinario fetal.

Este mismo efecto se puede utilizar en el tratamiento sintomático del polihidramnios, aunque las complicaciones pueden ser graves, ya que se informó de insuficiencia renal oligúrica, hemorragia y perforación intestinal en nacidos pretérmino expuesto al fármaco inmediatamente antes del nacimiento.

Por otra parte, durante la vida fetal, el ductus arterioso es aparentemente mantenido en estado de dilatación por las prostaglandinas, presumiblemente de la serie E, que se producen en la placenta y en el

mismo ductus. Éste habitualmente se cierra en las primeras 24 horas después del nacimiento, como resultado de la ausencia de prostaglandinas placentarias y el aumento del flujo de sangre pulmonar.

Los estudios con flujometría Doppler demostraron que el fármaco produciría vasoconstricción del ductus arterioso y en ocasiones, regurgitación de sangre a través de la válvula tricúspide. Habitualmente este cambio hemodinámico se compensa aumentando el flujo de sangre a través del foramen oval, de forma que no se producen cambios en la circulación umbilical y la pO_2 de la sangre fetal no se altera. Son excepcionales los casos de insuficiencia cardíaca fetal por cierre completo del ductus.

El riesgo de constricción ductal depende de la edad de la gestación, observándose el hecho a partir de la semana 27 de gestación, y especialmente a partir de la semana 32. Es más intenso cuando la edad de la gestación es superior a 32-34 semanas.

Antes de la semana 32, la incidencia de constricción ductal es del 5-10%, aumentando después hasta un 50% tras la exposición fetal al fármaco durante 48 horas. Este riesgo es similar en las gestaciones simples y múltiples, y además independiente de los niveles de indometacina en sangre fetal. La vasoconstricción ductal suele desaparecer a las 24 horas de suspender el tratamiento.

Sin embargo, la vasoconstricción ductal duradera (por tratamientos muy prolongados) produciría hipertensión e hipertrofia en el territorio de la arteria pulmonar, que después del nacimiento sería responsable de un shunt derecha-izquierda a través del ductus que seguiría permeable (síndrome de persistencia de la circulación fetal o síndrome de hipertensión pulmonar del recién nacido, con dependencia de O_2). En otros casos, el ductus seguiría permeable después del nacimiento, al parecer, porque la vasoconstricción provocada por la exposición al fármaco haría que el tejido ductal respondiera mal a los estímulos vasoconstrictores generados por el aumento de la pO_2 al expandirse el pulmón.

Otro efecto no teratogéno descrito con la exposición al fármaco, es la enterocolitis necrotizante del recién nacido. Ésta se debería a una alteración de la circulación mesentérica y a la pérdida del efecto protector de las prostaglandinas sobre la mucosa intestinal. Se informó hasta en un 20% de los recién nacidos cuyas madres fueron expuestas, y es más frecuente cuando la duración del tratamiento es superior a 48 horas y en fetos de menos de 1.500 gr de peso al nacer.

También se reportaron alteraciones de la coagulación que pueden manifestarse en el recién nacido en forma de enfermedad hemorrágica y de un aumento en la incidencia de hemorragia intraventricular neonatal.

La alteración del tiempo de sangría puede aumentar

el riesgo de hemorragia postparto; incluso contraindicaría la práctica de la anestesia peridural en pacientes que inician el parto a pesar del tratamiento útero-inhibidor. No obstante, la hemorragia postparto es un fenómeno poco frecuente, en especial si el tratamiento no fue muy prolongado. Dado que los niveles de indometacina disminuyen rápidamente una vez que cesa su administración, la anestesia epidural puede realizarse poco después de suspender el tratamiento.

La exposición al fármaco disminuye la función renal materna, por lo que no se recomienda su administración en gestantes con nefropatías, hipertensión arterial crónica o preeclampsia.

La asociación del fármaco con un antibiótico aminoglucósido puede producir grave bloqueo renal, por lo que debe contraindicarse la administración conjunta de estos fármacos. En ausencia de administración de aminoglucósidos, la función renal se recupera a los pocos días de la suspensión del tratamiento y puede contrarrestarse el efecto con furosemida.

La indometacina, sola o asociada con otros tocolíticos, es capaz de retrasar o contribuir a retrasar el parto en la APP ya que actúa como un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas y es considerado como un agente tocolítico eficaz, incluyendo casos que son resistentes a la acción de los betamiméticos.

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero que tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

La indometacina debe reservarse para el tratamiento de la APP con membranas íntegras. En casos de rotura prematura de membranas y pretérmino no se demostró eficacia alguna, lo que no es de extrañar dada la enorme cantidad de prostaglandinas que se sintetizan en estos casos y también a la síntesis de diversos derivados del ácido araquidónico por la vía de las lipooxigenasas, que no son sensibles a la indometacina.

La dosis habitualmente utilizada es de 100-200 mg/día por vía oral o rectal. Es aconsejable restringir el uso a la APP entre las semanas 24 y 32 de gestación, cuando la incidencia de complicaciones fetales y neonatales es menor.

Los efectos adversos del fármaco sobre el feto parecen aconsejar que no se utilice en el tratamiento de la APP. Sin embargo un análisis detallado de la literatura pone en evidencia que la frecuencia con que aparecen los efectos secundarios más graves, como la

constricción o persistencia del ductus, la enterocolitis necrotizante o la hemorragia intraventricular son muy variables.

Por otra parte, estos efectos no sólo se deben a la exposición a los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, sino también surgen cuando el feto no estuvo expuesto a estos fármacos. Diferentes factores favorecen su aparición como la hipoxia, hipercapnia, acidosis, infección, hemorragia anteparto, extracción fetal mediante cesárea, parto en presentación pelviana, embarazo gemelar, enfermedad de membrana hialina, neumotórax, diabetes materna, hemoconcentración fetal, hipoglucemia, hipocalcemia o administración de isoniazida, estreptomycin o bien penicilina.

En muchos de los estudios publicados, cuyas conclusiones eran contrarias al uso de indometacina o de otro fármaco del mismo grupo, no se tuvo en consideración la presencia de alguno o varios de los factores citados, y en otros se había descrito su existencia, aunque fue infravalorada.

Por otra parte, el hecho de que no se haya informado de la existencia de una relación entre la dosis de indometacina y la frecuencia de aparición de los efectos secundarios más graves, sugiere que para que aparezcan los efectos adversos deben estar presentes otras circunstancias.

Es probable que el denominador común a la constricción ductal, enterocolitis necrotizante y hemorragia intraventricular, sea la vasoconstricción selectiva en los órganos fetales, en muchas ocasiones asociada a centralización de la circulación fetal debida a la hipoxia crónica o al déficit de nutrientes para el feto. En estas circunstancias la indometacina sería un factor más, que podría contribuir a la aparición de los efectos secundarios citados.

Se debe utilizar como fármaco de refuerzo de la acción tocolítica de los betamiméticos en los casos de APP con bolsa amniótica íntegra e índice tocolítico alto. En estos casos, las dosis de 150 mg/día, repartidas en 3 tomas y administradas durante un periodo de tiempo no superior a 2 semanas, parecen ser inocuas para el feto. No obstante siempre que sea posible es aconsejable acortar la duración del periodo de administración. Las recidivas, si aparecen, se pueden tratar de la misma forma que el episodio inicial.

Se observó que cuando la indometacina se utiliza como refuerzo de la acción tocolítica de los betamiméticos, los efectos adversos aparecen con una frecuencia muy baja. Los betamiméticos son fármacos con conocidas propiedades vasodilatadoras, que pueden tener un efecto protector sobre los efectos secundarios de la indometacina o de otros inhibidores de la síntesis.

La utilización como tocolítico único, está limitada a los casos en que está contraindicada la administración de

otros tocolíticos. Se aconseja no superar los 100-150 mg diarios, no prolongar su uso durante más de 3 o 4 días y utilizar la dosis más baja que sea eficaz, aunque los niveles séricos maternos que son eficaces como tocolítico no son conocidos, y la constricción ductal es independiente de los niveles del fármaco en sangre fetal. Además, se tendrá en cuenta que la enterocolitis necrotizante del recién nacido se presenta con mayor frecuencia en fetos que pesan al nacer menos de 1.500 gr, y la vasoconstricción fetal ductal o persistencia del ductus en el recién nacido son más frecuentes después de la semana 34, siendo poco frecuentes antes de esta edad de la gestación.

El uso como analgésico o antiinflamatorio no fue estudiado durante el embarazo, por lo que su administración es estas situaciones debe ser cauta. Por otra parte, cuando se utiliza se debe considerar que por su efecto hipotérmico puede enmascarar fiebre materna incipiente debida a una infección amniótica.

Durante el tratamiento con el fármaco se recomienda estimar el volumen del líquido amniótico, a ser posible antes de iniciar el tratamiento y a las 48 horas. Si se observa oligohidramnios se disminuirá la dosis o se interrumpirá la administración del fármaco.

Cuando se realiza un tratamiento de larga duración la evaluación del volumen del líquido amniótico se repetirá cada semana. Estimar el flujo a través del ductus arterioso y buscar la existencia de regurgitación tricuspídea mediante ecocardiografía Doppler, especialmente cuando se utiliza como tocolítico único. Realizar la valoración a las 48-72 horas de iniciar el tratamiento y después al menos cada semana. La disminución más apreciable del líquido amniótico tiene lugar en el curso de la primera semana de tratamiento.

Se suspenderá el tratamiento cuando la edad gestacional sea mayor a 32 semanas, ante la existencia de signos de incomodidad materna (náuseas, cefaleas, vértigos, acúfenos); más raramente se describió edema de pulmón e insuficiencia renal, aparición de sig-

nos de constricción ductal o bien ante el diagnóstico ecográfico de oligohidramnios.

Como con todos los tocolíticos, es recomendable que entre la última dosis del fármaco y el parto transcurran unos días. Si esto no es posible, se suspenderá la administración del fármaco cuando se considere el parto inevitable.

Se deben respetar escrupulosamente las contraindicaciones específicas del fármaco, así como las contraindicaciones derivadas de la prolongación de una gestación que no debería proseguir (por ejemplo, preeclampsia, infección, restricción del crecimiento intrauterino o isoimmunización Rh).

El fármaco está contraindicado en las malformaciones cardíacas que afectan al ductus arterioso y en el síndrome de transfusión feto-fetal en la gestación gemelar.

No se recomienda la administración en pacientes con úlcera péptica activa ni con placenta previa u otras complicaciones hemorrágicas del embarazo. Desde el punto de vista de riesgo de hemorragia es más peligrosa la aspirina, por la mayor duración de la inhibición de la agregación plaquetaria que produce.

La asociación con betamiméticos, causa una retención hídrica importante y es aún mayor en el caso de la administración simultánea de glucocorticoides. Ante esta situación se aconseja un estricto control del balance hídrico, con la finalidad de no aumentar el riesgo de edema agudo de pulmón.

Las enfermedades hepáticas son una contraindicación al uso del fármaco, ya que causa un aumento de las transaminasas, bilirrubina y fosfatasas alcalinas, aunque suelen ser transitorios y desaparecen al suspender el tratamiento. En gestantes normales, la función hepática no se altera.

Entre otras contraindicaciones maternas relativas para la administración se encuentran la hipertensión arterial no controlada, nefropatías y asma inducido por la aspirina.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;823-32.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;102.
- Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15:371-5.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gamissans O, Balasch J. Prostaglandin synthetase inhibitors in the treatment of preterm birth. En: Fuschs AR, Fuschs F, Stubblefield PG, eds. *Preterm Birth. Causes, prevention and Management*. New York: Mc Graw Hill, Inc. 1993;309-32.
- Gordon MC, Samuels P. Indomethacin. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:697-705.
- Highby K, Xenakis EM, Pauerstein CJ. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1247-59.
- Itskovitz J, Abramovici H, Brandes JM. Oligohydramnion, meconium and perinatal death concurrent with indomethacin treatment in human pregnancy. *J Reprod Med* 1980;24:137-40.
- Kirshon B, Moise KJ Jr, Wasserstrum N, et al. Influence of short-term indomethacin therapy on fetal urine output. *Obstet Gynecol* 1988;72:51-3.
- Leonardi MR, Hankins GDV. What's new in tocolytics. *Clin Perinatol* 1992;19:367-84.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368-71.
- Major CA, Lewis DF, Harding JA, et al. Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:102-6.
- Melchor Marcos JC, Gamissans Olivé O, Míguez Sanz J. Diagnóstico y tratamiento de la amenaza de parto pretérmino. En: E. Fabre. *Manual de Asistencia a la Patología Obstétrica*. Zaragoza: INO Reproducciones, 1997:343-95.
- Moise KJ Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1350-3.
- Moise KJ Jr, Huhta JC, Sharif DS, et al. Indomethacin in the treatment of premature labor: effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988;319:327-31.
- Moise KJ Jr, Ou CN, Kirshon B, et al. Placental transfer of indomethacin in the human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:549-54.
- Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal

anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322:266-70. • Norton ME, Merrill J, Cooper BA, et al. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993;329:1602-7. • Rabassada i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;152. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:348-9. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:63. • Van Den Veyver I, Moise K Jr, et al. The effect of gestational age and fetal indomethacin levels on the incidence of constriction of the fetal ductus arteriosus. *Obstet Gynecol* 1993;168:373.

Fármaco	INFLIXIMAB					
Grupo farmacológico	Anticuerpo monoclonal quimérico contra el factor de necrosis tumoral α (TNF α)					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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.

En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratón que utilizó un anticuerpo análogo que selectivamente inhibe la actividad funcional del TNF α , no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad.

Debido a su inhibición del TNF α , la administración durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido.

Recomendaciones

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso o evitarlo en el curso de la gestación.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva a que utilice un método anticonceptivo eficaz durante al menos 6 meses después del último tratamiento con el fármaco.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005; • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;94. • Lipsky P, van der Heijde D, St Clair E, et al. Infliximab and Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602. • Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-Tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 1998;41:1552-63. • Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405. • Robinson DM, Keating GM. Infliximab: In Ankylosing Spondylitis. *Drugs* 2005;65:1283-92. • St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:1451-9. • Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to Tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.

Fármaco	KETOPROFENO					
Grupo farmacológico	Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	D	C	C	C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, por su bajo peso molecular cruza la placenta humana como lo hacen en general los AINE y se identifican en sangre fetal.

La administración a ratones, ratas y monos no tiene efectos teratogénicos ni otros efectos adversos sobre el feto.

No se informó que la exposición de la mujer embarazada se asocie con anomalías fetales; no existen

estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 112 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 3 (2,7%) se observaron malformaciones congénitas de 5 esperados; entre las que se incluyen (encontradas/esperadas) 1/1 malformaciones cardiovasculares y 1/0,3 polidactilia. No se reportaron malformaciones clasificadas en otras 4 categorías como labio leporino, espina bífida, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400 a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo comparó con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron algún fármaco en el mismo periodo; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro reportaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asoció con efectos adversos

fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos espontáneos también fueron reportados por algunos autores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no hallaron relación en general con malformaciones congénitas, lo hicieron con malformaciones cardíacas y labio leporino, específicamente un estudio prospectivo incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando que para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84-1,29), pero para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01-6,78).

Como es un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, con este grupo de fármacos se describió la posibilidad de una prolongación de la duración del embarazo tanto en animales como en el ser humano. Por otra parte, puede causar hipertensión pulmonar persistente secundaria en el recién nacido por constricción del ductus arterioso intraútero (ver indometacina).

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato. No se recomienda la utilización durante el embarazo, en especial en el 3º trimestre o próximo al nacimiento, 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 (ver indometacina).

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Ketoprofen. Section 28.08.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1170.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:880-2.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006:103.
- Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001;15:371-5.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fuchs F. Prevention of prematurity. Am J Obstet Gynecol 1976;126:809-20.
- Levin DL. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on fetal development, oxygenation, and the fetal circulation. Semin Perinatol 1980;4:35-44.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ 2003;327:368-71.
- Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. BMJ 2001;322:266-70.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:160.
- Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:364.
- Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. Pediatrics 1996;97:658-63.

Fármaco		KETOROLAC			
Grupo farmacológico		Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	D	C	C	C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

Cuando la mujer embarazada recibe una dosis de 10 mg por vía intramuscular durante el parto, los niveles del fármaco en sangre del cordón umbilical son 11,6% (rango 4-25%) de los observados simultáneamente en sangre materna.

La administración a ratas y conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano no tiene efectos teratogénos, aunque sí causan en las primeras retraso y anomalías en la evolución del parto.

No se informó que la exposición se asocie con anomalías fetales; no existen estudios adecuados.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400 a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo comparó con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron algún fármaco en el mismo periodo; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro reportaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los

autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asoció con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos espontáneos también fueron reportados por algunos autores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no hallaron relación en general con malformaciones congénitas, lo hicieron con malformaciones cardíacas y labio leporino, específicamente un estudio prospectivo incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando que para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84-1,29), pero para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01-6,78).

Como es un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, con este grupo de fármacos se describió la posibilidad de una prolongación de la duración del embarazo tanto en animales como en el ser humano. Por otra parte, puede causar hipertensión pulmonar persistente secundaria en el recién nacido por constricción del ductus arterioso intraútero (ver indometacina).

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato. No se recomienda la utilización durante el embarazo, en especial en el 3º trimestre o próximo al nacimiento, 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 (ver indometacina).

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Ketorolac Tromethamine. Section 28.08.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1175.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;882-4.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;102.
- Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001;15:371-5.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fuchs F. Prevention of prematurity. Am J Obstet Gynecol 1976;126:809-20.
- Levin DL. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on fetal development, oxygenation, and the fetal circulation. Semin Perinatol 1980;4:35-44.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ 2003;327:368-71.
- Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. BMJ 2001;322:266-70.
- Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. Pediatrics 1996;97:658-63.

Fármaco		LEFLUNOMIDA			
Grupo farmacológico		Inmunomodulador, antirreumático			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
X	X	X	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El metabolito activo del fármaco, la A771726, tiene una semivida de eliminación de 2 semanas. En consecuencia los efectos adversos continúan aunque hayan concluido el tratamiento.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco o su metabolito cruzan la placenta humana pero por el bajo peso molecular, cabría esperar que lo haga.

La administración por vía oral a ratas durante la organogénesis fue teratogénica causando principalmente microftalmia o anoftalmia así como hidrocefalia. Además demostró tener efectos embriotóxicos como muerte embrionaria, descenso del peso tanto materno como fetal de los supervivientes.

Por otra parte, la administración por vía oral en conejos durante el periodo de organogénesis produce fusión displástica del esternebra embrionario.

Además no evidenció ser carcinogénico en ratas.

Una revisión del tratamiento de patologías reumáticas sugiere que está contraindicado en la gestación.

Recomendaciones

El uso del fármaco causa aumento claro de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo en animales o en el humano y/o tiene efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato, por lo que el riesgo de su empleo en embarazadas claramente supera el posible beneficio.

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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva que evite el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz. El uso de dispositivos intrauterinos debe utilizarse con precaución durante el tratamiento inmunosupresor por el riesgo de infecciones.

Si la mujer desea un embarazo debe esperar al menos dos años después de interrumpir el tratamiento o si no es posible, someterse a una técnica de lavado y aguardar 6 meses hasta que las concentraciones plasmáticas del metabolito estén por debajo de los 20 ng/ml, antes de intentar el embarazo.

Para esta técnica del lavado, se administran 8 gr de colestiramina 3 veces al día o 50 gr de carbón activado 4 veces por día. Normalmente, el tratamiento continúa por 11 días, pero debe repetirse hasta que las concentraciones plasmáticas verificadas del metabolito no superen los valores citados.

Además se recomienda realizar la técnica del lavado en hombres que deseen ser padres.

Si el fármaco se administra durante el embarazo o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento debe ser informada de los potenciales riesgos fetales y proceder además a la técnica del lavado.

El fármaco es un teratógeno potencial.

Bibliografía

- Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 2001;63:106-12.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;901-3.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;94.
- Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000;160:610-9.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:66-7.

Fármaco	MECLOFENAMATO <i>sódico</i>				
Grupo farmacológico	Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)				
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, aunque lo hace en monos y por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratones, ratas y conejos durante la organogénesis no tiene efectos teratógenos.

No se informó que la exposición se asocie con anomalías fetales; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 166 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 6 (3,6%) se observaron malformaciones congénitas de 7 esperados, incluyendo 1 malformación cardiovascular de 1 esperado y 1 labio leporino de 3 esperados. No se evidenciaron malformaciones en otras 4 categorías asignadas como espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400 a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo comparó con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron algún fármaco en el mismo periodo; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro reportaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajusta-

ron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asoció con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos espontáneos también fueron reportados por algunos autores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no hallaron relación en general con malformaciones congénitas, lo hicieron con malformaciones cardíacas y labio leporino, específicamente un estudio prospectivo incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando que para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84-1,29), pero para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01-6,78).

Como es un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, con este grupo de fármacos se describió la posibilidad de una prolongación de la duración del embarazo tanto en animales como en el ser humano. Por otra parte, puede causar hipertensión pulmonar persistente secundaria en el recién nacido por constricción del ductus arterioso intraútero (ver indometacina).

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, en especial en el 3º trimestre o próximo al nacimiento, 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 (ver indometacina).

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Naproxem. Section 28.08.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1181.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:982-3.
- Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001;15:371-5.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fuchs F. Prevention of

prematurity. Am J Obstet Gynecol 1976;126:809-20. • Levin DL. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on fetal development, oxygenation, and the fetal circulation. Semin Perinatol 1980;4:35-44. • Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ 2003;327:368-71. • Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. BMJ 2001;322:266-70. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;176. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:390. • Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. Pediatrics 1996;97:658-63.

Fármaco		MEFENÁMICO, ácido			
Grupo farmacológico		Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada, por su bajo peso molecular cruza la placenta humana. Luego de 40 a 180 minutos de una dosis de 500 mg del fármaco administrado a 13 gestantes de 15 a 22 semanas, evidenció concentraciones plasmáticas del 32 al 54%.

La administración a conejos y perros a dosis 10 veces superiores a las recomendadas en el ser humano, no tiene efectos teratogénos ni embriotóxicos, aunque en las ratas se observó disminución de la supervivencia.

No se informó que la exposición a la mujer embarazada se asocie con anomalías fetales; no existen estudios adecuados.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400 a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo comparó con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron algún fármaco en el mismo periodo; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro reportaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los

autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asoció con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos espontáneos también fueron reportados por algunos autores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no hallaron relación en general con malformaciones congénitas, lo hicieron con malformaciones cardíacas y labio leporino, específicamente un estudio prospectivo incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando que para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84-1,29), pero para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01-6,78).

Como el ácido mefenámico es un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, este grupo de fármacos, teóricamente, puede causar la constricción del ductus arterioso intraútero, disminución del flujo urinario fetal e hipertensión pulmonar persistente en el neonato.

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 (ver indometacina).

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Mefenamic acid. Section 28.08.04. Bethesda: American Society

of Hospital Pharmacists, 1993;1185. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;990-1. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;93. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001;15:371-5. • Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ 2003;327:368-71. • MacKenzie IZ, Graf AK, Mitchell MD. Prostaglandins in the fetal circulation following maternal ingestion of a prostaglandin synthetase inhibitor during mid-pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1985;23:455-8. • Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. BMJ 2001;322:266-70. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;177. • Wilkinson AR, Aynsley-Green A, Mitchell MD. Persistent pulmonary hypertension and abnormal prostaglandin E levels in preterm infants after maternal treatment with naproxen. Arch Dis Child 1979;54:942-5.

Fármaco		MELOXICAN			
Grupo farmacológico		Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a conejos a dosis 64,5 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano basados en la superficie corporal (DMRHSC) aumentó la incidencia de malformaciones cardíacas septales. No se observaron efectos teratogénicos cuando fueron administrados a ratas a 2,2 veces la DMRHSC, sin embargo a $\geq 0,5$ veces la DMRHSC produjo aumento de muertes intrauterinas y disminución de la supervivencia de los nacidos vivos cuando son administrados por vía oral y durante el periodo de organogénesis.

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 informó que la exposición se asocie con anomalías fetales; no existen estudios adecuados.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400 a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo comparó con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron algún fármaco en el mismo periodo; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro reportaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asoció con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos espontáneos también fueron reportados por algunos autores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no hallaron relación en general con malformaciones congénitas, lo hicieron con malformaciones cardíacas y labio leporino, específicamente un estudio prospectivo incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando que para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84-1,29), pero para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01-6,78).

Como es un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, con este grupo de fármacos se ha descrito la posibilidad de una prolongación de la duración del embarazo tanto en animales como en el ser humano. Por otra parte, puede causar hipertensión pulmonar persistente secundaria en el recién nacido por constricción del ductus arterioso intraútero (ver indometacina).

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gesta-

ción, o sobre el feto, o sobre el neonato No se recomienda la utilización durante el embarazo, en especial en el 3º trimestre o próximo al nacimiento, 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 (ver indometacina).

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;994-6. • Delaloye JF, Roussou P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;102. • Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001;15:371-5. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fuchs F. Prevention of prematurity. Am J Obstet Gynecol 1976;126:809-20. • Levin DL. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on fetal development, oxygenation, and the fetal circulation. Semin Perinatol 1980;4:35-44. • Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ 2003;327:368-71. • Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. BMJ 2001;322:266-70. • Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. Pediatrics 1996;97:658-63.

Fármaco	METOTREXATO					
Grupo farmacológico	Antineoplásico, antirreumático					
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; cruza la placenta humana.

La administración al ratón tiene efectos teratogénos, causando exancefalia, onfalocelo, ectrodactilia y paladar hendido.

La exposición a dosis terapéuticas durante el embarazo se asoció tanto con nacidos normales como con malformaciones congénitas; no se realizaron estudios adecuados. Las anomalías observadas son similares a las inducidas por otros antagonistas del ácido fólico (AAF). En general el uso de estos antagonistas durante el 1º trimestre de la gestación produce malformaciones craneofaciales en el 20-30% de los nacidos vivos.

Los efectos de los AAF cuando son expuestos durante 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, triantereno y trimetoprima, en tanto que el grupo II aquellos fármacos que afectaban a otras enzimas en el metabolismo de los folatos, alteran la absorción o aumentan 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 (IC 95% 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 contraste la suplementación con ácido fólico no logró la reducción del riesgo para dichas malformaciones como sí ocurrió con el grupo I.

Se informó el caso de una gestante tratada con 2,5 mg/día durante 5 días entre las semanas 8 y 10 de gestación; el recién nacido presentó ausencia de suturas coronaria y lambdoidea, oxicefalia, ausencia de huesos frontales, implantación baja de las orejas, hipertelorismo, dextroposición cardíaca, ausencia de dedos en el pie, retraso en el crecimiento, fontanela posterior amplia, hipoplasia mandibular y anomalías costales múltiples.

Otra mujer con diagnóstico de psoriasis fue tratada con 5 mg/día durante los dos primeros meses de embarazo; el neonato presentó oxicefalia debido a la ausencia de la sutura coronaria, fontanela anterior amplia, depresión del puente nasal e implantación baja de las orejas.

Por otra parte, la exposición durante el 2° y 3° trimestre de la gestación no parece asociarse con el aumento en el riesgo de malformaciones fetales, aunque el número de observaciones es pequeño. En 7 casos tratados en la mayoría junto con otros antineoplásicos, durante este periodo no se observaron anomalías congénitas en los recién nacidos.

Se reportó el caso de una paciente con una leucemia aguda (LA) tratada durante el 2° trimestre de la gestación con ciclofosfamida, en combinación con mercaptopurina, metotrexato y vincristina; el neonato no presentó malformaciones congénitas.

Además, otro caso de una paciente de 33 años con un cáncer de mama metastático tratada con mastectomía radical modificada con ooforectomía, junto con quimioterapia con fluorouracilo, ciclofosfamida, y doxorubicina, que se inició alrededor de la semana 11 de gestación, administrándose 6 ciclos de 3 semanas; más tarde se substituyó la doxorubicina por el fármaco. A la semana 35 de gestación, mediante cesárea nació una niña de 2.260 gr, sin alteraciones hasta los 24 meses de edad.

La utilización durante el embarazo se puede asociar con efectos adversos fetales no teratógenos; no se realizaron estudios adecuados. La información procede de casos clínicos, en la mayoría en combinación con otros antineoplásicos.

Aunque no existen datos en relación con el fármaco, el tratamiento con antineoplásicos aumenta el riesgo de recién nacidos de bajo peso con independencia del momento en que ocurrió la exposición; además aumenta el riesgo de inmunosupresión y alteraciones hematológicas neonatales como lo documentaron en una paciente con LA tratada desde el 1° trimestre de la gestación con daunorrubicina, mercaptopurina, ciclofosfamida, asparaginasa, metotrexato intratecal (a la semana 12), prednisona y vincristina; el nacimiento ocurrió a la semana 31 de gestación; el neonato, sin anomalías morfológicas, presentó pancitopenia grave durante 3 semanas, con

rash petequial y hepatoesplenomegalia; el desarrollo al año de edad fue normal; la hipoplasia medular fue atribuida a la mercaptopurina. No se administró quimioterapia durante las 3-5 últimas semanas de la gestación por mielosupresión materna; el recuento materno de células periféricas fue normal durante las dos últimas semanas del embarazo.

En otro caso, una gestante con LA tratada con una combinación de 6 agentes antineoplásicos con citarabina, mercaptopurina, ciclofosfamida, metotrexato, prednisona y vincristina, durante el 1° y 2° trimestre de la gestación, se documentó que el neonato de sexo masculino pesó 1.000 gr al nacer y desarrolló pancitopenia durante el periodo neonatal; en otros dos casos tratados con el mismo régimen, los recién nacidos no presentaron alteraciones hematológicas.

Se describió también otros efectos adversos como el que presentó una gestante con una leucemia mielocítica aguda tratada durante el 3° trimestre con mercaptopurina, metotrexato y vincristina; el recién nacido pretérmino tenía apariencia cushingoides.

Además, existe el caso de una gestante de 34 años con una leucemia linfoblástica aguda tratada con múltiples agentes antineoplásicos como citarabina, daunorrubicina, mercaptopurina, metotrexato y vincristina, desde la semana 22 de gestación hasta el nacimiento de una niña sana 18 semanas después. El metotrexato (intratecal) se administró desde las semanas 26-29 hasta el nacimiento. El cariotipo del recién nacido fue normal (46,XX) pero con "gaps" y cromosomas anulares. El significado de este hecho en relación con un aumento del riesgo carcinogénico o mutagénico en las siguientes generaciones es desconocido.

También se debe considerar la posible retención del metotrexato en los tejidos maternos antes de la concepción que se sugirió como causa de una rara enfermedad pulmonar neonatal denominada alveolitis fibrosante descamante. En una paciente que había finalizado el tratamiento 2 meses antes de la concepción; el neonato presentó esta patología respiratoria. Una hermana que nació 3 años después presentó la misma enfermedad, mientras que un tercer hijo de la misma madre fue normal.

A pesar de este hecho existe información sobre 4 recién nacidos, que fueron concebidos entre 3 y 7 meses después de que la madre haya finalizado el tratamiento que no presentaron la enfermedad.

No se realizaron estudios adecuados sobre el crecimiento y desarrollo mental de los recién nacidos tras la exposición a los fármacos antineoplásicos durante el 2° trimestre de la gestación (periodo de proliferación neuroblástica). Existen informes sobre casos individuales de niños, expuestos intraútero al metotrexato, seguidos desde 2 a 84 meses sin que

se describieran alteraciones.

En mujeres expuestas antes del embarazo no se ha observado un aumento del riesgo de malformaciones congénitas.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

No debe ser utilizado 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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva sobre la posibilidad de evitar el embarazo durante

el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz. Si se utiliza en la mujer con capacidad de concebir se debe iniciar la administración del fármaco inmediatamente después de la menstruación y utilizar un método anticonceptivo eficaz durante al menos 12 meses después de finalizado el tratamiento, por la prolongada persistencia del fármaco en los tejidos.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La exposición laboral de la mujer embarazada a los antineoplásicos puede ser peligrosa para el feto.

El metotrexato es un teratógeno potencial.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1037-44.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;87.
- Doney KC, Kraemer KG, Shepard TH. Combination chemotherapy for acute myelocytic leukemia during pregnancy: Three case reports. Cancer Treat Rep 1979;63:369-71.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Gililand J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. Obstet Gynecol Surv 1983;38:6-13.
- 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.
- Kurshid M, Saleem M. Acute leukaemia in pregnancy. Lancet 1978;2:534-5.
- Milunsky A, Greaf JW, Gaynor MF. Methotrexate-induced congenital malformations. J Pediatr 1968;72:790-5.
- Okun DB, Groncy PK, Sieger L, et al. Acute leukaemia in pregnancy: transient neonatal myelosuppression after combination chemotherapy in the mother. Med Pediatr Oncol 1979;7:315-9.
- Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, et al. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. Cancer Treat Rep 1980;64:679-83.
- Powell HR, Ekert H. Methotrexate-induced congenital malformations. Med J Aust 1971;2:1076-7.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;189.
- Rustin GJS, Booth M, Dent J, et al. Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumours. Br Med J 1984;288:103-6.
- Schleuning M, Clemm C. Chromosomal aberrations in a newborn whose mother received cytotoxic treatment during pregnancy. N Engl J Med 1987;317:1666-7.
- Skalko RG, Gold MP. Teratogenicity of methotrexate in mice. Teratology 1974;9:159-63.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:707.
- Turchy JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. Cancer 1988;61:435-40.
- Walden PAM, Bagshawe KD. Pregnancies after chemotherapy for gestational trophoblastic tumours. Lancet 1979;2:1241.

Fármaco	NAPROXENO					
Grupo farmacológico	Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
B	B	D	C	C	C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana por su bajo peso molecular.

Un total de 28 gestantes que fueron sometidas a interrupciones voluntarias del embarazo en el 1º trimestre, recibieron 2 dosis de 500 mg del fármaco, la primera en el plazo de 10,5 a 15 horas previas y la segunda a 4 horas. Reportaron niveles medios en suero materno de 69,5 µg/ml, tejidos fetales de 6,4 µg/ml, líquido celómico 1,85 µg/ml y finalmente líquido amniótico 0,14 µg/ml.

En una gestante con embarazo gemelar de 30 sema-

nas, tratada con 250 mg cada 8 horas (4 dosis), los niveles del fármaco en sangre del cordón umbilical, a las 5 horas de la última dosis, fueron de 59,5 y 68 µg/ml respectivamente para cada recién nacido.

La administración a ratones, ratas y conejos a dosis 0,23-0,28 veces superiores a la recomendada en el ser humano, no tiene efectos teratógenos ni otros efectos fetales adversos; sin embargo, se observó retraso en la evolución del parto y una mayor incidencia de distocias.

No se informó que la exposición a la mujer embarazada se asocie con anomalías fetales. No existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 1.448 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 70 (4,8%) se observaron malformaciones congénitas de 62 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 14/14 malformaciones cardiovasculares, 2/2 labio leporino, 0/1 espina bífida, 3/4 polidactilia, 2/2 defectos de reducción de miembros y 3/3 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400 a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo comparó con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron algún fármaco en el mismo periodo; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro reportaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asoció con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos espontáneos también fueron reportados por algunos autores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no ha-

llaron relación en general con malformaciones congénitas, lo hicieron con malformaciones cardíacas y labio leporino, específicamente un estudio prospectivo incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando que para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84-1,29), pero para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01-6,78).

Un estudio de casos y controles incluyó datos de 5.015 recién nacidos con malformaciones cardíacas sin cromosomopatías y lo comparó usando datos del "Swedish Medical Birth Registry" con 577.730 recién nacidos que representaban la totalidad de nacimientos en Suecia durante los años 1.995 al 2.001, con el objeto de identificar la exposición de fármacos en las gestaciones tempranas y su relación con las cardiopatías congénitas. Para la totalidad de los AINE hallaron 80 casos en 7.698 exposiciones, OR 1,24 (IC 95% 0,99-1,55) y para el fármaco de 24 casos de 1.679 exposiciones, OR 1,70 (IC 95% 1,14-2,54).

El fármaco es un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas y este grupo, teóricamente, puede causar la constricción del ductus arterioso intraútero, disminución del flujo urinario fetal e hipertensión pulmonar persistente en el neonato (ver indometacina).

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 (ver indometacina).

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Naproxen. Section 28.08.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1188.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1121-4.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;103.
- Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001;15:371-5.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ 2003;327:368-71.
- Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. BMJ 2001;322:266-70.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;202.
- Siu SS, Yeung JH, Lau TK. An in-vivo study on placental transfer of naproxen in early human pregnancy. Hum Reprod 2002;17:1056-9.
- Wilkinson AR, Aynsley-Green A, Mitchell MD. Persistent pulmonary hypertension and abnormal prostaglandin E levels in preterm infants after maternal treatment with naproxen. Arch Dis Child 1979;54:942-5.
- Wilkinson AR. Naproxen levels in preterm infants after maternal treatment. Lancet 1980;2:591-2.

Fármaco	NIMESULIDA					
Grupo farmacológico	Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, sin embargo otros del mismo grupo lo hacen.

No se informó si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos ni otros efectos fetales adversos.

No se demostró efectos teratogénicos sobre el feto asociados con la administración a la mujer embarazada.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400 a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo comparó con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron algún fármaco en el mismo periodo; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro reportaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asoció con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos

espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos espontáneos también fueron reportados por algunos autores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no hallaron relación en general con malformaciones congénitas, lo hicieron con malformaciones cardíacas y labio leporino, específicamente un estudio prospectivo incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando que para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84-1,29), pero para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01-6,78).

Por otra parte, se describió el caso de una mujer tratada con el fármaco como tocolítico desde las semanas 26 a 32 de gestación, cuyo recién nacido presentó insuficiencia renal terminal irreversible.

Otros autores describieron la presencia de insuficiencia renal neonatal asociada al fármaco.

Como es un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, este grupo, teóricamente, puede causar la constricción del ductus arterioso intraútero, disminución del flujo urinario fetal e hipertensión pulmonar persistente en el neonato (ver indometacina).

Recomendaciones

El fármaco no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto (ver indometacina).

Bibliografía

- Balasubramaniam J. Nimesulide and neonatal renal failure. Lancet 1999;355:575.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;103.
- Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001;15:371-5.
- Landau D, Shelef I, Polacheck H, et al. Perinatal vasoconstrictive renal insufficiency associated with maternal nimesulide use. Am J Perinatol 1999;16:441-4.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ 2003;327:368-71.
- Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. BMJ 2001;322:266-70.
- Peruzzi L, Gianoglio B, et al. Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type-1 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. Lancet 1999;354:1615.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:81.

Fármaco	PAPAÍNA					
Grupo farmacológico	Enzima proteolítica antiinflamatoria y digestiva					
FDA			CERP (*)			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecua-

dos.

Recomendaciones

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso o evitarlo en el curso de la gestación.

Bibliografía

- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1872.

Fármaco	PIROXICAM					
Grupo farmacológico	Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a ratas y conejos no tiene efectos teratogénicos ni embriotóxicos, aunque se observó disminución del crecimiento fetal.

No se informó que la exposición a la mujer embarazada se asocie con anomalías fetales; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 161 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 6 (3,7%) se observaron malformaciones congénitas de 7 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 1/2 malformaciones cardiovasculares, 1/0 labio leporino, 1/0 espina bífida, 1/0,5 polidactilia, 0/0 defectos de reducción de miembros y 0/0 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gesta-

ciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400 a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo comparó con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron algún fármaco en el mismo periodo; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro reportaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asoció con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos espontáneos también fueron reportados por algunos au-

tores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no hallaron relación en general con malformaciones congénitas, lo hicieron con malformaciones cardíacas y labio leporino, específicamente un estudio prospectivo incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando que para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84-1,29), pero para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01-6,78).

Como el fármaco es un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, teóricamente puede causar la constricción del ductus arterioso intraútero, disminución

del flujo urinario fetal e hipertensión pulmonar persistente en el neonato.

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 (ver indometacina).

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. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;131921. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;102. • Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001;15:371-5. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ 2003;327:368-71. • Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. BMJ 2001;322:266-70. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;230. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989;513. • Wilkinson AR, Aynsley-Green A, Mitchell MD. Persistent pulmonary hypertension and abnormal prostaglandin E levels in preterm infants after maternal treatment with naproxen. Arch Dis Child 1979;54:942-5.

Fármaco		PROBENECID		
Grupo farmacológico		Uricosúrico		
		FDA		
		1º trim C	2º trim C	3º trim C
		CERP (*)		
		1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) 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 o efectos no teratógenos.

No se informó que la exposición al fármaco a la mujer embarazada se asocie con efectos teratógenos o bien otros efectos adversos sobre el feto humano.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 339 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 17 (5,0%) recién nacidos se observaron malformaciones congénitas de 14 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 5/3 malforma-

ciones cardiovasculares, 1/1 labio leporino, 0/0 espina bífida, 1/1 polidactilia, 0/1 defectos de reducción de miembros o 1/1 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

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.

Sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Probenecid. Section 40:40 Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;1651-4. • Batt RE, Cirkse WJ, Lebhertz TB. Gout and salt-wasting renal disease during pregnancy. Diagnosis, management and follow-up. JAMA 1963;186:835-8. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams

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 teratogénos 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 tónicos

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, Rouso 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 fetus. 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. • Rabassada 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		SERRAPEPTASA			
Grupo farmacológico		Enzima proteolítica antiinflamatoria			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecua-

dos.

Recomendaciones

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso o evitarlo en el curso de la gestación.

Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1890.

Fármaco		SULINDACO			
Grupo farmacológico		Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)			
FDA			CERP (*)		
1º trim B	2º trim B	3º trim D	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; cruza la placenta humana al igual que su metabolito activo.

Algunos informes no confirmados por otros estudios, indicaron que la administración conejos a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano induce anomalías viscerales y esqueléticas. En tanto que en ratas disminuye el peso fetal, aumenta la incidencia de muertes fetales, prolonga la duración de la gestación y produce distosias.

No se informó que la exposición a la mujer embarazada se asocie con anomalías fetales; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 69 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 3 (4,3%) se observaron malformaciones congénitas de 3 esperados, incluyendo 1 malformación cardiovascular de 1 esperada. No se observaron malformaciones en otras 5 categorías asignadas como labio leporino, espina bífida, polidactilia, de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400

a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento, y lo comparó con un grupo de 17.259 gestantes que no recibió algún fármaco en el mismo periodo; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Se reportaron 1.106 (76%) gestaciones que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 (4,2%) malformaciones congénitas y en el grupo control 564 (3,3%), OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro reportaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asoció con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos espontáneos también fueron reportados por algunos autores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no hallaron relación en general con malformaciones congénitas, lo hicieron con malformaciones cardíacas y

labio leporino, específicamente un estudio prospectivo incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando que para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84-1,29), pero para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01-6,78).

Como es un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, este grupo de fármacos, teóricamente, puede causar la constricción del ductus arterioso intraútero, disminución del flujo urinario fetal e hipertensión pulmonar persistente en el neonato.

Sin embargo, el fármaco se utilizó en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino y en comparación con la indometacina, la eficacia tocolítica fue similar; la reducción del flujo urinario menor y no existieron diferencias en la incidencia de ductus arterioso persistente, hemorragia intraventricular o hipertensión pulmonar primaria.

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 (ver indometacina).

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.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Sulindac. Section 28.08.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1201.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1511-5.
- Carlan SJ, O'Brien WF, et al. A randomized comparative trial of indomethacin and sulindac for the treatment of refractory preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992;79:223-8.
- Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15:371-5.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368-71.
- Lione A, Scialli AR. The developmental toxicity of indomethacin and sulindac. *Reprod Toxicol* 1995;9:7-20.
- Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322:266-70.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992:255.
- Wilkinson AR, Aynsley-Green A, Mitchell MD. Persistent pulmonary hypertension and abnormal prostaglandin E levels in preterm infants after maternal treatment with naproxen. *Arch Dis Child* 1979;54:942-5.

Fármaco	TETRAZEPAM					
Grupo farmacológico	Miorrelajante benzodiazepínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana, pero otras benzodiazepinas lo hacen.

No hay datos disponibles sobre si la administración

tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratógenos ni otros efectos fetales adversos.

La benzodiazepina más estudiada en relación con el riesgo teratógeno es el diazepam. Aunque inicialmente se sugirió una posible asociación entre la ex-

posición fetal y la existencia de labio leporino y malformaciones cardíacas, los datos actuales no apoyan esta suposición (ver diazepam).

En un metaanálisis llevado a cabo con recién nacidos vivos cuyas madres fueron expuestas a benzodiazepinas durante el 1º trimestre del embarazo, los datos de 9 estudios de cohortes en mujeres no epilépticas no mostraron asociación aparente entre el empleo de benzodiazepinas y el mayor riesgo de malformaciones mayores, OR 9,90 (IC 95% 0,61-1,35) o labio leporino, OR 1,19 (IC 95% 0,34-4,15). Dos estudios de cohorte incluyendo madres epilépticas también fueron negativos.

Los datos agrupados de 9 estudios de casos y controles mostraron una asociación con malformaciones mayores, OR 3,01 (IC 95% 1,32-6,84) o labio leporino aislado, OR 1,79 (IC 95% 1,13-2,82). Sin embargo posteriores publicaciones cuestionaron tanto la metodología utilizada como la exclusión de varios estudios.

La exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo se asoció con el “síndrome del lactante decaído” caracterizado por hipotonía, letargia, difi-

cultades para la succión, cianosis e hipotermia y por el “síndrome de abstinencia neonatal” caracterizado por temblores, irritabilidad, hipertonia y succión vigorosa que aparecen a las 2-6 horas después del nacimiento y pueden persistir hasta 6 semanas.

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.

En el ser humano, la exposición fetal a las benzodiazepinas no parece asociarse con malformaciones congénitas, aunque en el tratamiento materno puede tener efectos adversos sobre el neonato como el “síndrome del lactante decaído” y el “síndrome de abstinencia neonatal” (ver diazepam).

Como el uso de los ansiolíticos en raras ocasiones es urgente su administración durante el 1º trimestre del embarazo debe ser evitada. Las benzodiazepinas que se utilizan como hipnóticos (estazolam, flurazepam, temazepam y triazolam) están contraindicadas durante la gestación.

Bibliografía

- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998;317:839-43.
- Game E, Bergman U. Benzodiazepines use in pregnancy and major malformations or oral clefts. *BMJ* 1999;319:918.
- Gillberg C. “Floppy infant syndrome” and maternal diazepam. *Lancet* 1977;2:612-3.
- Kangas L, Erkkola R, et al. Transfer of free and conjugated oxazepam across the human placenta. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;17:301-4.
- Khan KS, Wukes C, Gee H. Quality of primary studies must influence inferences made from meta-analyses. *BMJ* 1999;319:319.
- Rementeria JL, Baht K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J Pediatr* 1977;90:123-6.

Fármaco		TOLMETINA <i>sódica</i>			
Grupo farmacológico		Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
C	C	D	C	C	C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas y conejos a 1,5 veces superiores a la máxima dosis clínica utilizada en el ser humano basados en el peso corporal de 60 kg, no tiene efectos teratógenos ni embriotóxicos, aunque se observó una disminución del crecimiento fetal.

No se informó que la exposición a la mujer embarazada se asocie con anomalías fetales; no existen estudios adecuados.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 99 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 1 (1,0%) se observaron malformaciones congénitas de 4 esperadas, entre ellas 1 malformación cardiovascular de 1 esperada y 1 polidactilia de 1 esperada. Este dato no apoyó la asociación entre la exposición al fármaco y las malformaciones fetales.

Un estudio poblacional de cohorte y de casos y controles, estimó el riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo una cohorte de 1.462 gestaciones que recibieron AINE (dosis equivalente a 400 a 600 mg de ibuprofeno) al menos 30 días antes de la concepción hasta el nacimiento y lo comparó con un grupo de 17.259 gestantes que no recibieron al-

gún fármaco en el mismo periodo; en ambos grupos sólo se incluyeron gestaciones mayores o iguales a 28 semanas. Reportaron 1.106 gestaciones (76%) que recibieron AINE entre 30 días después de la concepción hasta el final del 1º trimestre; 46 malformaciones congénitas (4,2%) y en el grupo control 564 (3,3%), OR 1,27 (IC 95% 0,93-1,75).

Por otra parte, un total de 997 mujeres recibieron AINE durante el 2º o 3º trimestre; para el parto prematuro reportaron OR 1,05 (IC 95% 0,80-1,39) y para el bajo peso al nacer (excluyendo los prematuros) OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,38). Cuando se ajustaron los datos al uso de indometacina, no hubo variaciones en los resultados. Basados en este análisis los autores manifestaron que la exposición a AINE durante el embarazo no se asoció con efectos adversos fetales. En tanto que cuando analizaron el segmento de casos y controles informaron que aparentemente se relacionaría con abortos espontáneos.

Hallazgos similares en relación a los abortos espontáneos también fueron reportados por algunos autores.

Sin embargo, otros manifestaron que si bien no hallaron relación en general con malformaciones

congénitas, sí con malformaciones cardíacas y labio leporino, específicamente un estudio prospectivo incluyó 2.557 gestantes expuestas a los AINE durante el 1º trimestre resultando que para todas las malformaciones OR 1,04 (IC 95% 0,84-1,29), pero para las malformaciones cardíacas (n=36) OR 1,86 (IC 95% 1,32-2,62) y para el labio leporino (n=6) OR 2,61 (IC 95% 1,01-6,78).

Como el fármaco es un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, este grupo teóricamente, puede causar la constricción del ductus arterioso intraútero, disminución del flujo urinario fetal e hipertensión pulmonar persistente en el neonato.

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 (ver indometacina).

No se recomienda la utilización durante el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria, otros fármacos más seguros no sean eficaces o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Tolmetin Sodium. Section 28.08.04. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1205.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1596-7.
- Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15:371-5.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368-71.
- Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322:266-70.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;269.
- Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:625.
- Wilkinson AR, Aynsley-Green A, Mitchell MD. Persistent pulmonary hypertension and abnormal prostaglandin E levels in preterm infants after maternal treatment with naproxen. *Arch Dis Child* 1979;54:942-5.

Fármaco	VACUNA ANTIGRI PAL					
Grupo farmacológico	Vacuna					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La vacuna antigripal es una suspensión estéril preparada con virus de la influenza inactivados; contiene antígenos representativos de la cepas del virus de la influenza que se espera sean las prevalentes durante el año siguiente.

Sólo proporciona protección frente a las cepas del virus con que ha sido preparada o con cepas estre-

chamente relacionadas.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos sobre el feto.

No existen estudios adecuados sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos sobre el feto humano.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como con el resto de las vacunas inactivadas, la vacuna frente a la gripe no está generalmente contraindicada durante el embarazo, salvo que el individuo haya experimentado una reacción alérgica importante tras su administración en una ocasión previa.

Se recomienda sólo en los individuos con mayor riesgo de sufrir una infección grave.

El embarazo no es una situación de riesgo, por lo

que la vacunación se debe considerar en aquellas expuestas a un grave riesgo si padecen la enfermedad y en el curso del 2º y 3º trimestres del embarazo para minimizar los riesgos para el feto.

Las indicaciones de la vacuna antigripal durante la gestación son las mismas que fuera del embarazo.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos considera que la vacuna frente a la gripe sólo está indicada en la mujer embarazada con enfermedades graves asociadas.

Bibliografía

• American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization during pregnancy. Committee Opinion. Number 282, January 2003. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005; • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;80. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Influenza vaccine 1981-82. Morbid Mortal Weekly Rep. 1981;30:279. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448. • Peñalosa Ruiz L, Lanchares JL. Prevención de la infección durante el embarazo: inmunización activa y pasiva. En: E. Fabre, ed. Manual de Asistencia al Embarazo Normal. Erolibro SA: Zaragoza; 1993;175-81.

Fármaco	VACUNA ANTINEUMOCÓCICAS					
Grupo farmacológico	Vacuna					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
C	C	C	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Es un preparado liofilizado que contiene una mezcla purificada de polisacáridos capsulados de 23 tipos diferentes de *Streptococcus pneumoniae*.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se evaluó la inocuidad de la exposición del fármaco en el primer trimestre de embarazo, aunque no se conoce de ningún efecto adverso en recién nacidos cuyas madres fueron vacunadas por equivocación durante el embarazo.

Algunas observaciones realizadas sugieren que la in-

munización materna podría ser efectiva en reducir la mortalidad infantil por infecciones a neumococo.

Recomendaciones

La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

La indicación para su exposición en la mujer embarazada sólo está contemplada en mujeres de muy alto riesgo de contraer la infección o en aquellas embarazadas que ya la han contraído, después del 1er trimestre de gestación.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1663-4. • Center for Disease Control. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1994;43(RR01):1-38. • Centers for Disease Control & Prevention. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1997;46(No. RR-8):6. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;79. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Lawcett HA, Smith NP. Injection-site granuloma due to aluminum Archives Dermatology 1984;120:18-22. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448. • Pastor P, Medley F, Murphy T. Invasive pneumococcal disease in Dallas County, Texas: results from population-based surveillance in 1995. Clin Infect Dis 1998;26:590-5. • Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immunoglobulins in persons with altered immunocompetence. MMWR 1993;43(RR-4):1-18. • Riley ID, Douglas RM. An epidemiologic approach to pneumococcal disease. Rev Infect Dis 1981;3:233-45. • Shincfield HR, Ulack S, Ray I. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM, conjugate vaccine in infants and toddlers. Pediatr Infect J 1999; 1:757-63. • Update: Vaccine Side Effects, Adverse Reactions, Contraindications, and Precautions. MMWR 1996; 45(RR-12):1-35.

Fármaco	VACUNA BCG					
Grupo farmacológico	Vacuna					
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

Es un preparado liofilizado de organismos vivos y atenuados de la cepa Calmette-Guérin del *Mycobacterium bovis* (inmunológicamente similar al *Mycobacterium tuberculosis*).

Se utiliza para promover una inmunidad activa frente a la tuberculosis.

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 se trata de una vacuna con bacilos vivos, aunque atenuados, la vacuna BCG debe ser utilizada durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesaria o los beneficios 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. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1650-1. • Centers for Disease Control and Prevention: The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996;45(RR-4):1 • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;80. • 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. • Peñalosa Ruiz L, Lanchares JL. Prevención de la infección durante el embarazo: inmunización activa y pasiva. En: E. Fabre, ed. Manual de Asistencia al Embarazo Normal. Ebrolibro SA: Zaragoza; 1993;175-81.

Fármaco	VACUNA CONTRA CÓLERA					
Grupo farmacológico	Vacuna					
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

La vacuna frente al cólera es una suspensión estéril que contiene al vibrio cholerae inactivado, que promueve la formación de anticuerpos vibriocidas.

Confiere inmunidad activa frente a la enfermedad en sólo el 25-50% de los individuos que la reciben; la duración de la inmunidad es breve (3-6 meses).

Se utiliza para promover una inmunidad activa frente al cólera en individuos con un alto riesgo de exposición a la infección, como los que viajan a regiones en que el cólera es endémico o epidémico y en las que se requiere el Certificado Internacional de Vacunación frente al cólera como condición para la entrada, en individuos que viven o trabajan en áreas endémicas con condiciones sanitarias inadecuadas, y en el

personal sanitario o de laboratorio expuesto a individuos que padecen la enfermedad o que trabajan con muestras que contienen al vibrio cholerae.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. No hay datos disponibles sobre los cambios inducidos por la vacunación frente al cólera en la mujer embarazada.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos fetales adversos.

El cólera durante el embarazo se puede asociar con un aumento de la morbilidad y mortalidad materna y fetal especialmente en el 3º trimestre.

No se dispone de estudios adecuados sobre los riesgos que para el feto tiene, si es que tiene alguno,

la administración de la vacuna frente al cólera a la mujer embarazada.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida. Como al igual que las otras vacunas inactivadas, la vacuna frente al

cólera no está generalmente contraindicada durante el embarazo, salvo que el individuo haya experimentado una reacción alérgica importante tras su administración en una ocasión previa.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos considera que las indicaciones de la vacuna frente al cólera no se modifican durante el embarazo.

• American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization during pregnancy. Technical Bulletin, No. 160, October 1991. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1651 • Delaloye JF, Rouso 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;448.

Fármaco		VACUNA CONTRA DIFTERIA			
Grupo farmacológico		Vacuna			
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 preparado toxoide diftérico formolizado absorbido en un vehículo inorgánico. El toxoide se prepara a partir de la toxina producida por el crecimiento del *Corynebacterium diphtheriae*.

Se utiliza en la inmunización activa frente a la difteria.

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 al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos adversos sobre el feto humano.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida, sin embargo, los estudios clínicos realizados en la mujer embarazada que ha 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, pero algunos autores recomiendan evitarlo en el 1º trimestre.

Se aconseja la administración simultánea de toxoide tetánico y diftérico.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1547-8 • Centers for Disease Control & Prevention. Diphtheria, Tetanus, and Pertussis: Recommendations for Vaccine Use and Other Preventive Measures: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1991;40(No. RR-10):14. • Centers for Disease Control & Prevention. General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2002;51(No. RR-2):18-9. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;79. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1744.

Fármaco		VACUNA CONTRA FIEBRE AMARILLA			
Grupo farmacológico		Vacuna			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
D	D	D	B2	B2	B2

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La vacuna frente a la fiebre amarilla es un preparado liofilizado que contiene virus de la fiebre amarilla vivos y atenuados. Se utiliza para promover una inmunidad activa frente a la fiebre amarilla en los individuos que residen o viajan a regiones del mundo en que la fiebre amarilla es endémica y cuando se requiere un Certificado Internacional de Vacunación para la entrada en dichas regiones.

El estado de inmunidad se desarrolla generalmente entre 7 y 10 días después de la administración de la vacuna y persiste al menos de 30 a 35 años, y probablemente de por vida.

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 al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos.

No existen estudios adecuados sobre si la administración a la mujer embarazada puede tener efectos adversos sobre el feto.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 3 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre sin que se observen malformaciones congénitas

Un estudio realizado en Nigeria durante una epidemia de fiebre amarilla en 1986, reveló la exposición al fármaco en 1014 mujeres gestantes, 4 en el 1º trimestre, 8 en el 2º y 89 en el 3º trimestre, con rango de 6 a 38 semanas. Además incluyó 115 mujeres no gestantes que fueron vacunadas como grupo control. Se tomó muestras de IgM antes y después

de la vacunación, demostrando que la respuesta inmunitaria en las mujeres gestantes fue menor que en los controles. No se reportaron efectos adversos tanto físicos como mentales durante el seguimiento por un periodo de 3 a 4 años.

Se reportó un caso de infección fetal luego de la exposición al fármaco en el 1º trimestre de la gestación, documentado luego del nacimiento con cifras neonatales de IgM elevadas.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida, y ante la escasa información sobre el uso en la mujer embarazada, se recomienda su utilización durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesaria.

Las consecuencias de la fiebre amarilla no se modifican durante el embarazo y la mujer embarazada debe intentar retrasar su viaje a las regiones en que existe un riesgo sustancial de exposición hasta después del parto.

Si el desplazamiento a estas regiones es indispensable y no es posible un nivel óptimo de prevención, se considera que los beneficios de la vacunación son superiores a los riesgos potenciales de la vacuna para la madre y el feto. El potencial riesgo teratogénico se minimiza si la vacuna se administra durante el 2º o 3º trimestre de la gestación.

Por otra parte, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos considera que la vacuna frente a la fiebre amarilla está contraindicada durante el embarazo, salvo si la exposición es inevitable.

Bibliografía

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization during pregnancy. Committee Opinion. Number 282, January 2003.
- Blanco JD, Gibbs RS. Vacunaciones en el embarazo. Clin Obstet Ginecol 1982;3:657-64.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1681-3.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;82.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;315.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448.
- Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J, et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993;87:337-9.
- Peñalosa Ruiz L, Lanchares JL. Prevención de la infección durante el embarazo: inmunización activa y pasiva. En: E. Fabre, ed. Manual de Asistencia al Embarazo Normal. Ebrolibro SA: Zaragoza; 1993;175-81.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1748.
- Tsai TF, Paul R, et al. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. J Infect Dis 1993;168:1520-3.

Fármaco		VACUNA CONTRA FIEBRE TIFOIDEA					
Grupo farmacológico		Vacuna					
		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

La vacuna frente a la fiebre tifoidea para uso parenteral es una suspensión estéril que contiene *Salmonella typhi* inactivada.

Se utiliza para promover la inmunidad frente a la fiebre tifoidea en individuos con alto riesgo de exposición a la infección, como aquellos que están en íntimo contacto con portadores tifoideos, en aquellos que viajan a regiones en que la fiebre tifoidea es endémica y en los trabajadores de laboratorio en contacto frecuente con *Salmonella typhi*.

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 al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos.

No se dispone de estudios adecuados sobre los

riesgos que tiene para el feto la administración de la vacuna frente a la fiebre tifoidea (parenteral) a la mujer embarazada.

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como con el resto de las vacunas inactivadas, la vacuna frente a la fiebre tifoidea no está generalmente contraindicada durante el embarazo, salvo que el individuo haya experimentado una reacción alérgica importante tras su administración en una ocasión previa.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos considera que las indicaciones de la vacuna frente a la fiebre tifoidea durante el embarazo se limitan a la exposición íntima continuada y al viaje a zonas endémicas.

Bibliografía

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization during pregnancy. Committee Opinion. Number 282, January 2003.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1676.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;80.
- 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.
- Peñalosa Ruiz L, Lanchares JL. Prevención de la infección durante el embarazo: inmunización activa y pasiva. En: E. Fabre, ed. Manual de Asistencia al Embarazo Normal. Ebro libro SA: Zaragoza; 1993;175-81.

Fármaco	VACUNA CONTRA <i>HAEMOPHILUS INFLUENZAE</i>					
Grupo farmacológico	Vacuna					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un preparado líquido o liofilizado estéril de un polisacárido derivado de una cepa adecuada de *Haemophilus influenzae* tipo B, unido covalentemente a una proteína transportadora.

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 durante el 1º trimestre, tiene

efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

Un revisión de la literatura y dos reportes manifestaron que la exposición al fármaco durante el 3º trimestre documentaron inmunidad pasiva en los fetos o recién nacidos, pero no identificaron efectos fetales adversos.

Recomendaciones

La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

Bibliografía

- Amstey MS, Insel R, et al. Fetal-neonatal passive immunization against *Hemophilus influenzae*, type B. Am J Obstet Gynecol 1985;153:607-11.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;16534.
- Glezen WP, Englund JA, Siber GR, et al. Maternal immunization with the capsular polysaccharide vaccine for *Haemophilus influenzae* type B. J Infect Dis 1992;165:S134-6.
- 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.
- Linder N, Ohel G. In utero vaccination. Clin Perinatol 1994;21:663-74.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1750.

Fármaco	VACUNA CONTRA HEPATITIS A					
Grupo farmacológico	Vacuna					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

La vacuna es un preparado líquido estéril de una cepa adecuada del virus de la hepatitis A inactivada.

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.

Sin embargo, se cree que el riesgo teórico al cual está expuesto el feto es bajo.

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en mujeres ni en animales, no se recomienda la utilización durante el embarazo,

salvo cuando sea claramente necesaria o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

El riesgo asociado a la vacuna debe ser comparado con el riesgo de contraer la hepatitis A en mujeres que pueden estar expuestas a un riesgo elevado de exposición al virus de la hepatitis A.

Por otra parte, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos considera que la vacuna podría ser utilizada en la profilaxis pre-exposición y post-exposición al virus de la hepatitis A, sea por riesgo de infección o por viajes internacionales a zonas con posibilidad de contraer la enfermedad.

Bibliografía

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization during pregnancy. Committee Opinion. Number 282, January 2003.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1654.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998;47:100.
- Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Family Physicians. MMWR 2002;51:23-4.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1999;48:24-9.
- Centers for Disease Control and Prevention. Protection against viral hepatitis: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1990;39:1-26.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. MMWR 1993;42:1-18.
- Centers for Disease Control. Vaccine Adverse Event Reporting System. MMWR 1990;39:730-3.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;80.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. JAMA 1994;271:1328-34.
- Mc Mahon BJ, Beller M, Williams J, et al. A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine. Arch Pediatr Adolesc Med 1996;150:733-9.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448.

Vacuna					
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La vacuna frente a la hepatitis B se prepara a partir del plasma de portadores crónicos del antígeno de

superficie del virus de la hepatitis B (HbsAg), por otra parte sanos. Es un preparado altamente purificado del HbsAg que fue tratado mediante tres procesos químicos diferentes para asegurar la inactiva-

ción del virus de la hepatitis B residual.

Se utiliza para promover la inmunidad activa frente a la infección de la hepatitis B en individuos considerados de alto riesgo potencial de exposición al virus de la hepatitis B o a productos HbsAg positivos (sangre, plasma, cuero).

La protección frente a la infección es prácticamente completa en los individuos que desarrollan un adecuado nivel de anticuerpos contra el HbsAg después de la vacunación. La respuesta inmunitaria inducida por la vacuna no parece ser modificada cuando se administra inmunoglobulina frente al virus de la hepatitis B simultáneamente en un lugar separado.

No se conoce si el HbsAg presente en la vacuna frente a la hepatitis B cruza la placenta.

No se informó que la administración de la vacuna frente a la hepatitis B a la madre tenga efectos adversos sobre el feto.

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 o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

La vacuna contra la hepatitis B no está contraindicada durante el embarazo por los riesgos potenciales que acarrea la exposición a la infección por el virus de la hepatitis B en la mujer embarazada y la posibilidad de desarrollar una infección crónica en el neonato.

Por otra parte, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos considera su uso en la profilaxis pre-exposición y post-exposición, junto con la inmunoglobulina frente a la hepatitis B (ver inmunoglobulina hepatitis B).

Bibliografía

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization during pregnancy. Committee Opinion. Number 282, January 2003.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1655.
- Delaloye JF, Rousso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;80.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Faix RG. Maternal immunization to prevent fetal and neonatal infection. Clin Obstet Gynecol 1991;34:277-87.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448.
- Peñalosa Ruiz L, Lanchares JL. Prevención de la infección durante el embarazo: inmunización activa y pasiva. En: E. Fabre, ed. Manual de Asistencia al Embarazo Normal. Erolibro SA: Zaragoza; 1993;175-81.

Fármaco		VACUNA CONTRA MENINGITIS			
Grupo farmacológico		Vacuna			
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

Se presenta de dos formas, la MPSV4 - Polisacárido y la MCV4 - Conjugada.

La MPSV4 - Polisacárido contiene uno o más polisacáridos capsulares purificados obtenidos de una o más cepas adecuadas del *Neisseria meningitidis* de los grupo A, C, Y, además del W135.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana y no se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

Se demostró que esta vacuna es inocua y eficaz en las mujeres embarazadas. Si bien se encontraron niveles

altos de anticuerpos en la sangre del cordón umbilical después de la vacunación durante el embarazo, los niveles de anticuerpos en los recién nacidos disminuyeron durante los primeros meses después del nacimiento. No hubo cambio en la respuesta subsecuente a la vacunación contra el meningococo.

Por otro lado, MCV4 - Conjugada es un liofilizado del polisacárido capsular purificado de una cepa adecuada de *Neisseria meningitidis* de los grupo C unida covalentemente a una proteína transportadora.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana; no se dispone de información si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

El fármaco es inocuo e inmunogénica en personas de 11 a 55 años de edad que no están embarazadas; sin embargo, no existe información sobre la inocuidad durante el embarazo.

Recomendaciones

La limitada experiencia clínica con el uso durante el

embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

Sólo debe utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican 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;1661-2. • Center for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). MMWR 2005;54(No. RR-7):15. • Center for Disease Control and Prevention. Vaccine Adverse Event Reporting System. MMWR 1990;39:730-733. • Delaoye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;79. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). MMWR 2002;51(RR02):1-36. • Granoff DM, et al. Meningococcal Vaccines. Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co 2004;960. • Mäkelä PH, et al. Evolution of conjugate vaccines. Expert Rev Vaccines 2002;1:399-410. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448. • Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of meningococcal disease in college students. MMWR 2000;49;(RR-7). • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1754.

Fármaco		VACUNA CONTRA PAROTIDITIS			
Grupo farmacológico		Vacuna			
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

El fármaco es un preparado liofilizado de virus vivos atenuados contra la parotiditis.

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.

Como la vacuna contiene virus vivos atenuados, luego de la exposición surge infección placentaria, pero no hay pruebas de que el virus infecte al feto.

La parotiditis es una enfermedad benigna, que sólo en raras ocasiones afecta al individuo adulto. Durante el embarazo se relacionó con una mayor frecuencia de abortos espontáneos en el 1º trimestre.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

La vacuna no es eficaz si se aplica después del contacto o exposición a la enfermedad; dado la evolución benigna de la enfermedad, la falta de protección después de la exposición y la posibilidad teórica de infección fetal, la vacuna contra la parotiditis está contraindicada en la mujer embarazada.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos considera que la vacuna frente a la parotiditis está contraindicada durante el embarazo, salvo si la exposición es inevitable.

Se recomienda que en la mujer en edad fértil que va a ser vacunada se descarte la existencia de una gestación y se utilicen medios adecuados para evitar el embarazo en los tres meses siguientes.

Bibliografía

• American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization during pregnancy. Technical Bulletin, No. 160, October 1991. • American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Mumps virus vaccine live. Section 80:12 Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;2120. • Blanco JD, Gibbs RS. Vacunaciones en el embarazo. Clin Obstet Ginecol 1982;3:657-64. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1662. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Levine MM, Edsall G, Bruce-Chwatt LJ. Live-virus vaccines in pregnancy: risk and recommendations. Lancet 1974;2:34. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448. • Mumps vaccine. Morbid Mortal Weekly Rep. 1980;29:87.

Fármaco	VACUNA CONTRA POLIOMIELITIS VÍA ORAL					
Sinónimos	Vacuna Sabin					
Grupo farmacológico	Vacuna					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
X	X	X	C	C	C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es una suspensión oral de poliovirus vivos atenuados tipos 1, 2 y 3, que se administra por vía oral. Es la más utilizada en la actualidad.

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 al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o no teratogénicos.

Una vacunación masiva se realizó en 1985 por un brote de poliometitis en Finlandia, se aconsejó vacunar a las mujeres embarazadas. Un análisis de las malformaciones congénitas observadas entre 1982 y 1986 indicó que el fármaco no tuvo efectos nocivos sobre el desarrollo fetal según la prevalencia general de malformaciones, la incidencia de alteraciones sobre el sistema nervioso central o malformaciones orofaciales. Los resultados, sin embargo, no excluyen un efecto que se pueda determinar mediante otros criterios de desarrollo fetal.

Se determinó que la incidencia de abortos espontáneos durante una campaña masiva de vacunación en Israel, no difería entre los controles y las mujeres vacunadas en el 1º trimestre, el porcentaje de abortos espontáneos respecto a los niños nacidos vivos fue similar. El examen microscópico de la placenta de los productos de los abortos espontáneos indicó que el

fármaco no tenía ningún efecto sobre la frecuencia o tipo de cambios patológicos.

Además, estudios epidemiológicos posteriores no demostraron incremento de las malformaciones congénitas o de nacimientos prematuros durante el periodo inmediatamente posterior a la campaña de vacunación comparándolos con los nacidos antes de la campaña.

Las embarazadas que padecen la enfermedad pueden transmitir el virus al feto, pero al parecer esto no ocasiona una tasa mayor de anomalías congénitas. Se ha informado de parálisis neonatal después de poliometitis materna durante el embarazo.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como con el resto de las vacunas con virus vivos atenuados, está generalmente contraindicada durante el embarazo.

El embarazo no modifica el curso de la poliometitis y la mortalidad por la enfermedad no es mayor en la gestación.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos considera que la vacuna frente a la poliometitis está indicada durante el embarazo sólo si existe un claro aumento en el riesgo de exposición.

Bibliografía

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization during pregnancy. Committee Opinion. Number 282, January 2003.
- Blanco JD, Gibbs RS. Vacunaciones en el embarazo. Clin Obstet Ginecol 1982;3:657-64.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1665-8.
- 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;448.
- Harjulehto T, Aro T, et al. Congenital malformations and oral poliovirus vaccination during pregnancy. Lancet 1989;1:771-2.
- Ornoy A, Arnon J, et al. Spontaneous abortions following oral poliovirus vaccination in first trimester. Lancet 1990;335:800.
- Ornoy A, Ben Ishai P. Congenital anomalies after oral poliovirus vaccination during pregnancy. Lancet 1993;341:1162.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1756.

Fármaco	VACUNA CONTRA POLIOMIELITIS VÍA PARENTERAL					
Sinónimos	Vacuna Salk					
Grupo farmacológico	Vacuna					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco contiene virus inactivados y se administra por vía parenteral; en la actualidad se utiliza en raras ocasiones.

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 al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o no teratogénicos.

La experiencia con el uso durante el embarazo es muy escasa; no existen estudios adecuados.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó 18.342 casos de exposición al fármaco, 6.774 durante el 1º trimestre y 18.219 en cualquier etapa de la gestación. Se observaron 14 (7 en el 1º trimestre y 7 en cualquier etapa) recién nacidos con cáncer, lo que representó el 7,6 por 10.000; en tanto que informaron de 10 cánceres en 32.555 niños no expuestos, 3,1 por 10.000. Destacaron 7 tumores derivados del tejido neuronal en los niños expuestos 3,8 por 10.000, lo que representó un exceso de tumores neurales, pero no de leucemia o de otros tipos de cánceres.

Por otra parte, las muestras de suero recogidas de madres que ingresaron al estudio y en el momento del parto fueron analizadas posteriormente buscando la presencia de anticuerpos antiviral Simian 40 (SV40). Ninguna de las muestras de suero de 8 madres de niños con tumores neurales tenía anti-

cuerpos contra el SV40. 2 de las 7 madres de niños afectados con leucemia tenían anticuerpos SV40, pero sólo 1 presentó seroconversión durante el embarazo. Ninguna de las muestras de las 7 madres de niños con otros tipos de cáncer desarrollo anticuerpos. 3 de los 36 controles tenían anticuerpos, pero en la primera y segunda muestra. Por lo tanto según los autores la asociación entre la exposición a la administración del fármaco a las madres y los tumores neurales en sus hijos, no pudo atribuirse a la vacunación.

Las embarazadas que padecen la enfermedad pueden transmitir el virus al feto, pero al parecer esto no ocasiona una tasa mayor de anomalías congénitas. Se ha informado de parálisis neonatal después de poliomieltis materna durante el embarazo.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como lo es con el resto de las vacunas inactivadas, no está generalmente contraindicada durante el embarazo.

El embarazo no modifica el curso de la poliomieltis y la mortalidad por la enfermedad no es mayor en la gestación.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos considera que la vacuna frente a la poliomieltis está indicada durante el embarazo sólo si existe un aumento en el riesgo de exposición.

Bibliografía

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization during pregnancy. Committee Opinion. Number 282, January 2003.
- Blanco JD, Gibbs RS. Vacunaciones en el embarazo. Clin Obstet Ginecol 1982;3:657-64. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1664-5. • Delaloye JF, Roussio P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;81. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, et al. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. Int J Epidemiol 1973;2:229-35. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;448. • Rosa FW, Sever JL, Madden DL. Absence of antibody response to simian virus 40 after inoculation with killed-poliovirus vaccine of mothers of offspring with neurologic tumors. N Engl J Med 1988;2:318:1469. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1756-7.

Fármaco	VACUNA CONTRA RABIA					
Grupo farmacológico	Vacuna					
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

La vacuna frente a la rabia es una preparación estéril del virus de la rabia inactivado obtenido del cultivo de células diploides humanas o de macacus rhesus.

Se utiliza para promover la inmunidad en los individuos expuestos a la enfermedad o al virus.

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 al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos.

No existen estudios adecuados que demuestren que la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos sobre el feto.

Como el fármaco contiene virus inactivados, en teoría no debe producir infección fetal, hecho apoyado por alguna observación clínica, en que la administración de la vacuna a la gestante no se asoció con efectos adversos sobre el feto.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como lo es con el

resto de las vacunas inactivadas, la vacuna frente a la rabia no está generalmente contraindicada durante el embarazo, salvo que el individuo haya experimentado una reacción alérgica importante tras su administración en una ocasión previa.

El índice de mortalidad de las personas susceptibles al contacto con el virus de la rabia se acerca al 100%. Los efectos en el feto guardan relación con el pronóstico de la madre.

Dado la gravedad de la enfermedad el embarazo no es una contraindicación para la inmunización después de la exposición comprobada. Las recomendaciones actuales indican que después de la exposición o contacto, se debe evaluar la posibilidad de la rabia en el animal atacante, pero no debe diferirse la vacunación.

El lavado minucioso de la herida es probablemente beneficioso ya que disminuye la posibilidad de que aparezca la enfermedad. Junto con la vacuna se aplicará inmunoglobulina específica frente a la rabia. Los individuos vacunados previamente no requieren la inmunoglobulina pero deben ser revacunados.

Bibliografía

- Blanco JD, Gibbs RS. Vacunaciones en el embarazo. Clin Obstet Ginecol 1982;3:657-64.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1668.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;81.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fescharek R, Quast U, Dechert G. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: experience from post-marketing surveillance with 16 patients. Vaccine 1990;8:409-10.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;449.
- Spence MR, Davidson DE, Dill GS, et al. Rabies exposure during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1975;123:655.

Fármaco	VACUNA CONTRA RUBEOLA					
Grupo farmacológico	Vacuna					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
X	X	X	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La vacuna frente a la rubéola es un preparado liofilizado que contiene al virus vivo, atenuado, de la

rubéola, que procede actualmente de la cepa RA 27/3.

Se utiliza para promover una inmunidad activa fren-

te al virus de la rubéola, el objetivo principal de la vacunación es prevenir la infección intrauterina, que puede conducir al aborto, muerte fetal o a anomalías congénitas (síndrome de la rubéola congénita).

Tras la administración del fármaco a la mujer embarazada, el virus puede cruzar la placenta, ser aislado en los tejidos fetales y causar respuesta serológica en el feto.

Aunque el potencial teratogénico del virus de la vacuna de la rubéola parece ser menor que el de los virus que causan la infección natural, y nacieron niños normales de mujeres que recibieron la vacuna durante las etapas iniciales del embarazo, la seguridad para el feto en desarrollo no ha sido demostrada.

Aproximadamente el 1,5% de los recién nacidos de madres susceptibles a la rubéola y vacunadas, tienen pruebas serológicas de infección subclínica por el virus de la rubéola, con independencia de la cepa de la vacuna administrada a la madre. En alrededor del 3% de los abortos de mujeres que recibieron el fármaco se aisló el virus, mientras que con las vacunas previas (HPV-77 y Cendehill) la tasa de aislamiento fue del 20%.

En la actualidad no existe evidencia que indique que la vacuna frente a la rubéola pueda causar defectos asociados con el síndrome de la rubéola congénita. En función de la experiencia existente, el riesgo máximo teórico de una malformación importante

en los recién nacidos de madres expuestas es del 0-1,6% (el riesgo cuando la infección materna ocurre en el 1º trimestre de la gestación es del 20%).

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.

La vacuna con virus vivos de la rubéola está contraindicada durante el embarazo.

Se deben tomar precauciones para evitar la vacunación en la mujer que está o puede estar embarazada, excluyendo la existencia de la gestación antes de proceder a la vacunación. La mujer debe ser informada sobre la importancia de evitar el embarazo en los 3 meses siguientes a la vacunación, así como de la conveniencia de utilizar un método contraceptivo eficaz durante ese periodo de tiempo.

En la mujer que es vacunada inadvertidamente durante el embarazo, o que queda embarazada en los 3 meses siguientes a la vacunación, el riesgo de síndrome de la rubéola congénita es tan pequeño como para no ser considerado significativo, por lo que tal hecho no debe conducir necesariamente a la interrupción de la gestación.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1670-2.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;82.
- 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.
- Peñalosa Ruiz L, Lanchares JL. *Prevención de la infección durante el embarazo: inmunización activa y pasiva*. En: E. Fabre, ed. *Manual de Asistencia al Embarazo Normal*. EbroLibro SA: Zaragoza; 1993;175-81.
- Prebuid S, Serdula M, Frank J, et al. Rubella vaccination in the United States. A ten year review. *Epidemiol Rev* 1980;2:170.
- Prebuid SR, Williams NM. Fetal risk associated with rubella vaccine: implications for vaccination of susceptible women. *Obstet Gynecol* 1985;66:121-3.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1760.

Fármaco		VACUNA CONTRA SARAMPIÓN			
Grupo farmacológico		Vacuna			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
X	X	X	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un preparado liofilizado que contiene una cepa viva atenuada del virus del sarampión.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre si administra-

ción tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

Sin embargo, por razones teóricas, no puede excluirse el riesgo al cual estaría expuesto el feto luego de la administración de vacunas con virus vivos.

Recomendaciones

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones, pero está contraindicado en la mujer que está o puede estar embarazada.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva que evite el embarazo durante los 28 días siguientes

a la vacunación.

Si por equivocación una mujer embarazada es vacunada, o si queda embarazada en las 4 semanas después de recibir la vacuna, se debe orientar sobre los motivos teóricos de preocupación con respecto al feto; sin embargo, por lo general, no debería ser razón para interrumpir el embarazo.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1660.
- Centers for Disease Control & Prevention. Notice to Readers: Revised ACIP Recommendation for Avoiding Pregnancy After Receiving a Rubella-Containing Vaccine. MMWR 2001;50:1117.
- Centers for Disease Control & Prevention. General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2002;51:18-9.
- Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001;449.

Fármaco		VACUNA CONTRA TÉTANOS			
Grupo farmacológico		Vacuna			
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 vacuna antitetánica (toxoides tetánico) es la exotoxina del *Clostridium tetani*, que tratada con formaldehído pierde sus propiedades tóxicas, pero mantiene su poder antigénico.

Se utiliza en la inmunización activa frente al tétanos.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos adversos sobre el feto humano. La adecuada inmunización de la madre ofrece la completa protección del neonato.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida, sin embargo, los estudios clínicos realizados en la mujer embarazada que ha 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, pero algunos autores reco-

miendan evitarlo en el 1º trimestre.

Es la única vacuna recomendada en la actualidad por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos para su uso regular durante el embarazo.

Se aconseja la administración simultánea de toxoides tetánico y diftérico. Está indicada en mujeres que no han recibido inmunización antitetánica o cuyo estado de inmunización es desconocido; cuando la madre inmunizada con anterioridad no ha recibido dosis de recuerdo en los últimos 10 años (5 años en caso de herida de alto riesgo).

Si la madre ha recibido una dosis de recuerdo en los últimos cinco años no conviene repetir, ya que una dosis excesiva de toxoides tetánico puede ocasionar una reacción de Arthur y otros efectos inmunitarios adversos.

Se recomienda administrar 2 dosis con un intervalo mínimo de 4 semanas y por lo menos 2 semanas antes del parto. La inmunidad pasiva se transmite al feto con rapidez, y éste nace protegido frente al tétanos neonatal.

Bibliografía

- Catindig N, Abad-Viola G, Magboo F, et al. Tetanus toxoid and spontaneous abortions: is there epidemiological evidence of an association? Lancet 1996;348:1098-9.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;79.
- 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.
- Peñalosa Ruiz L, Lanchares JL. Prevención de la infección durante el embarazo: inmunización activa y pasiva. En: E. Fabre, ed. Manual de Asistencia al Embarazo Normal. Erolibro SA: Zaragoza; 1993;175-81.
- Silveira CM, Caceres VM, Dutra MG, et al. Safety of tetanus toxoid in pregnant women: a hospital-based case-control study of congenital anomalies. Bull World Health Organ 1995;73:605-8.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1764.

Fármaco	VACUNA CONTRA VARICELA					
Grupo farmacológico	Vacuna					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim D	2º trim D	3º trim D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La vacuna frente a la varicela está formada por virus vivos atenuados de la cepa Oka. Proporciona una protección del 70-90% frente a la infección y de un 95% frente a una infección grave al menos de 7 a 10 años después de la vacunación.

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 al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Los efectos de la administración de la vacuna frente a la varicela a la madre sobre el feto humano son desconocidos.

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 se recomienda la vacunación de la varicela a la mujer embarazada.

La mujer en edad reproductiva que es vacunada debe evitar la gestación al menos tres meses siguientes a su administración. Las personas susceptibles que habitan en el mismo domicilio que una mujer embarazada pueden ser vacunadas.

Si una mujer embarazada es vacunada, o inicia su embarazo en el mes siguiente a la vacunación, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

La infección por la varicela supone un bajo riesgo fetal (ver Inmunoglobulina frente a la varicela), y cabe esperar que la virulencia del virus atenuado utilizado en la vacuna sea aún menor para el feto.

En la mayoría de las circunstancias, la decisión de interrumpir una gestación no debe estar basada en si se administró la vacuna durante la gestación.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1677-81. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;82. • 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. • Prevention of Varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996;45:1-25 • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1766.

Fármaco	VACUNA CONTRA VIRUELA					
Grupo farmacológico	Vacuna					
FDA			CERP (*)			
1º trim X	2º trim X	3º trim X	1º trim X	2º trim X	3º trim X	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

La vacuna antivariólica es un preparado liofilizado que contiene virus vivos de la viruela, que es antígenicamente similar al virus de la viruela.

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 al animal de experimentación tiene efectos

adversos sobre el feto.

Como toda vacuna con virus vivo existe el riesgo potencial de infección fetal, pero las publicaciones aportan resultados dispares.

Una serie numerosa indicó que la administración de la vacuna no se asoció con aumento de partos pretérmino, nacidos muertos o con malformaciones congénitas; sin embargo, todas las mujeres tenían

el antecedente de haber sido vacunadas frente a la viruela, por lo que probablemente eran inmunes al virus.

Otros informes indicaron que hubo un aumento de la incidencia de parto pretérmino, muerte fetal y anomalías congénitas después de la infección durante el embarazo.

Por otro lado, existen informes de casos raros de infección fetal después de la inmunización primaria.

Generalmente se considera que la administración de la vacuna frente a la viruela a la mujer embarazada entre la semana 3 y 24 de gestación puede causar la enfermedad en el feto y habitualmente conduce a la muerte fetal.

La viruela durante el embarazo se acompaña de un aumento importante de la morbilidad y mortalidad de la mujer gestante.

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 la vacuna tiene virus vivos, la primovacunación se puede asociar con abortos.

Está contraindicada durante el embarazo, salvo en caso de epidemia, los riesgos de la enfermedad materna son superiores a los riesgos fetales y se aconseja la vacunación.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Smallpox vaccine. Section 80:12 Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:2141. • Blanco JD, Gibbs RS. Vacunaciones en el embarazo. Clin Obstet Ginecol 1982;3:657-64. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005; • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Goldstein JA, Neff JM, et al. Koplan JP. Smallpox vaccination reactions, prophylaxis and therapy of complications. Pediatrics 1975;55:342. • Naderi S. Smallpox vaccination during pregnancy. Obstet Gynecol 1975;46:223. • Peñalosa Ruiz L, Lanchares JL. Prevención de la infección durante el embarazo: inmunización activa y pasiva. En: E. Fabre, ed. Manual de Asistencia al Embarazo Normal. Ebrolibro SA: Zaragoza; 1993;175-81.

Fármaco	ACETILCOLINA, cloruro de				
Grupo farmacológico	Parasimpaticomimético (colinérgico)				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Se administra en forma de solución para instilación en la cámara anterior del ojo para producir una miosis en la cirugía ocular. La acción es transitoria; el fármaco es rápidamente hidrolizado por las colinesterasas (acetilcolinesterasa y pseudocolinesterasa) a colina y ácido acético.

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana. Sin embargo, como es un compuesto de amonio cuaternario, es ionizado al pH fisiológico, por lo que no cabe esperar el paso placentario de cantidades significativas del fármaco.

No se informó de su uso durante el embarazo.

Recomendaciones

Como no existen estudios disponibles en mujeres ni en animales, no se recomienda la utilización durante

el embarazo, salvo cuando sea claramente necesaria u otros fármacos más seguros no sean eficaces, o los beneficios terapéuticos potenciales para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Existe una información muy limitada sobre el uso de los fármacos tópicos oftalmológicos durante el embarazo y la lactación. Los fármacos aplicados en forma tópica tienen absorción sistémica (mucosa nasofaríngea) y, en consecuencia, se deben considerar sus efectos adversos potenciales.

Cuando es necesario utilizar cualquier medicación ocular tópica en el embarazo el fármaco se debe administrar a la dosis mínima eficaz y durante el periodo más corto de tiempo posible.

Se recomienda la oclusión nasolacrimal (compresión con el dedo índice entre el cantus medial y la nariz del saco nasolacrimal durante 3-5 minutos) al aplicar el fármaco para minimizar la absorción sistémica.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;16.
- Fabre González E, González

Fármaco	ADAPALENO					
Grupo farmacológico	Retinoide tópico					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta, pero por su bajo peso molecular se estima que pequeñas cantidades puedan atravesarla.

La administración a ratas por vía oral a 120 veces la dosis máxima diaria en el ser humano (DMDH) no determinó efectos teratogénicos. Por otra parte, la administración tópica tanto a ratas como a conejos a 150 veces la DMDH no demostró efectos fetotóxicos, solamente en los primeros un ligero aumento en la incidencia de costillas supernumerarias en la descendencia.

Se describió un caso de uso durante el embarazo, en una mujer tratada con el fármaco con aplicaciones tópicas a dosis de 0,3 mg/día desde 1 mes antes del embarazo hasta la semana 13 de gestación. En la semana 22 se constató anoftalmia durante el examen

ecográfico y la pareja decide interrumpir la gestación. El estudio del feto "posmortem" reveló tanto la anoftalmia como la ausencia del quiasma óptico, pero este tipo de malformaciones no son las habituales en la exposición a agentes retinoides, como malformaciones a nivel del corazón, sistema nervioso central, miembros y craneofaciales.

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

• Auret E, Berjot M, Jonville-Bera AP, et al. Anophthalmia and agenesis of optic chiasma associated with adapalene gel in early pregnancy. Lancet 1997;350:339. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;30-1. • Dela-loye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;50. • Sweetman SC, Blake PS, McMillan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1301.

Fármaco	ALBUMINA HUMANA					
Grupo farmacológico	Expansor plasmático					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información 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

Ante la ausencia de información sobre el uso en el animal de experimentación o en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso en el curso de la gestación.

Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1415.

Fármaco	ANISOTROPINA, metilbromuro de					
Sinónimos	Metilbromuro de octatropina					
Grupo farmacológico	Parasimpaticolítico (anticolinérgico)					
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 conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

Se desconoce si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratógenos o efectos adversos fetales.

Un estudio prospectivo analizó 2.323 mujeres expuestas a este tipo de fármacos durante el 1º trimestre, 2 de los cuales fueron expuestos al fármaco. Se informó asociación aparente entre malformaciones menores y el total de la población expuesta a este grupo.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene otros

efectos adversos; no existen estudios adecuados (ver atropina).

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 (ver atropina).

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;91-2. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	ANTICONCEPTIVOS ORALES					
Grupo farmacológico	Combinación de progestágeno y estrógeno					
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 conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

Aunque los informes iniciales sugerían posible causa de efectos adversos graves sobre el feto, la evidencia disponible no sugiere tal hecho; sólo se pudo establecer una relación causa-efecto con las alteraciones

en el desarrollo de los genitales.

Los estudios epidemiológicos amplios no encontraron aumento en el riesgo de defectos al nacer en los neonatos de las madres que tomaban anticonceptivos orales antes de la gestación.

El acrónimo VACTERL (vértebral, anal, cardíaco, traqueal, esófagico, renal o radial, y extremidades - del ingles Limb) se utilizó para describir un conjunto

de malformaciones fetales presuntamente producidas por la exposición al fármaco, estimando el riesgo en 0,07%. Actualmente se dejó de utilizarlo reemplazándolo por una terminología más convencional en la larga lista de malformaciones que fueron reportadas con los uso de estrógenos, progesteronas o la combinación de ellos.

No existen datos concluyentes sobre la relación entre la exposición durante el 1º trimestre de la gestación y los defectos del tubo neural, anomalías de las extremidades, malformaciones cardíacas y labio leporino y/o paladar hendido.

Un metaanálisis analizó la exposición a este grupo de fármacos, tanto si lo consumieron en el pasado (con interrupción antes de la gestación), después del último período menstrual o durante la primera etapa del embarazo, concluyendo que el riesgo relativo para todas las malformaciones fue de 0,99 (IC 95% 0,83-1,19).

En contraste a lo expuesto, se observó masculinización de fetos de sexo femenino expuestos a noretindrona, noretinodrel, hidroxiprogesterona, me-

droxiprogesterona y dietilestilbestrol. Este hecho es debido al débil efecto androgénico de muchos de los derivados de la 19-nortestosterona.

La incidencia de masculinización de un feto de sexo femenino expuesto a los progestágenos sintéticos fue estimada en 0,3%.

El pseudohermafroditismo en feto masculino no es un problema a la dosis de estrógenos utilizadas en los anticonceptivos orales.

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.

Están contraindicados durante el embarazo; no existe indicación alguna para su uso durante la gestación.

Si la mujer, que desconoce su estado gestacional toma inadvertidamente anticonceptivos durante el 1º trimestre del embarazo, debe interrumpir su uso y ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

Bibliografía

- Bongiovanni AM, McFadden AJ. Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. *Fertil Steril* 1960;11:181-4.
- Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990;76:552-7.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1212-4.
- Department of Medical and Public Affairs. *Population Reports*. Washington: The George Washington University Medical Center, 1975;2:A29-51.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Hagler S, Schultz A, et al. Fetal effects of steroid therapy during pregnancy. *Am J Dis Child* 1963;106:586-90.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1481.
- Wilson JG, Brent RL. Are female sex hormones teratogenic? *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:567-80.

Fármaco	AZUL DE EVANS					
Grupo farmacológico	Colorante azoico					
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.

La administración subcutánea a ratas durante el período de organogénesis se asoció con aumento de la mortalidad materna, de reabsorciones fetales y de malformaciones en los fetos supervivientes, principalmente del sistema nervioso central.

Se utilizó por vía intraamniótica para el diagnóstico de rotura de las membranas sin efectos adversos sobre el feto, con la excepción de la coloración temporal de la piel fetal. También se reportó su uso

para la estimación del volumen plasmático materno sin identificarse alteraciones fetales o en el neonato luego de la exposición en el embarazo.

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.

En general, muchos autores prefieren el índigo carmín cuando se debe utilizar un colorante por vía intraamniótica.

Bibliografía

• Atlay RD, Sutherst JR. Premature rupture of the fetal membranes confirmed by intra-amniotic injection of dye (Evans blue T-1824). *Am J Obstet Gynecol* 1970;108:993-4. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;624. • Brown MA, Mitar DA, Whitworth JA. Measurement of plasma volume in pregnancy. *Clin Sci* 1992;83:29-34. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hays PM, Cruikshank DP, Dunn LJ. Plasma volume determination in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:958-66. • Morrison L, Wiseman HJ. Intra-amniotic injection of Evans blue dye. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:1147. • Quinlivan WL, Brock JA. Blood volume changes and blood loss associated with labor. I. Correlation of changes in blood volume measured by I131 - albumin and Evans blue dye, with measured blood loss. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:843-9. • Wilson JG. Teratogenic activity of several azo dyes chemically relates to trypan blue. *Anat Rec* 1955;123:313-34.

Fármaco		AZUL DE METILENO			
Grupo farmacológico		Colorante, germicida urinario			
FDA		CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim X	2º trim X	3º trim X

(*) 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 al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 9 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre sin informar malformaciones congénitas. En tanto que 46 gestaciones fueron expuestas en cualquier momento de la gestación, reportando 3 malformaciones congénitas (no especificadas el tipo), por lo que los autores sostienen que podría haber alguna asociación con ellas.

La información si la administración intraamniótica durante el 1º trimestre de la gestación tiene efectos teratogénicos sobre el feto es limitada. Existe algún informe aislado en que no se comunicaron resultados adversos.

Se utilizó para identificar con seguridad los sacos amnióticos en la gestación gemelar cuando se realiza amniocentesis genética, informando luego obstrucciones intestinales y atresia de yeyuno en los fetos en cuyo saco se inyectó el colorante, posiblemente en relación con la acción vasoconstrictora del fármaco. La incidencia de ambos problemas es muy superior a la esperada por lo que se no recomienda utilizar el azul de metileno en esta indicación.

La inyección del fármaco en la cavidad amniótica en la segunda mitad de la gestación se asoció con efectos adversos fetales como anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia en los nacidos a cuyas madres fueron expuestas. El azul de leucometileno, derivado incoloro del azul de metileno, reduce el oxígeno a peróxido de hidrógeno; el exceso de peróxido de hidrógeno oxida

la hemoglobina produciendo sulfohemoglobina y en consecuencia, cuerpos de Heinz; la membrana de los eritrocitos se dañan y aparece la hemólisis.

Se comunicó el caso de metahemoglobinemia en un feto de una gestación gemelar secundaria a la administración en la cavidad amniótica.

Por otra parte, utilizado por esta misma vía en el diagnóstico de la rotura prematura de membranas se puede asociar con tinción de color azul oscuro de la piel del nacido lo que dificulta la evaluación de hipoxia y además persiste varias semanas después del nacimiento. También se informó de fotosensibilidad.

Es posible que los efectos fetotóxicos del azul de metileno se pueda asociar con un mayor riesgo de muerte fetal; un estudio retrospectivo de cohorte comparó el resultado de embarazos gemelares en que se utilizó el fármaco analizado el resultado de la amniocentesis en las mujeres con gestación múltiple con y sin exposición durante el procedimiento, resultando una mayor probabilidad de muerte fetal intrauterina en las mujeres expuestas con valores de RR 4,63 (IC 95% 0,93-23,13) cuando la concentración del fármaco fue leve y de 14,98 (IC 95% 3,40-66,08) cuando la concentración fue alta.

Recomendaciones

En la utilización del fármaco por vía oral como germicida urinario, la seguridad del uso fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como los estudios disponibles son muy escasos, 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.

Utilizado en el diagnóstico de rotura de las membra-

nas amnióticas y como marcador en la amniocentesis en las gestaciones gemelares se sospecha que puede causar un aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación, o sobre el feto o sobre el neonato.

No debe utilizarse con estos fines ante el riesgo de efectos adversos fetales, siendo preferible en caso necesario la utilización del índigo carmín. Si el fármaco se utiliza la mujer 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;1050-2. • Crooks J. Haemolytic jaundice in a neonate after intra-amniotic injection of methylene blue. Arch Dis Child 1982;57:872-3. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;229, 434-5. • Katz Z, Lancet M. Inadvertent intrauterine injection of methylene blue in early pregnancy. N Engl J Med 1981;304:1427. • Kidd SA, Lancaster PA, Anderson JC, Boogert A, Fisher CC, Robertson-R, Wass DM. Fetal death after exposure to methylene blue dye during mid-trimester amniocentesis in twin pregnancy. Prenat Diagn. 1996;16:39-47. • Kirsch IR, Cohen HJ. Heinz body hemolytic anemia from the use of methylene blue in neonates. J Pediatr 1980;96:276-8. • McFadyen I. The dangers of intra-amniotic methylene blue. Br J Obstet Gynaecol 1992;99:89-90. • Nicolini U, Monni G. Intestinal obstruction in babies exposed in utero to methylene blue. Lancet 1990;336:1258-9. • Porat R, Gilbert S, Magilner D. Methylene blue-induced phototoxicity: an unrecognized complication. Pediatrics. 1996;97:717-21. • Spahr RC, Salsburey DJ, Krissberg A, Prin W. Intraamniotic injection of methylene blue leading to methemoglobinemia in one of twins. Int J Gynaecol Obstet 1980;17:477-8. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1689. • Troche BI. The methylene-blue baby. N Engl J Med 1989;320:1756-7. • Van Der Pol JG, Wolf H, Boer K, et al. Jejunal atresia related to the use of methylene blue in genetic amniocentesis in twins. Br J Obstet Gynaecol 1992;99:141-3.

Fármaco		BELLADONA			
Grupo farmacológico		Parasimpaticolítico			
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

Su nombre se aplica a varias preparaciones galénicas de los alcaloides naturales que contiene esta planta solanácea; sus principios activos son la atropina, hioscinamina y escopolamina, los efectos sobre el embarazo son similares a éstos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 544 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre, observaron un aumento del riesgo (>1,5) en relación con las anomalías del tracto respiratorio, hipospadias, anomalías oculares y auditivas. A pesar de estos hallazgos la interpretación de los resultados es difícil y no se puede

establecer una relación de causa-efecto. Cuando se analizó la exposición al fármaco en otro momento del embarazo se incluyeron 1355 gestaciones, pero no se asociaron con malformaciones congénitas.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como son insuficientes los estudios disponibles en mujeres y no se han reportado estudios 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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;149-50. • 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. 1977:346-53.

Fármaco	BENZTROPINA, <i>mesilato de</i>				
Grupo farmacológico	Parasimpaticolítico				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2

(*) 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 informó que la administración al animal de experimentación tenga efectos teratógenos o bien otros efectos adversos.

La información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos sobre el feto es muy limitada.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 2.323 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre, 4 fueron expuestas al fármaco. Los autores determinaron una posible asociación con malformaciones congénitas menores en la totalidad de las observaciones.

Por su parte, el estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 84 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 4 (4,8%) se observaron anomalías al nacer de 3 esperados, incluyendo 3 malformaciones cardiovasculares de 1 esperada. No observaron otras malformaciones clasificadas en 5 categorías como malformaciones cardiovasculares, labio lepo-

rino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o bien hipospadias. Basados en un número muy pequeño de exposición se sugiere la posible asociación entre el fármaco y las malformaciones cardiovasculares.

Se describió un cuadro de íleo paralítico en 2 nacidos expuestos al fármaco, junto con clorpromazina y en uno de los casos a la doxepina.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles en animales de experimentación y aquellos realizados en el mujeres gestantes 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 (ver también atropina).

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;152-3. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Falterman CG, Richardson CJ. Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropic drugs. J Pediatr 1980;97:308-10. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;346-53.

Fármaco	BETANECOL, <i>cloruro de</i>				
Grupo farmacológico	Parasimpaticomimético (colinérgico)				
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información si la administración

tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

No hay datos disponibles que describan la utilización

clínica del fármaco en la mujer embarazada.

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

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;161. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	BICARBONATO DE SODIO					
Grupo farmacológico	Alcalinizante					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información 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

- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;31.

Fármaco	CLOBETASOL, <i>propionato de</i>					
Grupo farmacológico	Corticoide fluorado tópico					
FDA			CERP (*)			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información 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

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso o evitarlo en el curso de la gestación.

Bibliografía

• Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:931.

Fármaco		CLOFAZIMINA			
Grupo farmacológico		Leprostático			
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; cruza la placenta humana.

La administración de 50 mg/kg/día a ratas y de 15 mg/kg/día a conejos, dosis superiores a las recomendadas en el ser humano (DRH), no tiene efectos teratogénos. Sin embargo, en ratones a dosis de 12-15 veces superiores a las DRH, causa retraso en la osificación del cráneo fetal, aumento en la incidencia de abortos y de muertes fetales así como disminución de la supervivencia neonatal.

El fármaco se utilizó en un pequeño número de mujeres embarazadas, incluyendo pacientes durante toda la gestación, sin que observen efectos teratogénos pero en algunos casos se podría asociar con efectos adversos fetales no teratogénos. En ambos casos no existen estudios adecuados.

Se observaron 3 recién nacidos muertos de 13 nacimientos cuyas madres recibieron el fármaco durante el embarazo, uno 3 horas luego del nacimiento de madre corticoide-dependiente pero que había abandonado el tratamiento con corticoides 4 semanas antes del nacimiento; en los otros casos la muerte ocurrió por prematuridad y finalmente por gastroenteritis. La relación causa-efecto es difícil de establecer.

Se observó además nacidos con cambios en la coloración de la piel de rosa a marrón oscuro, que desapareció gradualmente a lo largo del primer año de vida.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Monograph for Clofazimine. Section 8:40. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:493.
• Browne SG, Hogerzeil LM. "B663" in the treatment of leprosy. Preliminary report of a pilot trial. *Lepr Rev* 1962;33:6-10. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:344-5. • 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. • Farb H, West DP, Pelvis-Leftick A. Clofazimine in pregnancy complicated by leprosy. *Obstet Gynecol* 1982;59:122-3. • Imkamp FM. A treatment of corticosteroid-dependent lepromatous patients in persistent erythema nodosum leprosum. A clinical evaluation of G.30320(B663). *Lepr Rev* 1968;39:119-25. • Mensa J, Gatell JMa, Martínez JA, et al. Infecciones en urgencias. Collbató (España): Editorial Antares, 2001:445. • Plock H, Leiker DL. A long term trial with clofazimine in reactive lepromatous leprosy. *Lepr Rev* 1976;47:25-34. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica.

Recomendaciones

Los estudios en animales no han revelado efectos teratogénos sobre el feto pero sí efectos no teratogénicos; 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.

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 sobre evitar el embarazo mientras la enfermedad esté activa.

Si 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.

Fármaco		CLOMIFENO, citrato de			
Grupo farmacológico		Inductor de la ovulación			
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 embarazada ni si el fármaco cruza la placenta.

La administración a ratones y ratas se asocia con hidramnios, cataratas, muerte fetal y anomalías múltiples del aparato genital; estos hechos no se han observado en monos. Su administración preovulatoria al ratón se asocia con una disminución de la tasa de implantación, crecimiento intrauterino retardado y aumento en la incidencia de exencefalia en los fetos supervivientes.

Informes iniciales de casos clínicos aislados sugieren que la inducción de la ovulación con el fármaco se puede asociar con la aparición de defectos del tubo neural u otros defectos congénitos. Sin embargo este hecho no se demostró en varias investigaciones realizadas, ya que la incidencia de anomalías congénitas en los nacidos después de la inducción de la ovulación con clomifeno fue similar a la de la población general.

Un estudio que incluyó 1.034 gestaciones luego de la exposición al fármaco para inducir la ovulación, reportó iguales hallazgos. Además algunos investigadores reportaron que tampoco se relacionaba con otros tipos de malformaciones congénitas.

Sin embargo, cuando la exposición al fármaco se produce luego de la concepción, numerosos autores

confirmaron la posible asociación con malformaciones congénitas, entre las cuales se citan sindactilia, malformaciones cardíacas, síndrome de Down, hipospadias, hemangiomas, pie equino-varo, microcefalia, displasia ovárica, polidactilia, labio leporino, persistencia hiperplásica primaria del vítreo o defectos en la pigmentación.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 41 fueron expuestos durante el 1º trimestre; 3 (7,3%) presentaron malformaciones mayores al nacer de 2 esperados, uno de los cuales fue una malformación cardiovascular de 0,5 esperados. No se reportaron otras anomalías clasificadas en otros 5 grupos como labio leporino, espina bífida, polidactilia, hipospadias y defectos de reducción de miembros. Aunque el número de observaciones es pequeño, los datos no apoyan la asociación entre exposición al clomifeno y las malformaciones fetales.

Recomendaciones

El uso del fármaco está contraindicado una vez que ha ocurrido el comienzo del embarazo, ya que causa un aumento claro de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo en animales o en el humano y/o tiene efectos adversos sobre el curso de la gestación, o sobre el feto o sobre el neonato.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, la mujer debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

Bibliografía

- Asch RH, Greenblatt RB. Update on the safety and efficacy of clomiphene citrate as a therapeutic agent. J Reprod Med 1976;17:175-80.
- Biale Y, Leventhal H, Altaras M, et al. Anencephaly and clomiphene-induced pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1978;57:483-4.
- Bishai R, Arbour L, Lyons C, et al. Intrauterine exposure to clomiphene and neonatal persistent hyperplastic primary vitreous. Teratology 1999;60:143-5.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;346-9.
- Cornel MC, Ten Kate LP, Graham Dukes MN, et al. Ovulation induction and neural tube defects. Lancet 1989;1:1386.
- Cuckle H, Wald N. Ovulation induction and neural tube defects. Lancet 1989;2:1281.
- Czeizel A. Ovulation induction and neural tube defects. Lancet 1989;2:167.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;55.
- Dyson JL, Kohler HG. Anencephaly and ovulation stimulation. Lancet 1973;1:1256-7.
- Dziadek M. Preovulatory administration of clomiphene citrate to mice causes fetal growth retardation and neural tube defects (exencephaly) by an indirect maternal effect. Teratology 1993;47:263-73.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Greenland S, Ackerman DL. Clomiphene citrate and neural tube defects: a pooled analysis of controlled epidemiologic studies and recommendations for future studies. Fertil Steril 1995;64:936-41.
- Kurachi K, Aono T, et al. Congenital malformations of newborn infants after clomiphene-induced ovulation. Fertil Steril 1983;40:187-9.
- Mills

JL. Clomiphene and neural-tube defects. Lancet 1991;337:853. • Mills JL, Simpson JL, Rhoads GG, et al. Risk of neural tube defects in relation to maternal fertility and fertility drug use. Lancet 1990;336:103-4. • Rosa F. Ovulation induction and neural tube defects. Lancet 1990;336:1327. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1989:158-9. • Shoham Z, Zosmer A, Insler V. Early miscarriage and fetal malformations after induction of ovulation (by clomiphene citrate and/or human menopausal gonadotropins), "in vitro" fertilization, and gamete intrafallopian transfer. Fertl Steril 1991;55:1-11. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1492-3. • Van Loon K, Besseghir K, Eshkol A. Neural tube defects after infertility treatment: a review. Fertl Steril 1992;58:875-84. • Whiteman D, Murphy M, Hey K et al. Reproductive factors, subfertility, and risk of neural tube defects: a case-control study based on the Oxford Record Linkage Study Register. Am J Epidemiol 2000;152:823-8.

Fármaco		DAPSONA			
Grupo farmacológico		Leprostático, antimalárico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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 teratogénos, 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 teratogénos.

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. • Gričute 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.

Fármaco	DEFEROXAMINA, mesilato de					
Grupo farmacológico	Antagonista de los metales pesados, quelante de hierro					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada; se desconoce si el fármaco cruza la placenta humana, aunque se comunicó el caso de un lactante cuyos niveles de hierro en sangre descendieron con rapidez tras el nacimiento y cuya madre había sido tratada con el fármaco por una intoxicación aguda por hierro horas antes. Los autores sugieren que el descenso del hierro pudo ser debido al paso transplacentario del fármaco.

La administración a ratones a 4,5 veces la dosis máxima diaria en el ser humano causa retaso en la osificación. Cuando se administra a dosis similares a conejos causa malformaciones esqueléticas pero en ratas no se evidencian efectos fetales adversos. 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 información sobre si la administración del fármaco tiene efectos adversos sobre el feto humano es muy limitada, sin que se informe de efectos adversos asociados. No existen estudios adecuados.

Un reporte analizó la exposición al fármaco en más de 65 gestaciones durante el tratamiento de talase-

mia o por sobredosis de hierro, no demostró efectos tóxicos ni teratogénos con la deferoxamina.

Un estudio observó las consecuencias de la sobredosis de hierro durante el embarazo en 66 mujeres registradas en el "Teratology Information Service del Reino Unido", 35 fueron tratadas con el fármaco; 7 niños de los 66 embarazos presentaron malformaciones, 1 de ellas grave, todas relacionadas con dosis excesivas maternas después del 1º trimestre, aunque no pudo relacionarse directamente ni con el hierro ni con el fármaco. Los autores llegaron a la conclusión que el embarazo no es causa suficiente para descartar el tratamiento con deferoxamina para resolver la acumulación de hierro materna.

Recomendaciones

Los estudios en animales han revelado riesgos reproductivos sobre el feto, pero 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.

Tal sería el caso de intoxicación aguda por hierro por ingesta accidental o deliberada, en esta situación el tratamiento con deferoxamina no debe ser evitado.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;431-3. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Khoury S, Odeh M, Oettinger M. Deferoxamine treatment for acute iron intoxication in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 1995;74:756-7. • Lacoste H, Goyert GL, Goldman LS, et al. Acute iron intoxication in pregnancy: case report and review of the literature. Obstet Gynecol. 1992;80:500-1. • McElhatton PR, Roberts JC, Sullivan FM. The consequences of iron overdose and its treatment with desferrioxamine in pregnancy. Hum Exp Toxicol 1991;10:251-9. • Rayburn WF, Donn SM, Wulf ME. Iron overdose during pregnancy: successful therapy with deferoxamine. Am J Obstet Gynecol 1983;147:717-8. • Singer ST, Vichinsky EP. Deferoxamine treatment during pregnancy: is it harmful? Am J Hamatol 1999;60:24-26. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1678-81. • Vaskaridou E, Konstantopoulos K, et al. Deferoxamine treatment during early pregnancy: absence of teratogenicity in two cases. Haematologica. 1993;78:183-4.

Fármaco	DIENESTROL					
Grupo farmacológico	Estrógeno sintético no esteroideo					
FDA			CERP (*)			
1º trim X	2º trim X	3º trim X	1º trim D	2º trim D	3º trim D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Los estrógenos se absorben con rapidez tras su aplicación tópica pudiendo alcanzar niveles altos en sangre.

La administración de estrógenos no esteroideos, especialmente dietilestilbestrol durante el 1º trimestre del embarazo se asocia con efectos adversos sobre el feto de sexo femenino, incluyendo mayor incidencia de deformaciones cervicales, uterinas y tubáricas, así como de adenosis y adenocarcinoma vaginal, displasia tanto cervical como vaginal, incompetencia cervical con disminución de la capacidad reproductiva. Cuando el expuesto es un feto de sexo masculino se observó oligospermia y quistes testiculares.

Con la excepción de estas anomalías la exposición a los estrógenos no se asocia con otras malformaciones fetales.

No se dispone de datos similares sobre el dienestrol, por lo que no se puede descartar que induzcan cambios similares.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;473. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;389. • Rigg LA, Hermann H, Yen SSC. Absorption of estrogens from vaginal creams. N Engl J Med 1978;298:195-7. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1496. • Wilson JC, Brent RL. Are female sex hormones teratogenic? Am J Obstet Gynecol 1981;141:567-80.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 614 casos de exposición a estrógenos durante el 1º trimestre de la gestación (36 al dienestrol), observándose un aumento en la frecuencia esperada de anomalías cardiovasculares, oculares y auditivas, así como del síndrome de Down en los fetos expuestos a los estrógenos en su conjunto, aunque no para el fármaco. La revisión de estos datos no apoya la asociación entre la exposición a las hormonas sexuales femeninas y las malformaciones cardíacas.

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.

Se recomienda no utilizar los estrógenos naturales o sintéticos, esteroideos y no esteroideos durante el embarazo. No son beneficiosos en ninguna situación y pueden provocar anomalías y enfermedades de los órganos genitales fetales.

Fármaco	DIETILESTILBESTROL					
Sinónimos	Estilbestrol					
Grupo farmacológico	Estrógeno sintético no esteroideo					
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 conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a la gestante se asocia con efectos adversos sobre el feto, principalmente a nivel del aparato genital; en el feto femenino se asocia con aumento en la incidencia de anomalías estructurales en la región cervico-vaginal y en la cavidad uterina como anillos cervicovaginales transversales, hipoplasia cervical, pseudopólipos, incompetencia cervical, hipoplasia de la cavidad uterina, cavidad uterina en forma de T o constricciones de la cavidad uterina. Algunos estudios sugieren que también se asocia con

aumento en la incidencia de infertilidad primaria y de mayor incidencia de la esperada de nacimientos inmaduros (no viables) o de pretérmino.

Además, en 30-90% de las mujeres expuestas hay cambios vaginales como adenosis y aumento en el riesgo de desarrollar una forma poco frecuente de carcinoma de vagina o de cérvix más adelante, a lo largo de su vida, como el adenocarcinoma de células claras.

El proyecto DESAD "Diethylstilbestrol and Adenosis", llevado a cabo por el "Nacional Cancer Institute" en EEUU dio lugar a varios informes que relacionaban la exposición "in útero" al fármaco con efectos adversos sobre el aparato genito-urinario.

Se observó que de casi 300 mujeres jóvenes con

adenocarcinoma de células claras en el aparato genital, más del 80% había estado expuesta "in útero" a hormonas similares al dietilestilbestrol. En el momento del diagnóstico, las pacientes tenían entre 7 y 28 años de edad; la dosis y la duración del tratamiento fueron muy diversas; se observó relación con dosis de 1,5 mg/día del fármaco durante el embarazo o cantidades variables durante una semana o más en el 1º trimestre.

Además informaron un aumento en el riesgo de displasia y carcinoma "in situ" del cérvix y vagina, 15,7 casos por 1.000 mujeres-año en las expuestas frente a 7,9 en las mujeres no expuestas, hecho que se relacionó con una mayor susceptibilidad del epitelio a la infección por el papilomavirus humano. Aunque se sugirió que la exposición intraútero al fármaco puede causar alteraciones en la función del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y éste causar hirsutismo y alteraciones menstruales, otras observaciones no confirmaron este hecho. La incidencia de una reserva ovárica disminuida es similar en las mujeres expuestas y no expuestas, al igual que la respuesta folicular a las gonadotropinas.

Por otra parte, la exposición del feto masculino se asocia con aumento en la incidencia de anomalías del tracto genital como quistes de epidídimo, insuficiente descenso testicular, hipoplasia testicular, varicocele, oligoespermia y anomalías de los espermatozoides tanto en las formas como en la motilidad; inclusive se informó de algún caso aislado de seminoma.

Sin embargo, un estudio realizado sobre 828 varones expuestos no pudo encontrar un aumento del riesgo de anomalías genitourinarias, infertilidad o neoplasias testiculares; sus autores sugieren que en los estudios previos que demostraban la existencia de una asociación podía existir sesgo de selección.

No se informó que la exposición del feto humano se

asocie con otras malformaciones fetales.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 164 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre sin observar aumento en la incidencia de malformaciones no relacionadas con el aparato genital.

Por otra parte, se sugirió que la mujer que utilizó el fármaco durante el embarazo puede experimentar posteriormente aumento del riesgo de cáncer de mama, aunque una relación causal con el fármaco no ha podido ser establecida. Los datos sugieren que el riesgo total de cáncer de mama en la mujer expuesta oscila entre 1,2 y 1,5 veces sobre el que tiene la mujer no expuesta; este es un exceso del riesgo similar al asociado con otros muchos factores de riesgo. Por lo tanto la mujer que ha recibido el fármaco durante el embarazo debe ser sometida periódicamente a exploraciones mamarias para la detección precoz del cáncer de mama.

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.

Se recomienda no utilizar estrógenos, tanto esteroides como no esteroides, naturales o sintéticos durante el embarazo.

La administración del fármaco está contraindicada en la mujer embarazada ya que es considerado como un teratógeno potencial.

Si la mujer recibe el fármaco de forma inadvertida debe ser informada de los riesgos potenciales que tal hecho tiene para el feto.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva que evite el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Bibliografía

- Barnes AB, Colton T, Gundersen J, et al. Fertility and outcome of pregnancy in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 1980;302:609-13.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;474-8.
- Conley GR, Sant GR, et al. Seminoma and epididymal cysts in a young man with known diethylstilbestrol exposure in utero. *JAMA* 1983;249:1325-6.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;389.
- Herbst AL. Diethylstilbestrol and other sex hormones during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58(Suppl):35s-40s.
- Leary FJ, Resseguie LJ, Kurland LT, et al. Males exposed in utero to diethylstilbestrol. *JAMA* 1984;252:2984-9.
- NCI DES Summary. Prenatal diethylstilbestrol (DES) exposure. *Clin Pediatr* 1983;22:139-43.
- Newbold RR, McLachlan JA. Transplacental hormonal carcinogenesis: diethylstilbestrol as an example. *Prog Clin Biol Res* 1996;394:131-47.
- O'Brien PC, Noller KL, Robboy SJ, et al. Vaginal epithelial changes in young women enrolled in the National Cooperative Diethylstilbestrol Adenosis (DESAD) Project. *Obstet Gynecol* 1979;53:300-8.
- Peress MR, Tsai CC, et al. Hirsutism and menstrual patterns in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:135-40.
- Professional and Public Relations Comité of the DESAD Project of the Division of Cancer Control and Rehabilitation. Exposure in utero to diethylstilbestrol and related synthetic hormone: association with vaginal and cervical cancer and others abnormalities. *JAMA* 1976;236:1107-9.
- Robboy SJ, Noller KL, Kaufman RH, et al. Information for Physicians. Prenatal diethylstilbestrol (DES) exposure: recommendations of the Diethylstilbestrol-Adenosis (DESAD) Project for the identification and management of exposed individuals. NIH Publication No. 81-2049, 1981.
- Robboy SJ, Noller KL, O'Brien P, et al. Increased incidence of cervical and vaginal dysplasia in 3,980 diethylstilbestrol-exposed young women. Experience of the National Collaborative Diethylstilbestrol Adenosis Project. *JAMA* 1984;252:2979-83.
- Sangvai M, Thie J, Hofmann GE. The effect of intrauterine diethylstilbestrol exposure on ovarian reserve screening. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:568-72.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1496-7.
- Verkauf BS. Discussion. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:139-40.
- Vessey MP, Fairweather DVI, et al. A randomized double-blind controlled trial of the value of stilboestrol therapy in pregnancy: long-term follow-up of mothers and their offspring. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:1007-17.

Fármaco		DIOSMINA			
Grupo farmacológico		Flevotrófico			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, aunque se demostró que pasa la placenta en pequeñas cantidades en el animal de experimentación.

La administración a ratas y monos a 35 veces superiores la dosis diaria recomendada en el ser humano no demostró efectos teratogénicos ni otros efectos adversos fetales.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada durante el 1º trimestre tiene efectos teratogénicos; no existen estudios adecuados.

No se informó de efectos adversos sobre el feto asociados con la administración a la mujer embarazada.

Un estudio incluyó 50 gestantes con diagnóstico de hemorroides agudas, fueron expuestas al fármaco 8 semanas antes del nacimiento y 4 semanas después. No reportaron efectos adversos fetales al evaluar crecimiento fetal, peso al nacimiento o sangrado.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida. La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

Bibliografía

- Buckshee K, Takkar D, Aggarwal N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1997;57:145-51.
- MacKay D. Hemorrhoids and varicose veins: a review of treatment options. Altern Med Rev 2001;6:126-40.
- Meyer OC. Safety and security of Daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease. Angiology 1994;45:579-84.

Fármaco		DISULFIRAM			
Grupo farmacológico		Deshabitante alcohólico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim 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 al animal de experimentación tiene efectos embriotóxicos, aunque no se describió acciones teratogénicas.

En la literatura médica se reportaron 38 fetos (2 gestaciones gemelares) expuestos al fármaco, 11 de ellos presentaron malformaciones, 14 recién nacidos normales, 5 interrupciones voluntarias del embarazo, 1 aborto espontáneo, 1 recién nacido muerto y 5 pérdidas en el seguimiento. Entre las malformaciones destacan pie equino-varo, síndrome de VACTERL (aplasia del radio, fusión vertebral,

fístula traqueo-esofágica), focomelia, microcefalia y retraso mental, alteraciones en el desarrollo de los miembros, atresia pulmonar, síndrome fetal alcohólico.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 25 fueron expuestos durante el 1º trimestre, en 1 (4,0%) observaron malformaciones congénitas de 1 esperado, que consistió en una malformación cardiovascular.

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.

La utilización en las mujeres en edad reproductiva

con dependencia al alcohol aumentó a lo largo de los últimos años. Se describió aparición de anomalías no específicas en los nacidos de madres tratadas con el fármaco durante el 1º trimestre del embarazo, aunque las observaciones son muy escasas.

Ante el riesgo potencial, no se recomienda la utiliza-

ción durante la gestación 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. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;501-2. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;129. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hamon B, Soyez C, et al. Grossesse chez les malades traitées par le disulfiram. Presse Med 1991;20:1092. • Helmbrecht GD, Hoskins IA. First trimester disulfiram exposure: report of two cases. Am J Perinatol 1993;10:5-7. • Nora AH, Nora JJ, Blu J. Limb-reduction anomalies in infants born to disulfiram-treated alcoholic mothers. Lancet 1977;2:664. • Reitnauer PJ, Callanan NP, et al. Prenatal exposure to disulfiram implicated in the cause of malformations in discordant monozygotic twins. Teratology 1997;56:358-62. • Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents, ed. 6. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1989:239-40. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1812-3.

Fármaco	DOBESILATO DE CALCIO					
Grupo farmacológico	Angioprotector					
FDA			CERP (*)			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se dispone de información si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

Bibliografía

• Rabaseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;107. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1813.

Fármaco	ERGONOVINA, <i>maleato de</i>					
Sinónimos	Ergometrina, maleato de					
Grupo farmacológico	Alcaloide ergotínico					
FDA			CERP (*)			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim D	2º trim D	3º trim D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta.

Luego de 5-15 minutos de la administración por vía oral se producen contracciones uterinas; tras la administración por vía intramuscular (IM) a los 2-5 minutos y tras la administración por vía intravenosa (IV) inmediatamente. Las contracciones uterinas

persisten unas 3 horas después de su administración oral o IM, y unos 45 minutos después de la inyección IV.

No hay evidencias sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos sobre el feto.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos sobre el feto humano.

La administración, especialmente por IV y de manera rápida se puede asociar con hipertensión arterial. Pacientes con preeclampsia o hipertensión arterial crónica, pueden ser muy sensibles al efecto hipertenso del fármaco apareciendo cefalea, arritmia cardíaca, convulsiones o accidente cerebrovascular. Se informó de casos aislados de infarto de miocar-

dio, eclampsia e infarto cerebral.

La utilización de los alcaloides ergotínicos se pueden asociar con efectos adversos sobre el feto por su acción vasoconstrictora y estimulante de la actividad contráctil del útero (ver ergotamina).

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto o sobre el neonato. No se debe utilizar para inducir el parto o para estimular las contracciones uterinas durante la primera y segunda etapa del parto, por su tendencia a producir contracciones tetánicas que interfieren con la oxigenación del feto.

Como puede tener efectos cardiovasculares importantes no se aconseja su utilización en pacientes con hipertensión arterial o con cardiopatías.

Bibliografía

- Barinagarrementeria F, Cantu C, Balderrama J. Postpartum cerebral angiopathy with cerebral infarction due to ergonovine use. *Stroke* 1992;23:1364-6.
- Dua JA. Postpartum eclampsia associated with ergometrine maleate administration. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101:72-3.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Liao JK, Cockrill BA, Yurchak PM. Acute myocardial infarction after ergonovine administration for uterine bleeding. *Am J Cardiol.* 1991;68:823-4.
- Soriano D, Dulitzki M, Schiff E, et al. A prospective cohort study of oxytocin plus ergometrine compared with oxytocin alone for prevention of postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:1068-73.

Fármaco		ESTRADIOL			
Grupo farmacológico		Estrógeno esteroideo natural			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
X	X	X	D	D	D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 614 casos de exposición a los estrógenos durante el 1º trimestre (48 al fármaco); se observaron aumento en la frecuencia esperada de anomalías cardiovasculares, oculares, auditivas y síndrome de Down en los fetos expuestos a los estrógenos en su conjunto, aunque no para el estradiol. Una revisión posterior de estos datos no apoyó la asociación entre la exposición a las hormonas sexuales femeninas y malformaciones cardíacas.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos; 29 fueron expuestos durante el 1º trimestre, en 4 (13,8%) observaron malformaciones al nacer de 1 esperado, incluyendo (encontradas/esperadas) 1/0,3 malformaciones cardiovasculares y 1/0 hipospadias.

No se observaron malformaciones en otras 4 categorías como labio leporino, espina bífida, polidactilia o defectos de reducción de miembros. El pequeño número de la muestra no permite emitir conclusiones válidas.

Por otra parte, la administración a la madre se asoció con malformaciones genitales y otros trastornos que se manifiestan a lo largo de la vida del feto expuesto. Con la excepción de estas anomalías la exposición no se asocia con otras malformaciones fetales.

Por otra parte, la exposición del feto femenino durante el 1º trimestre del embarazo al dietilestilbestrol (DES), un estrógeno no esteroideo, se asoció con mayor incidencia de deformaciones cervicales, uterinas y tubáricas, así como de adenosis y adenocarcinoma vaginal, displasia cervical y vaginal además de incompetencia cervical con disminución de la capacidad reproductiva. Cuando el expuesto fue un feto de sexo masculino se observó oligospermia y quistes testiculares.

Aunque algunos de estos cambios son benignos, no

se conoce si son precursores de malignidad (ver dietilestilbestrol). No se dispone de datos similares sobre otros estrógenos, por lo que no se puede descartar que induzcan cambios similares.

Sin embargo, el feto masculino está protegido de los efectos feminizantes de los estrógenos naturales en el entorno uterino por el pronto desarrollo de los testículos y la consecuente secreción de hormonas masculinas. Pero la creciente incidencia de malformaciones del aparato reproductor masculino y la reducción del recuento de espermatozoides que se observó en los últimos 20-30 años ha suscitado una preocupación considerable.

Se estableció la hipótesis que la sobreexposición de los fetos masculinos a los estrógenos ambientales derivados de contaminantes como pesticidas y plásticos puede ser responsable de esta reducción,

aunque otros rebaten esta teoría.

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.

Los estrógenos, naturales y sintéticos, esteroideos y no esteroideos, están contraindicados durante la gestación. No son beneficiosos en ninguna situación y pueden provocar anomalías y enfermedades de los órganos genitales fetales.

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;594-5.
- de Kretser DM. Declinín sperm counts. BMJ 1996;312:457-8.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;389.
- Mittwoch U, Burgess MC, Baker PJ. Male sexual development in "a sea of oestrogen". Lancet. 1993;342:123-4.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;120.
- Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? Lancet 1993;341:1392-5.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1499.
- Thomas JA. Falling sperm counts. Lancet 1995;346:635.
- Wilson JG, Brent RL, et al. Are female sex hormones teratogenic? Am J Obstet Gynecol 1981;141:567-80.
- Wiseman RA, Dodds-Smith IC. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. Teratology 1984;30:359-70.

Fármaco	ESTRÓGENOS CONJUGADOS					
Grupo farmacológico	Hormonas					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
X	X	X	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Los estudios realizados con isótopos radiactivos demostraron una rápida transferencia de estrona y estradiol libre entre la madre y el feto. La mayoría de los estrógenos fetales se originan en la placenta o en la madre.

La administración de estrógenos a la madre se asoció con malformaciones genitales y otros trastornos que se manifiestan a lo largo de la vida del feto expuesto. Con la excepción de estas anomalías, la exposición a los estrógenos no se asoció con otras malformaciones fetales.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 13 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre; informó un aumento de la incidencia de anomalías, aunque sin especificar el tipo. En el mismo estudio existe in-

formación sobre 614 fetos con exposición a los estrógenos (como grupo farmacológico) se observó una frecuencia mayor de la esperada de defectos cardiovasculares, oculares y auditivos, así como de síndrome de Down. Una revisión posterior de estos datos no apoyó la asociación entre la exposición a las hormonas sexuales femeninas y malformaciones cardíacas.

La administración de estrógenos no esteroideos, especialmente dietilestilbestrol, durante el 1º trimestre del embarazo se asoció con efectos adversos sobre el feto de sexo femenino, incluyendo mayor incidencia de deformaciones cervicales, uterinas y tubáricas, así como de adenosis y adenocarcinoma vaginal, displasia cervical y vaginal además de incompetencia cervical con disminución de la capacidad reproductiva. Cuando el expuesto fue un feto de sexo masculino se observó oligospermia y quistes testiculares. No

se dispone de datos similares sobre los estrógenos naturales, por lo que no se puede descartar que induzcan cambios similares.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desar-

rollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

Los estrógenos, naturales y sintéticos, esteroides y no esteroideos, están contraindicados durante la gestación. No son beneficiosos en ninguna situación y pueden provocar anomalías y enfermedades de los órganos genitales fetales.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Estrogens general statement. Section 68:16. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1934. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;595-6. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;389. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1502. • Wilson JG, Brent RL, et al. Are female sex hormones teratogenic? Am J Obstet Gynecol 1981;141:567-80. • Wiseman RA, Dadds-Smith C. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. Teratology 1984;30:359-70.

Fármaco	ESTRONA					
Sinónimos	Foliculina					
Grupo farmacológico	Estrógeno esteroideo natural					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
X	X	X	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada.

La administración de estrógenos a la madre se asoció con malformaciones genitales y otros trastornos que se manifiestan a lo largo de la vida del feto expuesto. Con la excepción de estas anomalías, la exposición a los estrógenos no se asoció con otras malformaciones fetales.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 13 casos de exposición los estrógenos conjugados (cuyo componente principal es el fármaco) durante el 1° trimestre, informó un aumento de la incidencia de anomalías, aunque sin especificar el tipo. En el mismo estudio existe información sobre 614 fetos con exposición a los estrógenos (como grupo farmacológico) se observó una frecuencia mayor de la esperada de defectos cardiovasculares, oculares y auditivos, así como de síndrome de Down. Una revisión posterior de estos datos no apoyó la asociación entre la exposición a las hormonas sexuales femeninas y malformaciones cardíacas.

La administración de estrógenos no esteroideos, es-

pecialmente dietilestilbestrol, durante el 1° trimestre del embarazo se asoció con efectos adversos sobre el feto de sexo femenino, incluyendo mayor incidencia de deformaciones cervicales, uterinas y tubáricas, así como de adenosis y adenocarcinoma vaginal, displasia cervical y vaginal además de incompetencia cervical con disminución de la capacidad reproductiva. Cuando el expuesto fue un feto de sexo masculino se observó oligospermia y quistes testiculares. No se dispone de datos similares sobre los estrógenos naturales, por lo que no se puede descartar que induzcan cambios similares.

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.

Los estrógenos, naturales y sintéticos, esteroides y no esteroideos, están contraindicados durante la gestación. No son beneficiosos en ninguna situación y pueden provocar anomalías y enfermedades de los órganos genitales fetales.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;596. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;389. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1503. • Wilson JG, Brent RL, et al. Are

female sex hormones teratogenic? Am J Obstet Gynecol 1981;141:567-80. • Wiseman RA, Dodds-Smith C. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. Teratology 1984;30:359-70.

Fármaco		ÉTINILESTRADIOL			
Grupo farmacológico		Estrógeno semisintético			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
X	X	X	D	D	D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración de estrógenos a la madre se asoció con malformaciones genitales y otros trastornos que se manifestaron a lo largo de la vida del feto expuesto (ver dietilestilbestrol). Con excepción de estas anomalías la exposición a los estrógenos no se asoció con otras malformaciones fetales.

No se informó que la administración a la mujer embarazada se asocie con malformaciones congénitas en el feto.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 614 casos de exposición a los estrógenos durante el 1º trimestre (89 con exposición al etinilestradiol); se observaron aumento en la frecuencia esperada de anomalías cardiovasculares, oculares, auditivas y síndrome de Down en los fetos expuestos a los estrógenos en su conjunto, aunque no para el estradiol. Una revisión posterior de estos datos no apoyó la asociación entre la exposición a las hormonas sexuales femeninas y malformaciones cardíacas.

Otro estudio informó de 12 gestaciones expuestas sin que se observaran malformaciones congénitas en los nacidos.

Por otra parte, la exposición del feto femenino durante el 1º trimestre del embarazo al dietilestilbes-

trol (DES), un estrógeno no esteroideo, se asoció con mayor incidencia de deformaciones cervicales, uterinas y tubáricas, así como de adenosis y adenocarcinoma vaginal, displasia cervical y vaginal además de incompetencia cervical con disminución de la capacidad reproductiva. Cuando el expuesto fue un feto de sexo masculino se observó oligoespermia y quistes testiculares.

Aunque algunos de estos cambios son benignos, no se conoce si son precursores de malignidad (ver dietilestilbestrol). No se dispone de datos similares sobre otros estrógenos, por lo que no se puede descartar que induzcan cambios similares.

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.

Los estrógenos, naturales y sintéticos, esteroideos y no esteroideos, están contraindicados durante la gestación. No son beneficiosos en ninguna situación y pueden provocar anomalías y enfermedades de los órganos genitales fetales.

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;610-1. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hagier S, Schultz A, et al. Fetal effects of steroid therapy during pregnancy. Am J Dis Child 1963;106:586-90. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;389. • Wilson JG, Brent RL, et al. Are female sex hormones teratogenic? Am J Obstet Gynecol 1981;141:567-80. • Wiseman RA, Dodds-Smith IC. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. Teratology 1984;30:359-70.

Fármaco	ETRETINATO				
Grupo farmacológico	Retinoide sintético				
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

El etretinato, fármaco derivado de la vitamina A, tras su administración por vía oral se almacena en la grasa subcutánea desde donde se libera lentamente durante un prolongado intervalo de tiempo. Se informó de la existencia de niveles detectables del fármaco en sangre de 0,5-12 ng/ml a 2-3 años después de interrumpir la administración del fármaco.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración al animal de experimentación, así como la de otros retinoides tiene efectos teratógenos.

Las observaciones disponibles sobre los efectos de la exposición durante el embarazo indicaron que el fármaco tiene efectos teratógenos en el ser humano.

Los retinoides sintéticos derivados de la vitamina A (isotretinoína y etretinato), a las dosis utilizadas en la práctica clínica, son teratógenos en el ser humano produciendo malformaciones del sistema nervioso

central, auditivas, oculares y dismorfología facial.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

Es teratígeno en la especie humana; no se debe utilizar en mujeres embarazadas, que están intentando comenzar un embarazo o que no están utilizando un procedimiento anticonceptivo eficaz. No debe utilizarse en la mujer en edad reproductiva hasta que el embarazo haya sido excluido.

La mujer debe recibir información sobre los riesgos de iniciar un embarazo cuando está siendo tratada con el fármaco y debe utilizar un método contraceptivo eficaz desde un mes antes de iniciar el tratamiento, durante el mismo y dejar transcurrir al menos dos años luego de finalizado el mismo.

Se aconseja además determinar los niveles séricos de etretinato y sus metabolitos.

Bibliografía

• Anonymous. Etretinate approved. FDA Drug Bull 1986;16:16-7. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;621-3. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kamm JJ. Toxicology, carcinogenicity, and teratogenicity of some orally administered retinoids. J Am Acad Dermatol 1982;6:652-9. • Rinck G, Golinick H, Orfanos CE. Duration of contraception after etretinate. Lancet 1989;1:845-6.

Fármaco	FENAZOPIRIDINA, hidrocloruro de				
Grupo farmacológico	Analgésico urinario				
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se reportaron estudios que evalúen los efectos producidos cuando se administran a animales de experimentación.

No se informó que la administración a la mujer

embarazada se asocie con defectos congénitos.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 279 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre y 1.109 en cualquier etapa de la gestación. No se observó relación alguna entre la exposición al fármaco y defectos congénitos mayores o menores en ambos grupos.

El estudio de farmacovigilancia “Michigan Medicaid” reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 496 fueron expuestos durante el 1º trimestre, 27 (5,4%) defectos congénitos mayores fueron observados de 21 esperados, incluidos (encontradas/esperadas) 7/5 malformaciones cardiovasculares, 1/1 labio leporino. No hallaron malformaciones en otras 4 categorías como espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1273-4. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.

Fármaco	FENCICLIDINA, <i>hidrocloruro de</i>					
Sinónimos	PCP					
Grupo farmacológico	Anestésico, analgésico					
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

La reacción al fármaco ocurre segundos después de la administración por vía intravenosa, 1-2 minutos después de la administración por vía intramuscular o luego de fumarla, y 20 minutos después de su ingestión. El efecto dura de 4-6 horas, aunque la vida media puede ser hasta de 3 días con dosis mayores.

Cruza la placenta humana y la misma tiene capacidad de monohidroxilar. Los niveles en sangre fetal pueden llegar a ser 10 veces más altos que en sangre materna. El fármaco se identificó en la orina de los recién nacidos de madres consumidoras durante la gestación hasta 3 días después del nacimiento.

La administración al animal de experimentación a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, tóxicas para la madre, tienen un efecto teratogénico potencial.

Informes aislados sugirieron que el consumo por la madre se asoció con anomalías congénitas como facies dismórfica y microcefalia. Sin embargo, un metaanálisis de 206 lactantes expuestos durante la gestación no demostró relación con anomalías con-

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; no se han realizado estudios en el animal de experimentación en tanto que 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.

génitas fetales.

La administración a la madre se asoció con efectos adversos fetales no teratogénicos, como una mayor frecuencia de restricción del crecimiento intrauterino y cambios neuroconductuales como irritabilidad, nerviosismo o hipertonicidad en el recién nacido.

Las secuelas maternas de la sobredosis como hipertensión, hiperpirexia, convulsiones o afección respiratoria, ciertamente podrían repercutir en el feto, aunque suelen ser incidentes aislados.

Recomendaciones

El uso del fármaco causa aumento claro de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo en animales o en el humano y/o tiene efectos adversos sobre el curso de la gestación, o sobre el feto o sobre el neonato, por lo que el riesgo de su empleo en embarazadas claramente supera el posible beneficio.

Hay pocos datos del efecto del fármaco sobre el crecimiento fetal.

Las principales preocupaciones por el uso en el embarazo se deben a su vínculo con el uso de otras drogas y a los efectos neuroconductuales neonatales.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1274-6. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fico FA, Vanderwende

C. Phencyclidine during pregnancy: behavioral and neurochemical effects in the offspring. *Ann N Y Acad Sci* 1989;562:319. • Marks TA, Worthy WC, Staples RE. Teratogenic potencial of phencyclidine in the mouse. *Teratology* 1980;21:241. • Nicholas JM, Lipshitz J, Schreiber EC. Phencyclidine: its transfer across the placenta as well as into breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:143. • Rayburn WF, Holsztyńska EF, Domino EF. Phencyclidine: Biotransformation by the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:111. • Strauss AS, Mondalou HD, Bosu SK. Neonatal manifestations of maternal phencyclidine (PCP) abuse. *Pediatrics* 1981;68:550-2.

Fármaco	FLAVOXATO, hidrocloreuro de					
Grupo farmacológico	Antiespasmódico urinario					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas, ratones y conejos a 34 veces superiores la dosis terapéutica en el ser humano respectivamente, no demostró efectos sobre la fertilidad ni en las crías. Cuando se administró a dosis aproximadamente 40 veces superiores, observaron labio leporino y reabsorciones fetales en los ratones y restricción del crecimiento intrauterino en éstos como en el conejo.

No hay evidencias publicadas sobre si la exposición al fármaco durante el embarazo se asocia a efectos teratogénicos o a otros efectos fetales.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; los estudios en el animal de experimentación han mostrado un efecto teratógeno.

Ante la ausencia de información sobre el uso en la mujer embarazada, es difícil hacer recomendaciones y posiblemente la conducta más prudente sería interrumpir su uso en el curso de la gestación.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;643-4.

Fármaco	FLUMAZENIL					
Sinónimos	Flumazepil					
Grupo farmacológico	Antagonista específico de las benzodiazepinas					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

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. Sin embargo debido a la vida media corta del fármaco, algunos autores dudan que dicha transferencia placentaria se realice.

La administración oral a ratas y conejos durante el

periodo de la organogénesis a 120-600 veces superiores a las dosis recomendadas en el ser humano (DRH) no tiene efectos teratogénicos pero sí efectos embriocidas en conejos a 200 veces superiores a las DRH, incluyendo aumento en las pérdidas pre y post-implantación.

Se reportaron 3 casos clínicos de exposición al fármaco durante el embarazo, todos en el 3º trimestre, sin que se observen efectos adversos fetales. No hay reportes de su uso durante el 1º trimestre.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida; como no existen estudios disponibles 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

- Bailey B. Are there teratogenic risks associated with antidotes used in the acute management of poisoned pregnant women? Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003;67:133-40.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;654.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;165.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Stahl MM, Saldeen P, Vinge E. Reversal of fetal benzodiazepine intoxication using flumazenil. Br J Obstet Gynaecol 1993;100:185-8.

Fármaco		FLUOXIMESTERONA					
Grupo farmacológico		Hormona androgénica					
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 embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, sin embargo por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración de andrógenos a la mujer embarazada se asoció con efectos adversos sobre el feto humano. En el feto de sexo femenino, los efectos androgénicos incluyeron hipertrofia de clítoris, fusión de los labios externos para formar una estructura similar al escroto, desarrollo anormal de la vagina y persistencia del seno urogenital.

El grado de masculinización está relacionado con la dosis del fármaco y la edad de la gestación en que ocurre la exposición, siendo más intensa y frecuente cuando ocurre en el 1º trimestre del embarazo.

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.

La utilización está contraindicada durante el embarazo.

Bibliografía

- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Fluoxymesterone. Section 68:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993;1915-7.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		GALIO 67					
Grupo farmacológico		Radiofármaco					
FDA			CERP (*)				
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim	2º trim	3º trim		
			X	X	X		

(*) 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.

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.

No se localizaron informes de su utilización en la mujer embarazada.

Bibliografía

• Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Recomendaciones

El uso del fármaco tanto en indicaciones diagnósticas como terapéuticas debe ser evitado durante el embarazo.

No se recomienda la utilización en el curso de la gestación.

Fármaco		GOSERELINA			
Grupo farmacológico		Análogo sintético de la Gn-RH			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim X	2º trim X	3º trim 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.

La administración a ratas y conejos no tiene efectos teratogénicos, aunque se asoció con aumento de pérdidas de la gestación.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénicos o efectos adverso sobre el feto; no existen estudios adecuados.

Los cambios hormonales inducidos por el fármaco pueden teóricamente, producir el aborto si el fármaco se administra durante el embarazo.

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.

No debe ser utilizado 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.

Es necesario descartar la existencia de un embarazo antes de la administración del fármaco.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo no hormonal eficaz, hasta la recuperación de los ciclos menstruales normales tras interrumpir el tratamiento. La duración potencial de los efectos del preparado de acción prolongada debe ser considerada.

Si el fármaco se administra durante el embarazo o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

Bibliografía

• Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Product Information. Zoladex (R). Physicians' Desk Reference Montalve. NJ. Medical Economic Data, 1993:1135.

Fármaco		HIDROXIPROGESTERONA			
Grupo farmacológico		Progestágeno			
FDA			CERP (*)		
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración a la madre se puede asociar con la masculinización del feto de sexo femenino con hipertrofia de clítoris y fusión de los labios.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 866 casos de exposición a la progesterona y 162 al fármaco durante el 1º trimestre; observaron un aumento en la frecuencia esperada de anomalías cardiovasculares como defectos del tabique ventricular y atresia tricuspídea, así como de hipospadias. La revisión posterior de estos datos no apoyó la asociación entre la exposición a las hormonas sexuales femeninas y las malformaciones cardíacas.

Un estudio publicado incluyó a 2.754 nacidos de madres con hemorragia genital durante el 1º trimestre del embarazo; de ellas 1.608 fueron expuestas a 20-30 mg de medroxiprogesterona o 500 mg/semana del fármaco o a la combinación de ambas. Lo compararon con un grupo control de 1.146 gestaciones con sangrado durante el 1º trimestre pero que no recibieron tratamiento farmacológico. No reporta-

ron diferencias significativas en el total de malformaciones o de malformaciones mayores.

Otro estudio de una cohorte de 988 exposiciones a varios tipos de progesterona y 1.976 controles no reportó aumento de malformaciones congénitas.

La hidroxiprogesterona a dosis altas se utilizó en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, aunque su eficacia es limitada; la administración durante el 2º y 3º trimestre de la gestación no se asocia con efectos adversos sobre el feto.

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 se debe utilizar durante el embarazo. La exposición del feto humano al fármaco se puede asociar con masculinización del feto de sexo femenino.

Si la mujer comienza una gestación cuando está siendo tratada, o recibe el fármaco durante el embarazo de forma inadvertida, debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;789-90.
- Dayan E, Rosa FW. Fetal ambiguous genitalia associated with sex hormones use early in pregnancy. Food and Drug Administration, Division of Drug Experience. ADR Highlights 1981;1-14.
- Evans AN, Brooke OG, West RJ. The ingestion by pregnant women of substances toxic to the foetus. Practitioner 1980;224:315-9.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Johnson JWC, Austin KL, Jones GS, et al. Efficacy of 17-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. N Engl J Med 1975;293:675-80.
- Katz Z, Lancet M, Skornik J, et al. Teratogenicity of progestogens given during the first trimester of pregnancy. Obstet Gynecol 1985;65:775-80.
- Heinonen OP, Slone D, Monson RR, Hook EB, Shapiro S. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. N Engl J Med 1977;296:67-70.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;389.
- Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. N Engl J Med 2003;348:2379-85.
- Resseguie LJ, Hick JF, Bruen JA, et al. Congenital malformations among offspring exposed in utero to progestins, Olmsted County, Minnesota, 1936-1974. Fertil Steril 1985;43:514-9.
- Wiseman RA, Dodds-Smith IC. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. Teratology 1984;30:359-70.

Fármaco	ÍNDIGO CARMÍN					
Grupo farmacológico	Colorante					
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

Luego de la administración por vía intravenosa se elimina con rapidez, vida media de 4,5 minutos y se excreta principalmente por los riñones, apareciendo en la orina en unos 10 minutos; en la primera hora se elimina el 10% de la dosis administrada.

No se dispone de información sobre si la administración del al animal de experimentación tiene efectos

adversos sobre el feto.

No se informó que la administración intraamniótica se asocie con efectos adversos sobre el feto humano.

Además de reacciones alérgicas, se informó que la administración se puede asociar con un efecto presor, bradicardia, náuseas y vómitos. Como el colorante mantiene el color azul durante su paso a través

del organismo humano, cuando se administra a dosis altas se puede manifestar coloración cutánea.

El índigo carmín se utiliza en inyección intraamniótica para diagnosticar la rotura de las membranas ovulares o como marcador para identificar los sacos amnióticos individuales en las gestaciones gemelares. En estas indicaciones es preferible el índigo carmín al uso del azul de metileno o del azul de Evans.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;818-9. • Davidson KM. Detection of premature rupture of the membranes. Clin Obstet Gynecol. 1991;34:715-22. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Fribourg S. Safety of intraamniotic injection of indigo carmine. Am J Obstet Gynecol 1981;140:350-1. • Pijpers L, Jahoda MGJ, Vosters RPL, Niermeijer MF, Sachs ES. Genetic amniocentesis in twin pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1988;95:323-6. • Tabsh K. Genetic amniocentesis in multiple gestation: a new technique to diagnose monoamniotic twins. Obstet-Gynecol 1990;75:296-8.

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.

Fármaco	INDIO 111					
Grupo farmacológico	Radiofármaco					
FDA			CERP (*)			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim X	2º trim X	3º trim X	

(*) 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.

No se localizaron informes sobre la utilización en la

mujer embarazada.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

El uso del fármaco tanto en indicaciones diagnósticas como terapéuticas debe ser evitado durante el embarazo.

Bibliografía

• Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	IODO 125					
Grupo farmacológico	Radiofármaco					
FDA			CERP (*)			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim X	2º trim X	3º trim X	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El periodo de semidesintegración es de 60,1 días.

Para más información ver I 131.

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.

El I 125 es un agente teratogénico. El uso del fármaco tanto en indicaciones diagnósticas como terapéuticas debe ser evitado durante el embarazo.

Bibliografía

• Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1705.

Fármaco		IODO 131			
Grupo farmacológico		Radiofármaco			
FDA			CERP (*)		
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim X	2º trim X	3º trim X

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco cruza la placenta humana y en la gestación a término la relación sérica feto/madre es 1. El periodo de semidesintegración es de 8,04 días.

Desde un punto de vista teórico y dado que el tiroi-des fetal no capta el I 131 hasta después de la sema-na 12 de gestación, el tratamiento materno con este producto no debería asociarse con efectos adversos sobre el feto.

Se informó de 2 casos de exposición en las semanas 4 y 8 de gestación que finalizaron con el nacimiento de niños sin anomalías.

La administración a dosis terapéuticas, a la madre después de las 12 primeras semanas de gestación

puede causar la destrucción parcial o total de la glán-dula tiroides fetal, con manifestaciones clínicas tras el nacimiento sugerente de hipotiroidismo congéni-to. En los casos comunicados en que la exposición se asoció con hipotiroidismo al nacer, la dosis adminis-trada a la madre osciló entre 10 y 225 mCi.

Recomendaciones

El fármaco causa aumento claro de la incidencia es-pontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tiene efectos adversos sobre el curso de la ges-tación o sobre el feto o sobre el neonato.

El I 131 es un agente teratógeno. El uso del fármaco tanto en indicaciones diagnósticas como terapéuti-cas debe ser evitado durante el embarazo.

Bibliografía

• Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Hollingsworth DR, Austin E. Observations following I-131 for Graves' disease during first trimester of pregnancy. South Med J 1969;62:1555-6. • Kearns JE, Hutson W. Tagged isomers and analogues of thyroxine (their transmission across the human placenta and other studies). J Nucl Med 1963;4:453-61. • Shepard TH. Onset of function in the human fetal thyroid: biochemical and radioautographic studies from organ culture. J Clin Endocrinol Metab 1967;27:945-58. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1706. • Talbert LM, Thomas CG Jr, Holt WA, Rankin P. Hyperthyroidism during pregnancy. Obstet Gynecol 1970;36:779-85.

Fármaco		ISOTRETINOINA			
Grupo farmacológico		Isómero de la vitamina A			
FDA			CERP (*)		
1º trim X	2º trim X	3º trim X	1º trim X	2º trim X	3º trim X

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacociné-tica en la mujer embarazada.

La administración al animal de experimentación tie-ne efectos teratógenos y el mecanismo por el que

los produce puede estar relacionado con la genera-ción de radicales peroxil libres por metabolismo de la síntesis de prostaglandinas.

La exposición simultánea intraútero de ratones a la isotretinoína y a la aspirina (inhibidor de la síntesis

de prostaglandinas) resulta en un descenso, dependiente de la dosis, del número de anomalías por feto y de la incidencia de defectos craneofaciales y de las extremidades.

La exposición intrauterina del fármaco produjo tanto abortos espontáneos como un patrón característico de malformaciones fetales que afectan a las estructuras craneofaciales, cardíaca, tímica y del sistema nervioso central.

Entre las malformaciones las que corresponden a éstas últimas abarcan hidrocefalia, parálisis facial, defectos en la estructura de la fosa posterior, defectos corticales y cerebelares, hipoplasia del nervio óptico y microftalmia. Entre las craneofaciales, microtia o anotia, micrognatia, boca pequeña, microcefalia, cráneo triangular, hipertelorismo, depresión del puente nasal y labio leporino. Además las relacionadas al aparato cardiovascular como malformaciones conotruncuales - trasposición de grandes vasos, tetralogía de Fallot, ventrículo derecho con doble salida, tronco arterial común - comunicación interauricular e interventricular; o bien las relacionadas al timo como ectopia, hipoplasia o aplasia.

El mecanismo teratogénico del fármaco así como de su metabolito, el 4-oxo-isotretinoína, conduce a un efecto adverso sobre la diferenciación y migración de las células a la cresta neural.

El riesgo de malformaciones es alto, independientemente de la dosis administrada y aunque el tiempo de exposición sea breve. Aún así, a pesar de las advertencias que existen sobre el uso de retinoides en

el embarazo y de las necesidades de una anticoncepción adecuada en mujeres en la etapa fértil u otras pautas igualmente estrictas, se continua con la administración intrauterina de retinoides.

Algunos niños que fueron expuestos intrauterino al fármaco, también presentaron cuadros de retraso mental y otros impedimentos neurológicos.

No se dispone de información concluyente sobre si la exposición intraútero tiene efectos adversos a largo plazo.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

Es un fármaco teratogénico en la especie humana. Como la mayoría de las mujeres que siguen tratamiento con isotretinoína se encuentra en edad reproductiva, el embarazo debe ser excluido antes de iniciar el tratamiento con el fármaco y durante su uso utilizar un método anticonceptivo eficaz como los anticonceptivos orales combinados. Incluso algunos autores recomiendan el uso concomitante de éstos con un método de barrera.

Como el fármaco tiene una semivida de eliminación relativamente corta se recomienda interrumpir el tratamiento con el fármaco un mes de antes de la concepción, aunque otros consideran que un intervalo más breve puede ser suficiente (2 semanas).

Bibliografía

• Admas J. High incidence of intellectual deficits in 5-years-old children exposed to isotretinoin in utero. *Teratology* 1990;41:614. • Anonymous. Adverse effects with isotretinoin. *FDA Drug Bull* 1983;13:21-3. • Atanackovic G, Koren G. Fetal exposure to oral isotretinoin: failure to comply with the Pregnancy Prevention Program. *CMAJ* 1999;160:1719-20. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;862-6. • Chan A, Hanna M, et al. Oral retinoids and pregnancy. *Med J Aust* 1996;165:164-7. • Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:599-606. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;51. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Kamm JJ. Toxicology, carcinogenicity, and teratogenicity of some orally administered retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:652-9. • Kubow S. Inhibition of isotretinoin teratogenicity by acetylsalicylic acid pretreatment in mice. *Teratology* 1992;45:55-63. • Lammer EJ et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313:837-41. • Public Affairs Committee, The Teratology Society. Recommendations for isotretinoin use in women of childbearing potential. *Teratology* 1991;44:1-6. • Rosa F. Isotretinoin dose and teratogenicity. *Lancet* 1987;2:1154. • Rosa FW, Wilk AL, Kelsey FO. Teratogen update: vitamin A congeners. *Teratology* 1986;33:355-64. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1311. • Vorhees CV. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1986;315:262-3. • Webster WS, Johnston MC, et al. Isotretinoin embryopathy and the cranial neural crest: an in vivo and in vitro study. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1986;6:211-22.

Fármaco		ISOXSUPRINA, hidrocloruro de			
Grupo farmacológico		Simpaticomimético, vasodilatador periférico			
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim C	2º trim C	3º trim C

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un β -2-adrenérgico; no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No se informó que la administración la mujer embarazada tenga efectos teratogénos sobre el feto; no existen estudios adecuados.

De los 50.282 embarazos incluidos en el Estudio Colaborativo Perinatal, en 54 existió exposición durante el 1º trimestre de la gestación y 858 durante cualquier etapa; para ambos grupos no se observaron malformaciones fetales.

La administración a la madre, al igual que con el resto de los simpaticomiméticos, se asocia con taquicardia fetal y disminución leve de la presión arterial, evidenciado a dosis bajas.

Los efectos adversos neonatales secundarios a la exposición del feto, parecen estar relacionados con la concentración del fármaco en la sangre del nacido. Es así que los efectos tóxicos neonatales son raros cuando los niveles son inferiores a 2 ng/ml (intervalo desde la última administración del fármaco igual o superior a 5 horas). Sin embargo, cuando los niveles son superiores a 10 ng/ml (intervalo igual o inferior a 2 horas) puede aparecer depresión respiratoria neonatal generalmente asociada con hipotensión y posiblemente debida a una hipoperfusión pulmonar, así como hipocalcemia, hipoglucemia, íleo o incluso muerte.

En estudio evaluó la asociación entre la rotura prematura de membranas (RPM), la terapia β adrenérgica y el síndrome de dificultad respiratoria (SDR),

determinando que tanto la terapia con el fármaco como la RPM están asociadas individualmente con una menor incidencia de SDR, pero llevan un incremento en el riesgo del SDR cuando se presentan al mismo tiempo. Por lo tanto, los autores sostienen que la terapia con fármacos β adrenérgicos, debe restringirse a gestantes con membranas intactas.

La evaluación a largo plazo de los nacidos expuestos intraútero a los simpaticomiméticos no indica la existencia de efectos adversos.

Como los receptores β -2 no se encuentran sólo en la musculatura uterina, sino que son responsables de la relajación de la fibra muscular lisa de las arteriolas y los bronquios y participan en la glucogenólisis, los efectos secundarios pueden afectar a cualquiera de estos sistemas.

Las dosis altas pueden causar hipotensión, taquicardia o hiperglucemia materna. Los efectos secundarios más frecuentes son temblor, palpitaciones y nerviosismo.

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.

Se utiliza en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, para lograr efectos inhibidores sobre la actividad uterina es necesario utilizar dosis altas por vía intravenosa, que aumentan el riesgo de efectos secundarios graves; incluso con dosis pequeñas existe un aumento de la frecuencia cardíaca materna y descenso de la tensión arterial.

Bibliografía

- Brazy JE, Little V, et al. Risk:benefit considerations for the use of isoxsuprine in the treatment of premature labor. *Obstet Gynecol* 1981;58:297-303.
- Brazy JE, Little V, Grimm J. Isoxsuprine in the perinatal period. II. Relationships between neonatal symptoms, drug exposure, and drug concentration at the time of birth. *J Pediatr* 1981;98:146-51.
- Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;866-78.
- Curet LB, Rao AV, Zachman RD, et al. Association between ruptured membranes, tocolytic therapy, and respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:263-8.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Freysz H, Willard D, Lehr A, Messer J, Boog G. A long term evaluation of infants who received a B-mimetic drug while in utero. *J Perinat Med* 1977;5:94-9.
- Heinonen OP, Slone O, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;346-7.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1845.

Fármaco	LEUPROLIDE, acetato de					
Sinónimos	Acetato de leuprorelina					
Grupo farmacológico	Hormona, antineoplásico					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
X	X	X	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco, es un análogo sintético nonapeptídico de la Gn-RH y no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo, ni sobre si cruza la placenta humana.

La administración al conejo a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano tiene efectos teratogénos, causando hidrocefalia y anomalías vertebrales, pero estos efectos no fueron comprobados en la rata. Además en ambas especies se observó aumento de las muertes fetales y disminución del peso de la camada al nacer.

No existen estudios adecuados sobre si la administración a la embarazada tiene efectos teratogénos o bien otros efectos adversos. El fabricante informó sobre más de 100 casos de exposición inadvertida al fármaco durante el embarazo sin que informen malformaciones congénitas, pero el número de observaciones es muy pequeño para obtener conclusiones definitivas.

Los cambios hormonales inducidos por el fármaco, pueden teóricamente inducir el aborto si se administra durante el embarazo.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Leuprolide acetate. Section 10.00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:606. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;904-5. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;162.

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 ser utilizado 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.

Se debe descartar la existencia de un embarazo antes de la administración del fármaco, así como informar a la mujer en edad reproductiva de evitar el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo no hormonal eficaz, hasta la recuperación de los ciclos menstruales normales tras interrumpir el tratamiento. La duración potencial de los efectos del preparado de acción prolongada debe ser considerada.

Si el fármaco se administra durante el embarazo o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

Fármaco	LEVONORGESTREL					
Grupo farmacológico	Hormona					
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

Progestágeno derivado de la 19-nortestosterona; no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo.

La administración a la mujer embarazada se asoció con masculinización del feto del sexo femenino. En general, se estimó que la incidencia de masculinización asociada con los progestágenos sintéticos es del 0,3%.

El Estudio Colaborativo Perinatal incluyó 866 gestaciones con exposición a los progestágenos durante el 1º trimestre de la gestación, observó un aumento en la frecuencia esperada de anomalías cardiovasculares e hipospadias en los fetos expuestos. Sin embargo, la revisión posterior de estos datos no apo-

yan la asociación entre la exposición a las hormonas sexuales femeninas y las malformaciones cardíacas.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

No se debe utilizar durante el embarazo ya que la exposición del feto humano al fármaco se puede asociar con la masculinización del feto de sexo femenino.

Si la mujer comienza una gestación cuando está siendo tratada con levonorgestrel o recibe el fármaco

durante el embarazo de forma inadvertida debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

Bibliografía

• Bongiovanni AM, McFadden AJ. Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. *Fertil Steril* 1960;11:181-4. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;389. • Wilson JG, Brent RL. Are female sex hormones teratogenic? *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:567-80. • Wiseman RA, Dodds-Smith IC. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. *Teratology* 1984;30:359-70.

Fármaco		LINESTRENOL			
Grupo farmacológico		Hormona			
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

El fármaco es un progestágeno derivado de la 19-nortestosterona y no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo ni si cruza la placenta humana.

La administración a la mujer embarazada se asoció con masculinización del feto del sexo femenino. En general, se estimó que la incidencia de masculinización asociada con los progestágenos sintéticos es del 0,3%.

El Estudio Colaborativo Perinatal incluyó 866 gestaciones con exposición a los progestágenos durante el 1º trimestre de la gestación, se observó un aumento en la frecuencia esperada de anomalías cardiovasculares e hipospadias en los fetos expuestos. La revisión posterior de estos datos no apoyó la asociación entre la exposición a las hormonas sexuales femeninas y las malformaciones cardíacas.

Recomendaciones

Se sospecha que el fármaco puede causar aumento de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tener efectos adversos sobre el curso de la gestación o sobre el feto, o sobre el neonato.

No debe utilizarse en la mujer embarazada o que puede quedar embarazada, excepto en situaciones clínicas que amenazan la vida de la mujer o no existe otro fármaco eficaz y más seguro.

Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente comienza el embarazo cuando está realizando algún tratamiento con el fármaco, debe recibir información sobre los posibles riesgos para el feto ya que la exposición del feto humano al fármaco se puede asociar con la masculinización del feto de sexo femenino.

Bibliografía

• Bongiovanni AM, McFadden AJ. Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. *Fertil Steril* 1960;11:181-4. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;949. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;389. • Wilson JG, Brent RL. Are female sex hormones teratogenic? *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:567-80. • Wiseman RA, Dodds-Smith IC. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. *Teratology* 1984;30:359-70.

Fármaco		MAGNESIO, sulfato de			
Grupo farmacológico		Anticonvulsivante			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	B1	B1	B1

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Con el uso del sulfato de magnesio como anticonvulsivante, los niveles séricos eficaces de magnesio (Mg) se sitúan entre 4 y 7,5 mEq/l. En tanto que la concentración de Mg que inhibe el trabajo de parto se encuentra entre 5,5-7,5 mg/dl o de 6 a 8 mEq/litro (1,2 mg/dl equivale a 1 mEq/litro). Parece ser que los niveles séricos del fármaco no guardan correlación con el efecto tocolítico y que no deben ser utilizados como criterio para ajustar la dosis.

Se elimina por completo por vía renal, por lo que se debe ajustar la dosis cuando se administra a pacientes con insuficiencia renal.

Cruza libremente a través de la placenta y los niveles fetales son similares o algo inferiores a los maternos (70-100%). Tras el nacimiento los niveles altos de Mg en sangre del recién nacido pueden persistir hasta 7 días, con una vida media de eliminación de 43,2 horas.

No se informó que la administración a la madre tenga efectos teratogénicos sobre el feto humano.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 141 casos de exposición al fármaco durante el embarazo, sin que los mismos sugieran relación con las malformaciones congénitas.

El fármaco no causó cambios evidentes del flujo sanguíneo útero-placentario. Por otra parte aunque los niveles del fármaco en sangre fetal son equivalentes a los observados en la madre, los efectos sobre el feto son mínimos. No se demostró cambios evidentes en el perfil biofísico fetal, ni en los patrones de la frecuencia cardíaca fetal, salvo una disminución transitoria de la variabilidad tras la administración de una dosis por vía intravenosa (IV) tanto en pacientes con diagnóstico de preeclampsia como sin ella. Aunque se considera la variabilidad como un signo de bienestar fetal, la disminución fue considerada clínicamente insignificante.

Es el fármaco de elección en la prevención y tratamiento de las convulsiones de la enfermedad hipertensiva durante el embarazo.

Cuando el sulfato de Mg se administra por vía parenteral a dosis suficientes como para producir hipermagnesemia (niveles séricos de Mg superiores a 2,5 mEq/L) el fármaco puede deprimir al sistema nervioso central y bloquear la transmisión neuromuscular periférica teniendo un efecto anticonvulsivante. El Mg parece disminuir la cantidad de acetilcolina liberada por el impulso nervioso motor.

Se piensa que deprime la contractilidad uterina por cambios en la captación, unión y distribución del calcio en las células musculares lisas. El aumento de la concentración de Mg extracelular inhibe la entrada

de calcio al interior de la célula muscular lisa (incluida la miometrial), sin al parecer alterar la liberación del calcio de los depósitos intracelulares; de esta forma el proceso contráctil dependiente de la entrada de calcio extracelular no tendría lugar.

A pesar de ello, no se demostró que sea eficaz ni para prevenir el parto pretérmino, ni para mejorar los resultados perinatales. El sulfato de Mg no parece ser una alternativa válida a los betamiméticos para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro dado que no presenta ninguna ventaja sobre los mismos. Además aunque el Mg inhibe la actividad uterina espontánea e inducida por la oxitocina "in vitro", la dosis de seguridad es ineficaz para prevenir el parto pretérmino.

Es un potente vasodilatador periférico y su administración por vía IV suele producir sudoración, calor y rubor. La administración parenteral rápida del fármaco produce ocasionalmente náuseas, vómitos, cefaleas y palpitaciones. Cuando se mantiene en rango no tóxico, los efectos secundarios maternos son escasos. A concentraciones de 6-12 mEq/L se observaron cambios en el ECG (aumento del PR, de la duración del QRS y de la altura de la onda T) además de hiporreflexia. Ocurrió pérdida de los reflejos osteotendinosos profundos cuando se alcanzan los 10 mEq/L y paro respiratorio con 15 mEq/L.

Tras su administración no se identificaron efectos graves en el neonato salvo en casos de intoxicación con el fármaco. Dos neonatos hipermagnesémicos, cuyas madres habían sido expuestas por eclampsia, presentaron síndrome de aspiración meconial. En ambos casos se supuso que la hipermagnesemia podría haber disminuido la función de la musculatura intestinal.

Por otro lado se informó deterioro neurocomportamental significativo en 36 neonatos con hipermagnesemia de madres con preeclampsia y tratadas por más de 24 horas. Las irregularidades se manifestaron en forma de debilidad prolongada en actividades como hipermovilidad cervical, suspensión ventral, reflejo de succión y reacción al llanto. Se asoció la mejoría con la disminución de la concentración plasmática del fármaco.

Luego de la administración por vía IV prolongada puede haber depresión neonatal, hipotonía o hipocalcemia; el neonato puede necesitar de 3 a 4 días para eliminar el exceso de magnesio.

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.

Durante la administración por vía IV hay que vigilar la aparición de efectos tóxicos que se reflejarían en la abolición del reflejo rotuliano, oliguria (mantener una diuresis >30 ml/hora) y depresión respiratoria (mantener una frecuencia respiratoria >12/minuto). Se ha descrito edema pulmonar en el 1% de los casos.

Además está formalmente contraindicado en pacientes con miastenia gravis y entre las contraindicaciones

relativas está el antecedente de isquemia de miocardio, descenso de la función renal y la administración simultánea de antagonistas del calcio.

No se debe administrar conjuntamente con barbitúricos, narcóticos o hipnóticos puesto que aumentaría el riesgo de depresión respiratoria.

Utilizar con precaución cuando se administran aminoglucósidos.

Bibliografía

- Atkinson MW, Belfort MA, et al. The relation between magnesium sulfate therapy and fetal heart rate variability. *Obstet Gynecol* 1994;83:967-70.
- Besinger RE, Niebyl JR. The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:415-50.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;957-61.
- Dangman BC, Rosen TS. Magnesium levels in infants of mothers treated with MgSO₄. *Pediatr Res* 1977;11:415.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. *Médicaments grossesse et lactation*. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;15.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Hallak M, Martinez-Poyer J, Kruger ML, et al. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1122-7.
- Heinonen OP, Sione D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977:440.
- Higby K, Xenakis EM, Pauerstein CJ. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1247-56.
- Madden C, Owen J, Hauth J. Magnesium tocolysis: serum levels versus success. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1177-80.
- Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:951.
- Rasch DK, Huber PA, Richardson CJ, et al. Neurobehavioral effects of neonatal hypermagnesemia. *J Pediatr* 1982;100:272-6.
- Sibai BM, Graham JM, McCubbin JH. A comparison of intravenous and intramuscular magnesium sulfate regimens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:728.
- Sokal MM, Koenigsberger MR, Rose JS, et al. Neonatal hypermagnesemia and the meconium-plug syndrome. *N Engl J Med* 1972;286:823-5.
- Stallworth J, Yeh S, Petrie R. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate variability and uterine activity. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:702-6.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1027.

Fármaco	MEDROXIPROGESTERONA, acetato de					
Grupo farmacológico	Hormona					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
X	X	X	D	D	D	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un progestágeno sintético, derivado de la 17- α -hidroxiprogesterona. No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo.

La administración a la madre se puede asociar con la masculinización del feto de sexo femenino con hipertrofia de clítoris y fusión de los labios.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 866 casos de exposición a los progestágenos, 130 con exposición al fármaco, durante el 1º trimestre observando aumento en la frecuencia esperada de anomalías cardiovasculares como defectos del tabique ventricular y atresia tricuspídea así como de hipospadias. Un revisión posterior reevaluó estos datos concluyendo que no apoyan la asociación entre la exposición a las hormonas sexuales femeninas y malformaciones cardíacas.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid"

reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 407 fueron expuestos durante el 1º trimestre. Un total de 15 (3,7%) malformaciones mayores fueron observadas de 13 esperadas; incluyendo (encontradas/esperadas) 7/4 malformaciones cardiovasculares y 1/1 labio leporino. No se observaron malformaciones en otras 4 categorías clasificadas como espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros o hipospadias. Los datos no sugieren asociación entre la exposición y las anomalías congénitas. Sólo en relación con las anomalías cardiovasculares podría existir una asociación, aunque el pequeño número de observaciones y otros factores como la enfermedad materna, la exposición simultánea a otros fármacos y el azar, pudieron haber influido en los datos.

Un estudio que incluyó a 2.754 nacidos de madres con hemorragia genital durante el 1º trimestre del embarazo expuestas al fármaco o a la hidroxiprogesterona, solas o en combinación, no demostró

aumento de malformaciones congénitas mayores cuando se comparó con un grupo control en gestantes con hemorragia pero sin tratamiento farmacológico.

No se confirmó la asociación entre la exposición a la medroxiprogesterona y otras anomalías fetales diferentes a las genitales.

Se sugirió que la exposición precoz al fármaco, secundaria a un embarazo accidental cuando se utiliza como contraceptivo, se asoció con mayor frecuencia de bajo peso al nacer.

Un estudio prospectivo de 17 años de duración estudió el estado general de salud, el crecimiento y el desarrollo sexual de 74 adolescentes masculinos y 98 femeninos expuestos al acetato de medroxiprogesterona intraútero, en comparación con 385 y 488 respectivamente no expuestas, sin observar diferencias. Estos datos sugieren que las dosis utilizadas

habitualmente no se asocian con alteraciones en el desarrollo a largo plazo.

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.

La exposición fetal al fármaco se puede asociar con la masculinización del feto de sexo femenino.

Si la mujer comienza una gestación cuando está siendo tratada, o recibe el fármaco durante el embarazo de forma inadvertida, debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

No debe ser utilizada para inducir una hemorragia por privación como test de embarazo.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;984-9. • Dayan E, Rosa FW. Fetal ambiguous genitalia associated with sex hormones use early in pregnancy. Food and Drug Administration, Division of Drug Experience. ADR Highlights 1981;1:1-14. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Monson RR, et al. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. N Engl J Med 1977;296:67-70. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;389. • Jaffe B, Shye D, Harlap S, et al. Health, growth and sexual development of teenagers exposed in utero to medroxyprogesterone acetate. Paediatr Perinat Epidemiol 1990;4:184-95. • Katz Z, Lancet M, Skornik J, Chemke J, et al. Teratogenicity of progestogens given during the first trimester of pregnancy. Obstet Gynecol 1985;65:775-80. • Pardthaisong-T; Gray-RH. In utero exposure to steroid contraceptives and outcome of pregnancy Am J Epidemiol 1991;134:795-803. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1507. • Wilson JG, Brent RL. Are female sex hormones teratogenic? Am J Obstet Gynecol 1981;141:567-80. • Wiseman RA, Dodds-Smith IC. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. Teratology 1984;30:359-70.

Fármaco		MEGESTROL, acetato de			
Grupo farmacológico		Hormona			
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

El fármaco es un progestágeno sintético, no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo, ni si cruza la placenta humana.

La administración a ratas a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano puede causar masculinización de los fetos de sexo femenino.

No se dispone de información sobre si la exposición fetal tiene efectos teratógenos en la mujer embarazada; no existen estudios adecuados.

Existen informes que sugieren asociación entre la exposición fetal intraútero a las hormonas sexuales y anomalías congénitas. Así el riesgo de hipospadias,

5-8 por 1000 nacidos de sexo masculino en la población general, puede aumentar al doble con la exposición a estos fármacos.

Los datos son insuficientes para estimar el riesgo de la exposición de los fetos de sexo femenino, pero alguno de estos fármacos puede inducir una virilización moderada de los genitales externos.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

No se recomienda durante los 4 primeros meses de la gestación por los riesgos de alte-

raciones en la diferenciación sexual del feto. Si una mujer comienza su embarazo cuando está bajo tratamiento o es inadvertidamente expuesta al

fármaco durante este tiempo, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

Bibliografía

• David A, Edwards K, Fellowes KP, et al. Anti-ovulatory and other biological properties of megestrol acetate. J Reprod Fert 1963;5:331. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco		MESTRANOL			
Grupo farmacológico		Hormonas			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
X	X	X	D	D	D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco forma parte del grupo de los estrógenos y no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta humana.

La administración de estrógenos a la madre se asoció con malformaciones genitales y otros trastornos que se manifiestan a lo largo de la vida del feto expuesto (ver dietilestilbestrol). Con la excepción de estas anomalías, la exposición a los estrógenos no se asocia con otras malformaciones fetales.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 614 casos de exposición al fármaco durante el 1º trimestre (179 con exposición a la mestranol), observando aumento en la frecuencia esperada de anomalías cardiovasculares, oculares y auditivas, así como del síndrome de Down en los fetos expuestos a los estrógenos en su conjunto, aunque no para el mestranol. La revisión de estos datos no apoyó la asociación entre la exposición a las hormonas sexuales femeninas y las malformaciones cardíacas

Por otra parte, el estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 190 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 13 (6,8%) se observaron malformaciones al nacer de 8 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas) 1/2 malforma-

ciones cardiovasculares, 1/0,5 labio leporino, 0/0 espina bífida, 0/0,5 polidactilia, 1/0,5 defectos de reducción de miembros y 0/0,5 hipospadias. Los datos no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.

La administración de estrógenos no esteroideos, especialmente dietilestilbestrol, durante el 1º trimestre del embarazo se asoció con efectos adversos sobre el feto de sexo femenino, incluyendo una mayor incidencia de deformaciones cervicales, uterinas y tubáricas, así como de adenosis y adenocarcinoma vaginal, displasia cervical y vaginal e incompetencia cervical, con disminución de la capacidad reproductiva. Cuando el expuesto fue un feto de sexo masculino se observó oligospermia y quistes testiculares. No se dispone de datos similares sobre el mestranol, por lo que no se puede descartar que induzcan cambios similares.

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.

Los estrógenos, naturales y sintéticos, esteroideos y no esteroideos, están contraindicados durante el embarazo. No son beneficiosos en ninguna situación y pueden provocar anomalías o enfermedades de los órganos genitales fetales.

Bibliografía

• Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1014-5. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;389. • Wilson JG, Brent RL. Are female sex hormones teratogenic? Am J Obstet Gynecol 1981;141:567-80. • Wiseman RA, Dodds-Smith IC. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. Teratology 1984;30:359-70.

Fármaco	METILERGONOVINA, maleato de				
Sinónimos	Metilergometrina				
Grupo farmacológico	Oxitócico				
FDA			CERP (*)		
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim D	2º trim D	3º trim D

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Es un alcaloide ergotínico y no se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si cruza la placenta.

Cuando el fármaco se administra por vía oral (VO) las contracciones uterinas aparecen entre 5 y 15 minutos después, luego de la administración por vía intramuscular (IM) a los 2-5 minutos y tras la administración intravenosa (IV) inmediatamente. Las contracciones uterinas persisten unas 3 horas después de su administración por VO o IM, y unos 45 minutos después de la inyección IV.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos adversos sobre el feto.

No se conoce si la administración a la mujer embarazada tiene efectos adversos sobre el feto humano, sin embargo la utilización de los alcaloides ergotínicos se pueden asociar con efectos adversos sobre el feto por su acción vasoconstrictora y estimulante de la actividad contráctil del útero (ver ergotamina).

La administración de metilergonovina, especialmente por vía IV, se puede asociar con hipertensión arterial. Algunas pacientes, como aquellas con pre-

eclampsia o hipertensión arterial crónica, pueden ser muy sensibles al efecto hipertensor del fármaco, apareciendo cefalea, arritmias cardíacas, convulsiones y accidente cerebrovascular. Se informó de un caso de infarto de miocardio asociado con el tratamiento con metilergonovina de la hemorragia postparto.

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 se debe utilizar para inducir el parto o para estimular las contracciones uterinas durante la primera y segunda etapa del parto por su tendencia a producir contracciones tetánicas que interfieren con la oxigenación del feto.

La metilergonovina y la ergonovina tienen una eficacia similar, aunque puede ser preferible la metilergonovina ya que se asocia con una menor incidencia de respuestas hipertensivas. Como estos fármacos pueden tener efectos cardiovasculares importantes no se aconseja su utilización en pacientes con hipertensión arterial o con cardiopatías.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1052-4. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Ortiz de Murua JA, Zuazola P, et al. Infarto agudo de miocardio posparto: papel de la metilergometrina en su etiopatogenia. Rev Esp Cardiol 1994;47:336-8.

Fármaco	METILTESTOSTERONA				
Grupo farmacológico	Hormona				
FDA			CERP (*)		
1º trim X	2º trim X	3º trim X	1º trim X	2º trim X	3º trim X

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es una hormona esteroide androgénica sintética; no se dispone de información sobre la far-

macocinética administrada a la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración de andrógenos a la mujer em-

barazada se asoció con efectos adversos sobre el feto humano. En el feto de sexo femenino, los efectos androgénicos incluyeron la hipertrofia de clítoris, fusión de los labios de los genitales externos para formar una estructura similar al escroto, desarrollo anormal de la vagina y persistencia del seno urogenital.

El grado de masculinización estuvo relacionado con la dosis del fármaco y la edad de la gestación en que

ocurre la exposición, siendo más frecuente e intenso cuando ocurrió en el 1º trimestre del embarazo.

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.

Está contraindicada durante el embarazo.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Methyltestosterone. Section 68:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1917-20. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:1057. • Dewhurst J, Gordon RR. Fertility following change of sex: a follow-up. Lancet 1984;2:1461-2. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1510,1522.

Fármaco		MIFEPRISTONA			
Sinónimos		RU 486			
Grupo farmacológico		Antiprogestágeno			
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

Tanto el fármaco como su metabolito, el monodesmetilado atraviesan rápidamente la placenta humana. En primates se sugirió que la eficacia del transporte placentario puede disminuir según progresa la gestación.

Durante el 2º trimestre de la gestación, tras la administración a la madre de una dosis de 100 mg por vía oral, los niveles del fármaco en sangre del cordón umbilical oscilaron desde 20 mg/ml a los 30 minutos hasta 400 ng/ml a las 18 horas; la relación feto/materna promedio es de 0,33. Se estimó que la misma desciende a medida que progresa la gestación, estimada en 0,18 en el 3º trimestre.

A las 4 horas de la administración de 600 mg por vía oral (inducción del aborto en el segundo trimestre de la gestación) no se observaron cambios en los niveles en plasma materno de aldosterona, progesterona, estradiol o cortisol, aunque sí existe un incremento significativo de la concentración a aldosterona en sangre fetal, sin cambios en el resto de los esteroides.

La administración a conejos tiene efectos teratogénos en función de la dosis y de la duración de la exposición produciendo restricción en el crecimiento intrauterino, falta de fusión de los párpados, fontanelas amplias y abertura de la bóveda craneal con

exposición de las meninges junto a hemorragia o necrosis del tejido nervioso expuesto, así como ausencia del cierre del canal vertebral.

Sin embargo, a dosis similares a las utilizadas en la clínica la exposición "in vitro" embriones de ratas y monos no evidenciaron efectos teratogénicos.

Existe preocupación sobre si cuando se administra para inducir el aborto durante el 1º trimestre de la gestación, y la gestación continúa, la exposición del feto al fármaco pudiese tener efectos teratogénos. La información disponible es muy limitada y se han informado del nacimiento tanto de niños con malformaciones como al parecer normales, después de la exposición en las etapas iniciales del embarazo.

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, por lo que el riesgo de su empleo en embarazadas claramente supera el posible beneficio.

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. Se debe informar a la mujer en edad

reproductiva que evite el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo o

la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

Es un teratógeno potencial.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1080-4. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;56. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Frydman R, Taylor S, Ulmann A. Transplacental passage of mifepristone. Lancet 1985;11:1252. • Glasier A, Thong K, Dewar M, et al. Mifepristone (RU 486) compared with high-dose estrogen and progesterone for emergency postcoital contraception. New Engl J Med 1992;327:1041-44. • Hardy RP, New DAT. Effects of the anti-progestin RU 38486 on rat embryos growing in culture. Food Chem Toxicol 1991;29:361-2. • Hill NC, Selinger M, et al. The placental transfer of mifepristone (RU 486) during the second trimester and its influence upon maternal and fetal steroid concentrations. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:406-11. • Jost A. New data on the hormonal requirement of the pregnant rabbit; partial pregnancies and fetal anomalies resulting from treatment with a hormonal antagonist, given at a sub-abortive dosage. C R Acad Sci (Paris) 1986;303:281-4. • Lim BH, Lees DA, Bjornson S, et al. Normal development after exposure to mifepristone in early pregnancy. Lancet 1990;2:257-8. • Robbins A, Spitz IM. Mifepristone: farmacología clínica. Clin Obstet Ginecol (ed esp) 1996;2:401-13. • Spitz IM, Bardin CW. Clinical pharmacology of RU 486 - an antiprogesterone and antigluccorticoid. Contraception 1993;48:403-44. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1511. • Wolf JP, Chillik CF, Dubois C, et al. Tolerance of perinatal primate embryos to RU486 exposure in vitro and in vivo. Contraception 1990;41:85-92. • Wolf JP, Chillik CF, Itskovitz J, et al. Transplacental passage of a progesterone antagonist in monkeys. Am J Obstet Gynecol 1988;159:238-42.

Fármaco		NORETINODREL		
Grupo farmacológico		Hormona		
		FDA		
		1º trim	2º trim	3º trim
		X	X	X
		CERP (*)		
		1º trim	2º trim	3º trim
		X	X	X

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco es un progestágeno derivado de la 19-nortestosterona. No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo.

La administración a la mujer embarazada se asoció con masculinización del feto del sexo femenino; en general, se estimó que la incidencia de masculinización asociada con los progestágenos sintéticos es del 0,3%.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 866 casos de exposición a la progesterona y 154 al fármaco durante el 1º trimestre, no se observó aumento en la incidencia de malformaciones. Sin embargo, sí se observó aumento en la frecuencia esperada de anomalías cardiovasculares (defectos del tabique ventricular y atresia tricuspídea) e hipospadias en los fetos expuestos a

los progestágenos en su conjunto.

Una revisión posterior de estos datos no apoyó la asociación entre la exposición a las hormonas sexuales femeninas y las malformaciones cardíacas.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

No se debe utilizar durante el embarazo ya que la exposición se puede asociar con la masculinización del feto de sexo femenino.

Si la mujer comienza una gestación cuando está siendo tratada, o recibe el fármaco durante el embarazo de forma inadvertida, debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

Bibliografía

• Bongiovanni AM, McFadden AJ. Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. Fertil Steril 1960;11:181-4. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1179-80. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;54. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;389. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1513. • Wilkins L. Masculinization of female fetus due to use of orally given progestins. JAMA 1960;172:1028-32. • Wilson JG, Brent RL. Are female sex hormones teratogenic? Am J Obstet Gynecol 1981;141:567-80. • Wiseman RA, Dadds-Smith IC. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. Teratology 1984;30:359-70.

Fármaco	NORETISTERONA					
Sinónimos	Noretindron					
Grupo farmacológico	Hormona					
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

El fármaco es un progestágeno derivado de la 19-nortestosterona. No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo.

La administración a la mujer embarazada se asoció con masculinización del feto del sexo femenino y se informó que hasta el 18% de los fetos de sexo femenino expuestos intraútero presentaron signos de masculinización. Sin embargo, en general se estimó que la incidencia de masculinización asociada con los progestágenos sintéticos es del 0,3%.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 866 casos de exposición a la progesterona y 132 al fármaco durante el 1º trimestre observándose un aumento en la frecuencia esperada de anomalías cardiovasculares (defectos del tabique ventricular y atresia tricuspídea) e hipospadias.

La revisión posterior de estos datos no apoyó la asociación entre la exposición a las hormonas sexuales femeninas y las malformaciones cardíacas.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid"

reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 238 fueron expuestos durante el 1º trimestre; en 20 (8,4%) se observaron malformaciones congénitas mayores de 10 esperadas. Se dividieron en 6 categorías (encontradas/esperadas), 2/2 malformaciones cardiovasculares, 1/0,5 labio leporino, 0/0 espina bífida, 0/1 polidactilia, 0/0,5 defectos de reducción de miembros y 1/1 hipospadias. Los datos sugieren asociación moderada entre la exposición y las anomalías congénitas pero debe ser confirmada por otros estudios.

Recomendaciones

El fármaco causa 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.

No se debe utilizar durante el embarazo ya que la exposición del feto humano al fármaco se puede asociar con la masculinización del feto de sexo femenino.

Si la mujer comienza una gestación cuando está siendo tratada, o recibe el fármaco durante el embarazo de forma inadvertida, debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

Bibliografía

• Bongiovanni AM, McFadden AJ. Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. Fertil Steril 1960;11:181-4. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1179-80. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;54. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;389. • Jacobson BD. Hazards of norethindrone therapy during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1962;84:962-8. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1513. • Wiseman RA, Dodds-Smith IC. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. Teratology 1984;30:359-70.

Fármaco	NORGESTREL					
Grupo farmacológico	Hormona					
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

El fármaco es un progestágeno derivado de la 19-nortestosterona. No se dispone de información

sobre la farmacocinética en la mujer durante el embarazo.

La administración a la mujer embarazada se asoció con masculinización del feto del sexo femenino. En general, se estimó que la incidencia de masculinización asociada con los progestágenos sintéticos es del 0,3%.

El Estudio Colaborativo Perinatal de 50.282 gestaciones, incluyó datos sobre 866 casos de exposición a la progesterona durante el 1º trimestre, observando un aumento en la frecuencia esperada de anomalías cardiovasculares (defectos del tabique ventricular y atresia tricuspídea) e hipospadias.

La revisión posterior de estos datos no apoyó la asociación entre la exposición a las hormonas sexuales femeninas y las malformaciones cardíacas.

Entre otros efectos adversos detectados en lactan-

tes cuyas madres fueron expuestas a anticonceptivos orales con el fármaco en su composición al inicio de la gestación, se informó una fistula traqueo-esofágica y un hepatoblastoma inoperable.

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.

No se debe utilizar durante el embarazo ya que la exposición del feto humano al fármaco se puede asociar con la masculinización del feto de sexo femenino.

Si la mujer comienza una gestación cuando está siendo tratada, o recibe el fármaco durante el embarazo de forma inadvertida, debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto.

Bibliografía

• Bongiovanni AM, McFadden AJ. Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. Fertil Steril 1960;11:181-4. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1186. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Frost O. Tracheo-oesophageal fistula associated with hormonal contraception during pregnancy. Br Med J 1976;2:978. • Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977;389. • Otten J, Smets R, De Jager R, et al. Hepatoblastoma in an infant after contraceptive intake during pregnancy. N Engl J Med 1977;297:222. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1514. • Wilson JG, Brent RL. Are female sex hormones teratogenic? Am J Obstet Gynecol 1981;141:567-80. • Wiseman RA, Dodds-Smith IC. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. Teratology 1984;30:359-70.

Fármaco		OXIBUTININA, <i>hidrocloruro de</i>			
Grupo farmacológico		Antiespasmódico urinario			
FDA			CERP (*)		
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim
B	B	B	s/d	s/d	s/d

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana, pero por su bajo peso molecular cabría esperar que lo haga.

La administración a ratas, ratones, conejos y al hámster a dosis superiores a las recomendadas en el ser humano, no demostró efectos teratogénicos ni otros efectos adversos fetales.

No se dispone de información sobre si la adminis-

tración 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; 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

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1225-6. • Edwards JA, Reid YJ, Cozens DD. Reproductive toxicity studies with oxybutynin hydrochloride. Toxicology 1986;40:31-44. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;616.

Fármaco	OXITOCINA					
Grupo farmacológico	Hormona peptídica					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Cuando se administra por vía oral el fármaco se destruye por acción de la quimiotripsina. La respuesta uterina luego de la administración por vía intravenosa es inmediata y persiste alrededor de una hora y tras la administración intramuscular ocurre en 3-5 minutos y persiste de 2 a 3 horas.

Es probable que pequeñas cantidades del fármaco alcancen la circulación fetal.

Causa contracciones uterinas similares a las que suceden durante el parto es espontáneo, aumentando su frecuencia e intensidad permitiendo el borramiento y dilatación cervical, así como disminución del flujo sanguíneo útero-placentario.

La respuesta uterina aumenta con la duración del embarazo y es mayor en las pacientes que están en trabajo de parto; sólo dosis muy altas desencadenan contracciones uterinas durante la primera mitad del embarazo.

Puede presentarse hiperestimulación uterina, la cual se debe a hipersensibilidad al fármaco o por su administración a dosis altas, y puede ocurrir incluso cuando se administra de forma adecuada y bajo supervisión constante.

La hiperestimulación se caracteriza por la aparición de contracciones hipertónicas y prolongadas, con aumento del tono basal, que pueden conducir a la hipoperfusión útero-placentaria, con hipoxemia y sufrimiento fetal, o a la rotura uterina.

Por otra parte, la rotura uterina es una complicación poco frecuente; casi siempre ocurre cuando se utiliza a dosis por encima del nivel fisiológico o para estimular la actividad uterina cuando existe un obstáculo mecánico que impide la evolución del parto.

Pueden aparecer efectos cardiovasculares como vasodilatación, depresión miocárdica, descenso de la presión de perfusión arterial sistémica y coronaria, y taquicardia que se observaron sólo tras la administración en forma de "bolo" intravenoso, y no es de esperar su aparición cuando en las dosis recomenda-

das en la inducción del parto.

El fármaco tiene un efecto antiurético pequeño, pero real en el ser humano, como consecuencia del aumento de la reabsorción en el túbulo renal de agua libre. Éste es evidente a partir de la administración de 20 mU/min por vía intravenosa, alcanzando su máxima intensidad si se superan las 40-50 mU/min. Además desaparece rápidamente cuando se interrumpe la perfusión.

El síndrome de intoxicación acuosa, que se caracteriza por confusión, náuseas, convulsiones y coma, depende de la combinación de los efectos antiuréticos de la oxitocina administrada a dosis altas (> 40 mU/min) durante un periodo prolongado de tiempo, combinado con la administración de un gran volumen de agua sin electrolitos (> 4000 ml).

El síndrome se puede evitar administrando pequeños volúmenes de líquidos con electrolitos. Si se sospecha intoxicación acuosa, se debe interrumpir la administración del fármaco con lo que se reanuda la diuresis y corregir el balance hidroelectrolítico.

También se informó de aumento de hiperbilirrubinemia neonatal con dosis total administrada de > 20 unidades; la ictericia es leve y transitoria.

Además, induce la contracción de las células mioepiteliales del alvéolo mamario, forzando la salida de la leche hacia los conductos mamarios y facilitando la eyección láctea; no tiene propiedades galactopoyéticas.

Recomendaciones

El fármaco 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.

La administración se debe realizar con precaución y respeto; la sensibilidad uterina a la oxitocina es muy variable y no se puede predecir cuál va a ser la respuesta en cada paciente.

Bibliografía

- Abdul-Karim R, Assali NS. Renal function in human pregnancy. Effects of oxytocin on renal hemodynamics and water and electrolyte excretion. J Lab Clin Med 1961;57:522.
- American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Oxytocin. Section 76:00. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:2039-41.
- Potter RR. Water retention due to oxytocin. Obstet Gynecol 1964;23:699.

Fármaco	PENICILAMINA					
Grupo farmacológico	Antagonista de los metales pesados; quelante del cobre, hierro, mercurio, plomo					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim D	2º trim D	3º trim 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 en el animal de experimentación y en el ser humano, ya que tras la administración a la madre se identificó en la orina del recién nacido.

La administración a ratas a dosis 6 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano se asoció con aumento de las reabsorciones embrionarias y de anomalías congénitas como malformaciones esqueléticas y labio leporino; posiblemente por inducir una deficiencia de cobre y zinc.

Una revisión de la literatura sobre las mujeres expuestas durante las primeras 16 semanas del embarazo incluyó 61 embarazos viables con enfermedad de Wilson, 57 con cistinuria y 20 con artritis reumatoide. En 4 de los recién nacidos (2 de madres con enfermedad de Wilson, 1 de madre con artritis reumatoide y 1 de madre con cistinuria) se observó aflojamiento generalizado de la piel (cutis laxa); en 3 existía hernia inguinal. Los neonatos de madres con enfermedad de Wilson sobrevivieron, desapareciendo las anomalías de la piel; los otros 2 presentaban retraso del crecimiento y murieron de diferentes complicaciones. Los autores sostienen que si la exposición del feto humano a la penicilamina está asociada con la cutis laxa, el riesgo estimado es del 3% (4 casos sobre 138 expuestos).

Se sugirió que la anomalía cutánea podría estar relacionada con un déficit de cobre en el feto; sin embargo, en 2 casos de cutis laxa los niveles plasmáticos de cobre estaban aumentados; otros metales pesados pueden disminuir con la administración de penicilamina y se estimó que la causa podría ser una

deplección de zinc.

Posteriormente se publicaron 2 casos de cutis laxa luego de que las madres fueran expuestas al fármaco durante el embarazo. Sin embargo, también se identificaron muchos recién nacidos normales.

Otra revisión más reciente incluyó 111 mujeres con enfermedad de Wilson y 153 gestaciones, resultando 144 recién nacidos normales (1 prematuro), 4 interrupciones voluntarias del embarazo, 1 aborto espontáneo y 4 casos de malformaciones congénitas que incluían 2 cutis laxa transitorios, 1 labio leporino y 1 mannosidosis (deficiencia congénita de α -manosidasa).

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.

Las recomendaciones sobre la utilización en las gestantes con enfermedad de Wilson son conflictivas. Se ha sugerido por unos evitar su uso durante todo el embarazo, por otros que debe ser mantenida, mientras que finalmente otros consideran se debe evitar durante el 1º trimestre de la gestación, pero continuar durante el resto del embarazo.

Por otra parte, no se recomienda como tratamiento de elección de la artritis reumatoide y de la cistinuria durante la gestación, ya que se dispone de otras formas de tratamiento.

En los casos de cistinuria el principal problema es la formación de cálculos urinarios. En esta situación la ingesta de líquido en abundancia y la alcalinización de la orina deben ser las medidas iniciales; si a pesar de estas medidas continúa la formación de cálculos, se puede recurrir a la penicilamina, tras valorar con la madre los beneficios y los riesgos del tratamiento.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1254-6.
- Crawhall JC, Scowen EF, et al. Dissolution of cystine stones during d-penicillamine treatment of a pregnant patient with cystinuria. *BJM* 1967;2:216-8.
- Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;104.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Miehle W. Current aspects of D-penicillamine and pregnancy. *Z Rheumatol* 1988;47(Suppl 1):20-3.
- Ostensen M, Husby G. Antirheumatic drug treatment during pregnancy and lactation. *Scand J Rheumatol* 1985;14:1-7.
- Rabasseda i Bruguera X. Fármacos y embarazo. Qué medicamentos prescribir. Barcelona: JR Prous Editores, 1992;224.
- Rosa FW. Teratogen update: penicillamine. *Teratology* 1986;33:127-31.
- Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology* 2000;31:531-2.
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006;1695.
- Woods SE, Colón VF. Wilson's disease. *Am Fam Physician* 1989;40:171-8.

Fármaco	PILOCARPINA					
Grupo farmacológico	Parasimpaticomimético (colinérgico)					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B2	2º trim B2	3º trim 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 administración a ratas a dosis 26 veces superiores a la máxima basados en la superficie corporal en el ser humano por vía oral, se observaron alteraciones esqueléticas y disminución del peso fetal.

No se dispone de información sobre si la administración a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos ni otros efectos adversos sobre el feto humano.

Sólo se localizó un informe sobre la utilización en el embarazo; una paciente con un glaucoma tratada a lo largo de la gestación con pilocarpina y timolol

en aplicación ocular tópica y acetazolamida por vía oral. El recién nacido, 48 horas después del nacimiento presentó hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, hipomagnesemia y acidosis metabólica, que fueron atribuidas a la acetazolamida.

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.

Sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican 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;1311-2. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;161. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Merlob P, Litwin A, Mor N. Possible association between acetazolamide administration during pregnancy and metabolic disorders in the newborn. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990;35:85-8.

Fármaco	POVIDONA IODADA					
Grupo farmacológico	Solución antiséptica de uso tópico					
FDA			CERP (*)			
1º trim D	2º trim D	3º trim D	1º trim X	2º trim X	3º trim X	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

Los lavados vaginales por la menos 2 minutos con soluciones de povidona iodada se asociaron con un rápido aumento del iodo sérico a los 15 minutos. Las concentraciones séricas de iodo total y de iodo inorgánico aumentan 5 y 15 veces respectivamente. Aunque esta observación procede de mujeres no embarazadas cabe esperar que el mismo hecho ocurra en las gestantes.

El iodo cruza la placenta humana, además inhibe con rapidez la síntesis y liberación de hormonas tiroideas a través de un efecto directo sobre la glándula tiroides.

La utilización tópica, vaginal o perineal durante la

gestación se asoció con absorción significativa de iodo en la madre y con la exposición al iodo del tiroides fetal, lo que puede conducir a un hipotiroidismo transitorio.

La utilización por la madre durante el último trimestre de la gestación no modificó los niveles de hormonas tiroideas en sangre umbilical, aunque los niveles de TSH fueron más altos en los nacidos de las madres expuestas.

La utilización de un gel con el fármaco como desinfectante al realizar las exploraciones vaginales durante el parto, se asoció con un aumento de los niveles maternos de la hormona tireoestimulante a los 2 días del parto. Además su uso durante el parto causó sobrecarga de iodo en el recién nacido que

se asoció a una disminución transitoria de la función tiroidea de sus hijos, especialmente de los alimentados con lactancia natural y con un aumento de los niveles de TSH.

Se observó que cuando se realiza la desinfección del cordón umbilical, la prevalencia de niveles altos de TSH al 5°-7° día después del nacimiento es mayor, de 3,09% vs 0,42% y de hipotiroidismo transitorio, de 2,73% vs 0,25% que en la población general.

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.

Una sobrecarga de yodo puede suprimir la hormonogénesis tiroidea y la glándula tiroides fetal y neonatal son especialmente sensibles. No se recomienda el uso de la povidona yodada en la mujer embarazada por el posible riesgo de bocio inducido por yoduros e hipotiroidismo en el feto y el recién nacido.

Durante el periodo neonatal el uso de antisépticos conteniendo yodo debe ser evitado por el riesgo potencial de intoxicación e inhibición de la función tiroidea.

Bibliografía

• Arena J, Eguileor I, Emparanza J. Repercussion of the application of povidone-iodine to the umbilical stump on thyroid function of the neonate at term. *An Esp Pediatr* 1985;23:562-8. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1327. • Chanoine JP, Boulvain M, Bourdoux P, et al. Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breast fed infants born to iodine overloaded mothers. *Arch Dis Child* 1988;63:1207-10. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;49:53. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Jacobson JM, Hankins GV, et al. Changes in thyroid function and serum iodine levels after prepartum use of a povidone-iodine vaginal lubricant. *J Reprod Med* 1984;29:98-100. • Koga Y, Sano H, Kikukawa Y, et al. Effect on neonatal thyroid function of povidone-iodine used on mothers during perinatal period. *J Obstet Gynaecol* 1995;21:581-5. • Oliver Llinas F, Azpeitia Palomo A, Alfonso Sanchez L, et al. Neonatal hypothyroidism secondary to the use of povidone-iodine. *Cir Pediatr* 1989;2:168-71. • Robuschi G, Montermini M, Alboni A, et al. Cord blood iodothyronine and thyrotropin concentrations in newborns of mothers exposed to povidone iodine in the last trimester. *J Endocrinol Invest* 1987;10:183-6. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:979. • Vorherr H, Vorherr UF, Mehta P, Ulrich JA, Messer RH. Vaginal absorption of povidone-iodine. *JAMA* 1980;244:2628-9. • Wolff J. Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide. *Am J Med* 1969;47:101-24.

Fármaco	QUINAGOLIDA, <i>hidrocloruro de</i>				
Grupo farmacológico	Agonista de la dopamina no ergótico				
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

El fármaco tiene una eficacia similar a la de la bromocriptina, aunque es probable que sea menos eficaz que la cabergolina en pacientes con hiperprolactinemia. No se autorizó su uso para la supresión de la lactancia.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No hay evidencias sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénicos o efectos adversos fetales; no existen estudios adecuados.

La experiencia sobre el uso durante el embarazo es limitada. La industria farmacéutica dispone de información hasta noviembre de 1996, de 176 embarazos en 157 mujeres en las que mantuvo la administración a una mediana de 37 días, sin documentar efectos teratogénicos o no teratogénicos.

Sin embargo los mismos señalan que “debe suspenderse la administración cuando se confirma el embarazo a no ser que exista una razón médica para mantener el tratamiento”.

Recomendaciones

La limitada experiencia clínica con el uso durante el embarazo no ha puesto en evidencia la existencia de riesgos para el feto, aunque no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos.

La información disponible indica que tanto la bromocriptina, la cabergolina o la quinagolida se asocian con efectos adversos sobre el embarazo o sobre el feto. Sin embargo, la experiencia con la bromocriptina es más amplia; por esta razón, en la mujer que requiere tratamiento de la esterilidad asociada a hiperprolactinemia, la bromocriptina sigue siendo el tratamiento de elección en muchos lugares, mientras que la cabergolina y la quinagolida son fármacos de segunda elección en las pacientes que no toleran la bromocriptina.

Bibliografía

• Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;52. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. Drug Safety 1996;14:228-38.

Fármaco	RITODRINA, hidrocloreuro de					
Grupo farmacológico	Simpaticolítico (adrenérgico)					
FDA			CERP (*)			
1º trim B	2º trim B	3º trim B	1º trim C	2º trim C	3º trim C	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

El fármaco se conjuga en el hígado en las formas sulfato y glucuronidato, se excreta en forma libre y conjugada por el riñón. En general la actividad uterina en la amenaza de parto pretérmino (APP) se inhibe con niveles séricos entre 20-50 ng/ml, aunque existen diferencias individuales importantes.

Con la administración por vía intravenosa (IV) continua se alcanzó un 60%-75% de los niveles máximos a los 20 minutos. Al finalizar la perfusión existió un rápido descenso de los niveles séricos, con semivida inicial de 6 minutos, seguida de una segunda fase con una vida media de 2,5 horas durante el tiempo restante de eliminación, con variaciones individuales que oscilaron entre 1-4 horas.

La administración oral de 10 mg produce el pico de los niveles en suero a los 30-60 minutos. El descenso de los niveles séricos tras la administración por vía oral (VO) ocurre en dos fases, con una vida media inicial de 1,3 horas y otra final de 12 horas (rango de 6 a 29 horas). Los niveles séricos máximos que se alcanzan con esta dosis es de 5-15 ng/ml. La biodisponibilidad del fármaco tras su ingesta es un 30% de la existente luego de la administración por vía IV. Con la administración por VO existe una gran variabilidad en los niveles máximos en suero, que descienden al 20% a las 4 horas de la ingesta del fármaco.

Como otros β -miméticos, cruza la placenta con rapidez, alcanzando en sangre fetal niveles similares o algo inferiores a los que existen en sangre materna y estimulando los receptores β -adrenérgicos fetales. La relación cordón/madre comunicada ha sido de 0,67 a 1,17 (rango 0,79-2,24).

En un estudio realizado en 7 mujeres sanas con gestación a término en que se iba a realizar una cesárea electiva, el fármaco fue administrado por vía IV a una tasa de perfusión de 72-149 μ g/min durante 161-335 minutos. La relación cordón/madre fue de 0,263 (0,066-0,544). Los niveles medios en la sangre de vena y arteria umbilical y en el líquido amniótico fueron similares, de 21-24 ng/ml.

No se informó que la administración a la mujer embarazada tenga efectos teratógenos; en cualquier caso la experiencia sobre la exposición al fármaco antes de la semana 20 de embarazo es muy pequeña.

Los β -miméticos atraviesan rápidamente la placenta, estimulan los receptores β fetales y probablemente causan los mismos efectos que en la madre. Los efectos cardiovasculares incluyeron taquicardia, aumento del gasto cardíaco y redistribución del flujo sanguíneo así como engrosamiento del septo inter-ventricular.

La administración de 200 μ g/min del fármaco a gestantes con APP entre las semanas 31 y 36 de gestación, no parece modificar el flujo de sangre por el espacio intervelloso y por la vena umbilical.

La administración intravenosa es eficaz para retrasar el parto al menos 48 horas. No existen estudios que demuestren que la utilización de los β -miméticos en la APP disminuya la mortalidad perinatal o la incidencia de parto pretérmino. En cualquier caso, el tiempo que se gana con su uso, permite el tratamiento con glucocorticoides para acelerar la maduración pulmonar fetal y si fuera menester, el traslado de la gestante a un centro que disponga de los recursos adecuados para la asistencia neonatal del nacido pretérmino. La reducción de la morbilidad respiratoria proporcionada por la corticoterapia es, hoy en día, el principal motivo para el empleo de la tocólisis en la APP.

La estimulación de los receptores β -adrenérgicos localizados en múltiples órganos es la causa de los efectos secundarios de éstos.

Los agonistas β -adrenérgicos estimulan los receptores β -2 de la pared vascular causando vasodilatación con descenso de la tensión arterial diastólica. Esto conduce al aumento de la frecuencia cardíaca, volumen sistólico de eyección (hasta un 40-60% sobre el nivel basal) y tensión arterial sistólica. La estimulación de los receptores β -1 induce un efecto cronotrope e inotrope positivo. Estas acciones hacen

que los efectos secundarios más frecuentes de estos fármacos sean la taquicardia, el aumento de la tensión sistólica y el descenso de la diastólica.

Entre las complicaciones cardiovasculares que pueden aparecer con su uso están las arritmias cardíacas; se describieron asociadas con la administración de β -miméticos y la más frecuente es la taquicardia supraventricular. Por ello en algunos centros se practica un ECG previo a la administración de este tipo de fármacos.

Una complicación grave, pero poco frecuente, de los β -miméticos es la isquemia miocárdica. Los dos factores más importantes que determinan el consumo de oxígeno por el músculo cardíaco son la frecuencia cardíaca y la contractilidad del miocardio y ambos aumentan con el uso de estos fármacos. Además, la perfusión coronaria depende parcialmente de la tensión diastólica.

Los β -miméticos no sólo disminuyen la tensión diastólica sino que también acortan el tiempo de llenado diastólico debido a la taquicardia. Estos factores hacen que disminuya la perfusión coronaria, pudiendo predisponer a isquemia miocárdica.

Mientras que el dolor precordial es un síntoma frecuentemente referido por las gestantes tratadas con β -miméticos, son raras las alteraciones del ECG sugestivas de isquemia miocárdica. La más frecuente es la depresión del segmento ST, que suele desaparecer al suspender el tratamiento. A pesar de ello, el daño subclínico evidenciado por la elevación de las enzimas cardíacas o mioglobina específica, no se describió en las pacientes con β -miméticos lo que sugiere que no se producen lesiones miocárdicas.

El edema agudo de pulmón es otra complicación grave, en ocasiones mortal, que se describió en un 5% de las gestantes que reciben tratamiento intravenoso con β -miméticos. Aunque puede suceder en cualquier momento, en la mayoría de los casos suele ser anteparto. Se describió tanto asociado como no al tratamiento con corticoides y con frecuencia en relación con la gestación múltiple. Otros factores de riesgo que predisponen al edema pulmonar serían la anemia, hipertensión, infección y la necesidad de transfusiones. Se trata con oxigenoterapia, restricción de la entrada de líquidos, diuréticos y supresión del tratamiento tocolítico.

La fisiopatología de esta alteración no está del todo aclarada, aunque no parece deberse a un fallo miocárdico si la paciente no presenta antecedentes previos de lesión cardíaca. Las causas no cardíacas de edema pulmonar incluyen el aumento de la permeabilidad capilar pulmonar y/o de la presión hidrostática debidas a la sobrecarga hídrica. En la mayoría de casos que sobreviene un edema agudo de pulmón asociado al tratamiento con β -miméticos, es la sobrecarga excesiva de líquidos la responsable

de tal complicación.

Una buena medida para evitar la sobrecarga hídrica en estas pacientes, es duplicar la concentración del β -miméticos, para de esta manera disminuir a la mitad la cantidad de líquidos a perfundir. La administración de solución salina puede aumentar el riesgo de edema pulmonar, por lo que se recomienda que el fármaco se infunda en dextrosa.

La retención de sodio y agua por la administración de corticoides para la maduración pulmonar no parece ser un factor importante ya que la betametasona y la dexametasona tienen una acción mineralocorticoidea pequeña. La infección sí que juega un papel importante en el desarrollo del edema pulmonar ya que puede ocasionar daño pulmonar y aumento de la permeabilidad capilar pulmonar condicionando el edema.

La administración parenteral de agonistas β -adrenérgicos produce un incremento de la glucemia, mediado probablemente por una estimulación del páncreas materno para la secreción de glucagón con la consiguiente glucogenólisis y gluconeogénesis. También existe una liberación de insulina que precede a la hiperglucemia debido al estímulo de los receptores beta del páncreas. Por tanto, los niveles séricos de insulina aumentan paralelamente a la glucemia. Estos efectos secundarios se observaron con la administración por vía IV, intramuscular y subcutánea, mientras que por VO son menos claros. La hiperglucemia secundaria es máxima a las 3 horas de iniciar la perfusión, normalizándose a las 24 horas.

El empleo de β -miméticos en pacientes diabéticas insulino-dependientes es controvertido. Estas pacientes tienen un aumento significativo de la glucemia, lactato y ácidos grasos libres comparado con las gestantes no diabéticas que reciben estos fármacos. La tendencia a desarrollar cetoacidosis diabética es menos frecuente en la diabetes gestacional y el grado de alteración metabólica es paralelo a la severidad de la insulinodependencia.

La cetoacidosis desencadenada por los β -miméticos puede ser controlada mediante insulina IV. Probablemente el mayor riesgo potencial ocurre en las gestantes con una diabetes no diagnosticada. Por esta razón se recomienda determinar la glucemia en las pacientes que reciben estos fármacos y emplear insulina cuando sea superior a 200 mg/dl. La terbutalina se asocia a intolerancia a carbohidratos y desarrollo de diabetes gestacional por lo que estaría contraindicada en pacientes diabéticas.

Se describieron descensos rápidos e importantes del potasio en pacientes con tratamiento parenteral con agonistas β -adrenérgicos. La caída máxima es de 0,6-1,5 mEq por debajo de los niveles pretratamiento y ocurre a las 2-3 horas de iniciar el mismo. Después

de 10-20 horas de infusión continua, las concentraciones séricas de potasio se estabilizan, a la vez que lo hacen los niveles de glucemia e insulinemia. No se observó que exista un aumento de la excreción urinaria de potasio, ni pérdidas urinarias mediadas por la aldosterona durante el tratamiento.

Puesto que los niveles de potasio van paralelos a las alteraciones de la homeostasis de la glucosa, se piensa que el potasio sérico es transportado intracelularmente bajo la influencia de la glucosa y de la insulina. Al margen de este transporte, existe una estimulación directa de los receptores β -adrenérgicos, con resultado de transporte de potasio a través de la membrana celular.

La administración oral de β -miméticos no parece que altere significativamente la homeostasis del potasio. Aunque el potasio sérico esté disminuido, no lo está el potasio total, por lo que no suele ser necesario el tratamiento de reposición, salvo cuando los niveles sean inferiores a 2 mEq, exista arritmia cardíaca o se administre furosemida.

La estimulación β -adrenérgica causa glucogenólisis y lipólisis con el consiguiente aumento del ácido láctico. Sin embargo, no suelen observarse alteraciones en el pH materno en ausencia de diabetes conocida. No son necesarias determinaciones seriadas del pH materno, pero debe evitarse el uso de Ringer lactato durante la terapia con beta-miméticos.

Los agonistas β , por una acción mediada a través del hiperinsulinismo, pueden ocasionar también una hipoglucemia pero de todos los β -miméticos, éste es el que menos efecto tiene sobre la glucemia neonatal.

Bibliografía

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1420-4.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Fujimoto S, Akahane M, Sakai A. Concentrations of ritodrine hydrochloride in maternal and fetal serum and amniotic fluid following intravenous administration in late pregnancy. Eur J Obstet Reprod Biol 1986;23:145-52.
- Gandar R, de Zoeten LW, van der Schoot JB. Serum level of ritodrine in man. Eur J Clin Pharmacol 1980;17:117-22.
- Gross TL, Kuhnert BR, Kuhnert PM, et al. Maternal and fetal plasma concentrations of ritodrine. Obstet Gynecol 1985;65:793-7.
- Higby K, Xenakis EM, Pauerstein CJ. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1247-56.
- Jouppila P, Kirkinen P, et al. Ritodrine infusion during late pregnancy: effects on fetal and placental blood flow, prostacyclin, and thromboxane. Am J Obstet Gynecol 1985;151:1028-32.
- Melchor Marcos JC, Gamissans Olivé O, Míguez Sanz J. Diagnóstico y tratamiento de la amenaza de parto pretérmino. En: E. Fabre. Manual de Asistencia a la Patología Obstétrica. Zaragoza: INO Reproducciones, 1997:343-95.
- Nuchpuckdee P, Brodsky N, et al. Ventricular septal thickness and cardiac function in neonates after in utero ritodrine exposure. J Pediatr 1986;109:687-91.

En ninguno los estudios controlados realizados, se encontró diferencias significativas en cuanto a la mortalidad perinatal o a la morbilidad respiratoria entre los recién nacidos de madres tratadas con β -miméticos. Tampoco el posterior desarrollo neurológico, psicomotor, social o de crecimiento es diferente en estos recién nacidos.

Recomendaciones

La seguridad del uso del fármaco durante el embarazo humano no ha sido establecida, 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.

Se utiliza en el tratamiento de la APP y el tratamiento se debe iniciar por vía IV.

Los agonistas β -adrenérgicos no se deben emplear en aquellas circunstancias en que la estimulación de receptores β sea peligrosa. Además de aquellas condiciones que no aconsejan el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, las contraindicaciones absolutas de los β -miméticos son cardiopatías severas (clase II-IV), tirototoxicosis, diabetes descompensada, hipertensión arterial grave y el desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta. Contraindicaciones relativas serían la diabetes bien compensada y las hemorragias del 3º trimestre sin sangrado peligroso.

Fármaco	SODIO <i>radiactivo</i>					
Grupo farmacológico	Radiofármaco					
FDA			CERP (*)			
1º trim X	2º trim X	3º trim X	1º trim X	2º trim X	3º trim X	

(*) 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 hay evidencias supuestas que determinen que la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos, efectos adversos sobre el feto o de otro tipo.

No se localizaron informes sobre la utilización en la mujer embarazada.

Recomendaciones

Bibliografía

- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.

Fármaco	TECNECIO 99M					
Grupo farmacológico	Radiofármaco					
FDA			CERP (*)			
1º trim	2º trim	3º trim	1º trim	2º trim	3º trim	
X	X	X	s/d	s/d	s/d	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se conoce la farmacocinética en la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

No hay datos disponibles si la administración tanto al animal de experimentación como a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos o efectos adversos fetales.

El fármaco se utilizó para localizar la placenta preoperatoriamente en un embarazo abdominal tras la muerte del feto, en un caso en que no se pudo visualizar ecográficamente.

También se utilizó para estudiar la hemodinámica central y renal en gestantes con preeclampsia y pielonefritis, afirmando los autores que la radiación resultante es 10 veces menor que la asociada con una radiopelvimetría.

Bibliografía

- Arnaudov D, Filatov VI, Volobuev AI, et al. Sustoiannie na tsentralnata khemodinamika i bubrechnata funktsiia pri zheni s preeklampsii. Akush Ginekol Sofiia. 1989;28:10-4.
- Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998.
- Martin B, Payan JM, et al. Placental localization in abdominal pregnancy using technetium-99m-labeled red blood cells. J Nucl Med 1990;31:1106-9.

El fármaco causa 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.

El uso del fármaco tanto en indicaciones diagnósticas como terapéuticas debe ser evitado durante el embarazo.

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.

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.

Se debe informar a la mujer en edad reproductiva que evite el embarazo durante el tratamiento con el fármaco, utilizando un método contraceptivo eficaz.

Si el fármaco se administra durante el embarazo, o la mujer comienza la gestación cuando está bajo tratamiento con el fármaco, debe ser informada de los potenciales riesgos fetales.

Fármaco	TESTOSTERONA					
Grupo farmacológico	Hormona					
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 a la mujer embarazada ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración de andrógenos a la mujer embarazada se asoció con efectos adversos sobre el feto humano. En el feto de sexo femenino, los efectos androgénicos incluyeron hipertrofia de clítoris, fusión de los labios de los genitales externos para formar una estructura similar al escroto, desarrollo anormal de la vagina y persistencia del seno urogeni-

tal. El grado de masculinización está relacionado con la dosis del fármaco y la edad de la gestación en que ocurrió la exposición, siendo más frecuente e intensa cuando ésta fue en el 1º trimestre del embarazo.

Recomendaciones

El fármaco causa aumento claro de la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano y/o tiene efectos adversos sobre el curso de la gestación, sobre el feto o sobre el neonato.

Su utilización está contraindicada durante el embarazo.

Bibliografía

• American Hospital Formulary Service. Drug Information 1993. Monographs for Testosterone. Section 68:08. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993:1920-3. • Reschini E, Giustina G, et al. Female pseudohermaphroditism due to maternal androgen administration: 25-year follow-up. Lancet 1985;1:1226. • Dewhurst J, Gordon RR. Fertility following change of sex: a follow-up. Lancet 1984;2:1461-2. • Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1544-7. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1522.

Fármaco	TRETINOÍNA					
Grupo farmacológico	Retinoide derivado de la vitamina A (uso tópico)					
FDA			CERP (*)			
1º trim C	2º trim C	3º trim C	1º trim B3	2º trim B3	3º trim B3	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada o en el feto humano, ni si el fármaco cruza la placenta humana.

La administración tópica a ratas a 200 veces superiores la dosis tópica recomendada en el ser humano (DTRH) se asoció con acortamiento de la cola y a 2.000 veces la DTRH con alteraciones esqueléticas como húmero corto o bien osificación incompleta de los parietales. Por otro lado la administración a conejos a dosis 100 veces la DTRH demostró tener efectos fetotóxicos.

La administración sistémica, como la de otros retinoides tiene efectos teratogénos. Sin embargo, como el fármaco sólo se usa por vía tópica, el riesgo teratogénico es prácticamente nulo. Se ha estimado que con la aplicación de 1 gr diario al 0,1% del preparado, incluso si ocurriese la máxima absorción, la exposición sería varias veces inferior a la asociada con la toma de un suplemento vitamínico de libre dispensación.

Aunque algunos informes aislados de anomalías congénitas en niños de madres que fueron expuestas al fármaco por vía tópica en concentraciones de 0,5% antes y durante el embarazo, estudios sobre

309 mujeres demostraron que no hubo incremento del riesgo de trastornos congénitos importantes en niños que estuvieron expuestos durante el 1º trimestre.

Un estudio de casos y controles incluyó 215 mujeres con exposición tópica durante el 1º trimestre de la gestación y 430 controles. El 1,9% de los nacidos del grupo expuesto presentaron malformaciones congénitas, frente al 2,6% en el grupo control RR 0,7 (IC 95% 0,2-2,3). Esto datos no apoyan la relación entre la aplicación tópica del fármaco y las malformaciones congénitas.

El estudio de farmacovigilancia "Michigan Medicaid" reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos, 315 fueron expuestos durante el 1º trimestre. En 10 (3,2%) se observaron defectos congénitos de 13 esperados. Tampoco estos datos apoyan la relación entre la exposición al fármaco y los defectos congénitos.

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.

Aunque no cabe esperar una absorción significativa del fármaco ante los riesgos asociados con la ex-

posición fetal a los retinoides sintéticos, no se recomienda el uso de durante la gestación.

Bibliografía

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005;1613-7. • Camera G, Pregliasco P. Ear malformation in baby born to mother using tretinoin cream. Lancet 1992;339:687. • Colley SM, Walpole I, et al. Topical tretinoin and fetal malformations. Med J Aust 1998;168:467. • Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, et al. Médicaments grossesse et lactation. Genève: Editions Médecine et Hygiène, 2006;50. • Fabre González E, González de Agüero R. Evaluación de Fármacos en el Embarazo y la Lactancia. [CD ROM]. Zaragoza; 1998. • Jick SS, Terris BZ, Jick H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders. Lancet 1993;341:1181-2. • Kilgman AM. Question and answers: Is topical tretinoin teratogenic? JAMA 1988;259:2918. • Lipson AH, Collins F, Webster WS. Multiple congenital defects associated with maternal use of topical tretinoin. Lancet 1993;341:1352-3. • Navarre-Belhassen C, Blanchet P, Hillaire-Buys D, et al. Multiple congenital malformations associated with topical tretinoin. Ann Pharmacother 1998;32:505-6. • Shapiro L, Pastuszak A, et al. Safety of first-trimester exposure to topical tretinoin: prospective cohort study. Lancet 1997;350:1143-4. • Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1323.

Fármaco	VIOLETA DE GENCIANA					
Sinónimos	Cloruro de hexametilpararosanilina, cloruro de metilrosanilina					
Grupo farmacológico	Colorante antiséptico					
FDA			CERP (*)			
1º trim s/d	2º trim s/d	3º trim s/d	1º trim B2	2º trim B2	3º trim B2	

(*) Clasificación Europea de Riesgo Perinatal

Efectos sobre el embarazo

No se dispone de información sobre si se produce la absorción sistémica tras su aplicación tópica. Se desconoce si cruza la placenta humana.

No se dispone de información sobre si la administración al animal de experimentación tiene efectos teratogénos o efectos fetales adversos.

La información sobre si la aplicación a la mujer embarazada tiene efectos teratogénos es muy escasa. El Estudio Colaborativo Perinatal incluyó datos sobre 40 casos de exposición durante el 1º trimestre de la gestación; 4 (10%) recién nacidos presentaron anomalías congénitas; los datos sugieren una relación entre anomalías congénitas fetales y exposición al fármaco, pero este hecho requiere ser confirmado.

No se informó de efectos adversos fetales no teratogénos asociados con la administración a 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 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; en el tratamiento de la candidiasis oral es preferible la utilización de la nistatina oral.

Bibliografía

• 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. 1977:302.