

## Teratología y farmacoterapia durante el embarazo y lactancia

Fred Morgan-Ortiz<sup>1</sup>, Everardo Quevedo-Castro<sup>1</sup>, Josefina Báez-Barraza<sup>2</sup>, Guadalupe López-Manjarrez<sup>1</sup>, Gertzaín Gutiérrez-Jiménez<sup>1</sup>, Fred V. Morgan-Ruiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa..Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa, México.

<sup>2</sup>Hospital Ángeles Culiacán, Culiacán, Sinaloa, México.

Recibido 09 Julio 2015; aceptado 10 septiembre 2015

### RESUMEN

Todo embarazo conlleva un riesgo de referencia del 2% a 4% de que el feto pueda verse afectado por un defecto congénito mayor, que pone en riesgo la vida. Este riesgo se traduce en los 400 bebés que nacen a diario en los Estados Unidos con defectos al nacimiento, que son en particular la principal causa de mortalidad infantil en este país. Las malformaciones congénitas pueden ser causadas por factores genéticos o ambientales, o una combinación de ambos. Aunque la etiología de la mayoría de los bebés que nacen con defectos de nacimiento no está clara, aproximadamente 5% de los defectos estructurales congénitos de significancia clínica en los seres humanos son causados por agentes ambientales. Estos agentes, que se conocen como teratógenos, son externos al genoma del feto y provocar alteraciones estructurales o funcionales durante el desarrollo prenatal.

**Palabras clave:** Embarazo, Lactancia, teratogeno, defectos al nacimiento

### ABSTRACT

Every pregnancy carries a baseline risk of 2% to 4% of the fetus may be affected by a major birth defect, threatening life. This risk translates into 400 babies born daily in the United States with birth defects, which are in particular the leading cause of infant mortality in this country. Congenital malformations may be caused by genetic or environmental factors, or a combination of both. Although the etiology of most babies born with birth defects is not clear, about 5% of congenital structural defects of clinical significance in humans are caused by environmental agents. These agents, which are known as teratogens are external to the fetus genome and cause structural or functional alterations during prenatal development.

**Key words:** Pregnancy, Lactation, teratogen, birth defects

## 1. Introducción

Una gran cantidad de pacientes embarazadas toman medicamentos o se exponen a ciertos agentes teratógenos químicos y/o ambientales sin saber que esto puede ocasionar alteraciones estructurales, fisiológicas y bioquímicas en el producto en desarrollo. O bien se encuentran bajo tratamiento médico por una patología concomitante con el embarazo.

En estos casos la mayoría de las pacientes quieren saber si los medicamentos que están tomando o las actividades ya sea laborales o de recreo, no conllevan ningún riesgo para su bebé.

Todos los embarazos conllevan riesgos de resultados adversos. Aproximadamente el 15% al 20% de todos los embarazos clínicos terminan en un aborto espontáneo conocido.<sup>1</sup> Otros resultados adversos del

embarazo incluyen la pérdida fetal, la prematuridad, restricción del crecimiento y malformaciones congénitas.

Todo embarazo conlleva un riesgo de referencia del 2% a 4% de que el feto pueda verse afectado por un defecto congénito mayor, que pone en riesgo la vida. Este riesgo se traduce en los 400 bebés que nacen a diario en los Estados Unidos con defectos al nacimiento, que son en particular la principal causa de mortalidad infantil en este país.<sup>2</sup>

Las malformaciones congénitas pueden ser causadas por factores genéticos o ambientales, o una combinación de ambos. Aunque la etiología de la mayoría de los bebés que nacen con defectos de nacimiento no está clara, aproximadamente 5% de los defectos estructurales congénitos de significancia clínica en los seres humanos son causados por agentes ambientales.

Estos agentes, que se conocen como teratógenos, son externos al genoma del feto y provocar alteraciones estructurales o funcionales durante el de-

\*Dr. Fred Morgan Ortiz. Eustaquio Buelna No. 91 Col Gabriel Leyva, CP: 80030, Tel: (667)713-26-06, Correo Electrónico: fmorganortiz@hotmail.com

sarrollo prenatal.

## TERATÓGENOS

Un teratógeno es cualquier agente que actúan alterando irreversiblemente el crecimiento, la estructura o función del embrión en desarrollo o el feto. Los Teratógenos incluyen medicamentos, infecciones, estados derivados de la maternidad y los agentes físicos tales como las radiaciones ionizantes. Teratógenos reconocidos son los virus (Por ejemplo, la rubéola, el citomegalovirus, linfocíticavirus de la coriomeningitis congénita), factores ambientales (por ejemplo, hipertermia, irradiación), químicos (por ejemplo, el mercurio, alcohol) y medicamentos terapéuticos (por ejemplo, los inhibidores del sistema renina-angiotensina, talidomida, isotretinoína, warfarina, ácido valproico, carbamazepina, etc.),<sup>3</sup> La mayoría de los medicamentos llegan de la madre al feto a través del torrente sanguíneo, por lo que la exposición embrionaria y fetal depende de varios factores críticos, tales como edad gestacional, vía de administración, absorción de la droga, dosis de la droga o fármaco, nivel en suero materno, y eliminación materna y placentaria. El paso de la placenta al embrión o el feto es necesario para que un fármaco o droga específica ejerza su efecto teratogénico. Asimismo, va a depender de la velocidad y el grado de transferencia placentaria, del metabolismo materno, edad gestacional, depósito y fijación a proteínas, liposolubilidad de la droga, carga y tamaño molecular.<sup>4</sup> El peso molecular de una sustancia es un regulador importante de su transferencia transplacentaria. La mayoría de los estudios previos han demostrado que sustancias con un peso molecular por debajo de 500 Da difunde rápidamente a través de la barrera placentaria, mientras que los agentes de mayor peso molecular muestran una tasa de difusión transplacentaria más variable.

La ionización y la alta solubilidad en lípidos (como por ejemplo los gases anestésicos) presentan una rápida transferencia por difusión simple.<sup>5</sup> Por último, la variación en los gradientes de pH entre la madre y el feto desempeña también un papel importante.

## FRECUENCIA DE UTILIZACION DE MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO

Una de las áreas menos desarrolladas de farmacología clínica y la investigación de drogas es el uso de medicamentos durante el embarazo y la lactancia.

Los médicos se deben familiarizar con muchos aspectos de los medicamentos que suelen prescribir para las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. Casi todas las mujeres embarazadas están expuestas a algún tipo de medicamento durante el embarazo.

Aunque la mayoría de las mujeres embarazadas o que están lactando, consumen con regularidad preparaciones farmacológicas clínicamente indicadas o bien preparaciones de venta libre y sólo pocos medicamentos han sido probados específicamente para la seguridad y eficacia durante el embarazo. Existe escasa información sobre el efecto de las complicaciones comunes de la eliminación del fármaco y su eficacia durante el embarazo.

A menudo, la seguridad de un medicamento para las madres, los fetos y lactantes no se puede determinar hasta que este ha sido ampliamente utilizado. En ausencia de esta información crucial, muchas mujeres están rechazando o negándose a recibir agentes farmacológicos de importancia médica o de experimentar retrasos potencialmente perjudiciales en la recepción de un tratamiento. Por el contrario, muchos medicamentos considerados "seguros" se prescriben a pesar de la evidencia de posible teratogenicidad.

Nuevas investigaciones y aplicaciones de diagnóstico han evolucionado debido a los avances en la genómica y la proteómica, están empezando a afectar el diagnóstico clínico, el desarrollo de vacunas, descubrimiento de fármacos y terapias única en un marco moderno para el diagnóstico-terapéutica, como parte del nuevo campo científico de la teranóstica.

El tratamiento farmacológico es una parte integral de los sistemas de atención a la salud. Cuando se receta a mujeres embarazadas y durante la lactancia, muchos fármacos pueden ejercer un efecto teratógeno en fetos y lactantes, por lo tanto, una rigurosa investigación sobre medicamentos comúnmente recetados debe ser una parte esencial antes de prescribir.

Los métodos actuales para evaluar teratogenicidad consisten principalmente de los registros de embarazo, control de casos y estudios de vigilancia, sin embargo, estas prácticas han demostrado ser insuficientes para determinar la seguridad de los medicamentos correctamente. Esta insuficiencia es debido, en parte, a deficiencias en el diseño de los estudios. Los médicos generalmente son dependientes de información incorrecta u obsoleta en la prescripción medicamentos. Incluso en los E.U. La clasificación de los fármacos por la

Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) sufre de imprecisiones e inconsistencias. Una información detallada sobre medicamentos y nuevas estrategias para la experimentación y la investigación, como los que se están desarrollando en el nuevo campo de la teranóstica, son críticas para el uso práctico seguro de una droga o fármaco.

Como se comentó al inicio, el uso de medicamentos durante el embarazo es común. Un estudio<sup>6</sup> informó que dos tercios de todas las mujeres embarazadas utilizan al menos un medicamento durante el embarazo, con un promedio de uso mujer de 1.3 medicamentos durante el período de gestación completo. En un estudio previo,<sup>7</sup> el 64% de todas las mujeres embarazadas en 8 establecimientos de salud, se prescribió un medicamento distinto a vitamina o suplemento mineral en los 270 días anteriores al parto. Un estudio descriptivo de una población rural reveló que 96.5% de los participantes del estudio se automedicaron con medicamentos de venta libre y el 59.1% de los participantes utilizaban hierbas como medicación.<sup>8</sup>

A partir de estos estudios y la experiencia clínica, es evidente que las mujeres ingieren una cantidad considerable de medicamentos, tanto prescritos como de venta libre durante el embarazo. Por esta razón, los obstetras o profesionales al cuidado de mujeres embarazadas y que lactan, requieren una base de conocimientos para entender el uso adecuado de medicamentos durante el embarazo, apreciar la complejidad de la toma de decisiones (especialmente alrededor los debates de la relación riesgo-beneficio) y ser capaces de aconsejar a los pacientes adecuadamente con respecto a sus opciones.

Hay algunos medicamentos que deben evitarse durante el embarazo. Un ejemplo es la isotretinoína (Accutane), un agente dermatológico autorizado por la FDA en 1982 para el tratamiento del acné nodular grave recalcitrante.<sup>9</sup> Este medicamento se usa actualmente para tratar un amplio espectro de condiciones dermatológicas.

La tasa de malformaciones con la exposición a retinoides es de aproximadamente el 20%, con dosis terapéuticas suficientemente potentes como para causar defectos cráneo-faciales, malformaciones cardíacas y de anomalías del sistema nervioso central.

En 2002, los fabricantes de la isotretinoína y la FDA establecieron un sistema de gestión de riesgos destinado a reducir la exposición fetal y mejorar el uso

seguro de este medicamento en mujeres embarazadas, ya que los datos sugieren claramente que no hay una dosis segura para las mujeres durante el embarazo.<sup>10,11</sup>

En el año 2005, la FDA impuso un sistema de informes más rigurosos del uso de la isotretinoína, llamado iPledge.<sup>12</sup>

Lo ideal sería que estas medidas proactivas disminuyera la ocurrencia de embarazos entre las mujeres que toman este medicamento y el programa iPLEDGE se irá desmontado poco a poco bajo la presión de las compañías farmacéuticas.

La lista de medicamentos que como la isotretinoína son teratógenos bien establecidos es corta. El cuadro 1 clasifica las exposiciones, que la mayoría de los expertos en el campo de la teratología clínica estaría de acuerdo, que son teratógenos.

En cambio, algunos agentes no representan un riesgo conocido durante un trimestre del embarazo, pero que presentan riesgos en otros momentos de la gestación. Otras exposiciones, como la radiación, plantean diferentes riesgos, dependiendo de la dosis de exposición.

**Cuadro 1.-** Teratógenos conocidos y su Categoría

| Fármacos, metales y agentes químicos                  | Categoría FDA   |
|---|---|
| Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina | C en el primer trimestre y D en el segundo y tercer trimestre D,X |
| norprogestágenos                                      | X   |
| Carbamazepina   | D   |
| Carbimazole/methimazole                               | D   |
| Ciclofosfamida  | D   |
| Danazol   | X   |
| Dietilestilbestrol                                    | X   |
| Diazepam  | D   |
| Etretinato  | D,X   |
| Fluconazol  | C   |
| Isotretinoína   | X   |
| Iodo radiactivo                                       | X   |
| Litio   | D   |
| Metotrexate   | D,X   |
| Misoprostol   | X   |
| Paroxetina  | D   |
| Penicilamina  | D   |
| Fenitoína   | D   |
| Tetraciclinas   | X   |
| Talidomida  | X   |
| Tiouracilo  | D   |
| Trimetadiona  | D   |
| Acido Valproico                                       | D   |
| Warfarina   | X   |
| Alcoholismo   |   |
| Tabaquismo  |   |
| Solventes   |   |
| Metimercurio  |   |
| Pliclorobifenilos                                     |   |
| Infecciones maternas                                  | Categoría FDA   |
| Rubeola   |   |
| Citomegalovirus                                       |   |
| Toxoplasmosis   |   |
| Varicela  |   |
| Parvovirus  |   |
| Sífilis (Activa, no tratada)                          |   |
| Encefalitis   |   |
| Herpes genital Tipo II                                |   |
| Herpes genital activo                                 |   |
| Estados maternos                                      | Categoría FDA   |
| Diabetes Mellitus                                     |   |
| Fenilcetonuria  |   |
| Hipertermia   |   |
| Lupus Eritematoso Sistémico                           |   |

**Determinación de la seguridad de un fármaco**

Frecuentemente las embarazadas se acercan a su médicos para hacerles preguntas relacionadas con el uso de medicamentos durante el embarazo. Una fuente frecuente de información para los profesionales de la salud es la etiqueta del producto. Otros médicos utilizan el Physicians 'Desk Reference,<sup>13</sup> mientras que otros utilizan manuales de bolsillo, para aprender más acerca de los medicamentos y sus etiquetas asociadas. Estas etiquetas están escritas por el fabricante del medicamento y aprobadas por la FDA.

**Clasificación del riesgo del uso de drogas durante el embarazo (FDA, EEUU)**

En un intento de clasificar las drogas de acuerdo al riesgo en el embarazo, en 1979 la FDA introdujo un sistema de clasificación estandarizado para los efectos de las drogas en todos el embarazo.<sup>14</sup>

Los médicos habitualmente dependen casi exclusivamente de la clasificación de la FDA (A, B, C, D y X) (Cuadro 2) para hacer una decisión de iniciar, continuar, suspender o sustituir a un medicamento. Esta dependencia esta, por desgracia, fuera de lugar. Aunque sólo se conocen o se tiene una fuerte sospecha de que algunos pocos medicamentos son teratógenos conocidos, la mayoría de las medicamentos comercializados en los EE.UU. se clasifican como categoría C es decir que no se puede descartar que exista riesgo de teratogenicidad en los seres humanos, pero el beneficio de la medicación pueden ser mayor que los potenciales riesgos y menos del 1% son de categoría A es decir que no presentan ningún riesgo para los seres humanos. Y aunque las principales anomalías congénitas complicar el 2 – 3% de todos los embarazos, menos del 10% de estas se puede asociar a la exposición de un fármaco en particular, posiblemente debido en parte a la falta de información confiable sobre drogas. Inexplicablemente, algunos fármacos probados como categoría X donde existen pruebas claras de que el fármaco causa anomalías en el feto, no está absolutamente contraindicada durante el embarazo, y varios fármacos categoría C o D están considerados como teratógenos humanos conocidos o comúnmente tiene efectos adversos fetales graves.<sup>15</sup>

De aproximadamente un poco mas de 2000 productos existentes en el mercado en el año 2002, únicamente 124 fueron clasificados como medicamentos categoría X durante el embarazo.<sup>16</sup>

Sin embargo, aproximadamente uno de cada cinco

mujeres utiliza fármacos categoría C, D y X al menos una vez durante el embarazo. El más común de los medicamentos utilizados durante el embarazo son los antiasmáticos, antibióticos, AINES, ansiolíticos, anti-depresivos y anticonceptivos orales.<sup>17</sup>

A todas las drogas o fármacos se les asigna una calificación, ya sea A, B, C D, o X. El cuadro 2 describe el sistema de clasificación de la FDA. Aunque aparentemente es un sistema significativo de obtención de información rápida sobre la seguridad de los medicamentos, algunos expertos en teratología<sup>12</sup> opinan que este sistema de calificación es de un valor limitado y prácticamente hablando, engañoso e inútil. Por ejemplo, las píldoras anticonceptivas son un medicamento categoría X. Las píldoras anticonceptivas han sido mejor probadas que los fármacos de la clase C o B y son probablemente más seguras que la mayoría de las drogas en estas dos categorías, sin embargo, figuran en la categoría X, ya que no hay indicación de tomar estas píldoras durante el embarazo. Algunos embarazos se producen involuntariamente mientras las pacientes toma píldoras anticonceptivas, y esta categoría por error puede llevar los profesionales y los pacientes afectados a preocuparse sobre los riesgos de defectos de nacimiento, cuando no hay pruebas convincentes de un aumento de riesgo. La isotretinoína es otra clase de fármaco X y como se describió anteriormente, este medicamento nunca debe ser utilizado durante el embarazo. Un sistema simple de 5 categorías que coloca a las píldoras anticonceptivas y la isotretinoína en la misma categoría es difícil de entender y aplicar.

En 1994, la Sociedad de Teratología, un grupo de científicos, médicos y otros profesionales interesados en la comprensión los efectos de las exposiciones sobre el embarazo, emitió una recomendación de que el sistema de clasificación de la FDA sea abandonado a favor de un texto que explique la información sobre la toxicidad de un fármaco durante el desarrollo o la reproducción. En la actualidad, las categorías de la FDA todavía existen y pueden se encuentran en todas las etiquetas de los productos, sin embargo, hay una abundante información disponible en otras fuentes para aprender sobre los riesgos de drogas durante el embarazo.

### Evaluación del riesgo de teratogénesis

¿Cómo podemos establecer que agentes específicos son teratógenos? Lo ideal sería que la evidencia, clínica se derivara de estudios aleatorizados y con-

trolados, el patrón oro de la medicina basada en la evidencia. Por obvias razones, tales estudios no se realizan en pacientes embarazadas. Las compañías farmacéuticas excluyen frecuentemente a las mujeres participantes en la investigación, sin importar su estado de embarazo. Los fabricantes farmacéuticos deben advertir al público no usar drogas durante el embarazo debido a la escasez de información sobre su seguridad, reduciendo aún más la disposición datos de los resultados relacionados con exposición.<sup>18</sup>

**Cuadro 2.-** Sistema de Clasificación del uso de fármacos en el embarazo por la FDA

| Categoría | Definición   |
|-----------|--|
| A         | Estudios controlados no han demostrado riesgo en humanos. Estudios adecuados bien controlados en embarazadas no han mostrado un riesgo aumentado de anomalías fetales.   |
| B         | Sin evidencia de riesgo en humanos. La evidencia de estudios en animales no ha mostrado daño en el feto. Sin embargo, no existen estudios adecuados bien controlados en embarazadas o estudios en animales han mostrado un efecto adverso, pero los estudios adecuados y bien controlados en embarazadas han fallado en demostrar que exista un riesgo para el feto. |
| C         | No se puede descartar que exista un riesgo en humanos. Estudios en animales han mostrado efectos adversos y no existen estudios adecuados bien controlados en pacientes embarazadas. O bien Ningún estudio en animales ha sido realizado y no existen estudios adecuados bien controlados en pacientes embarazadas.  |
| D         | Existe una clara evidencia de riesgo en humanos. Estudios adecuados bien controlados u observacionales, en pacientes embarazadas han demostrado un riesgo para el feto. Sin embargo, el beneficio del tratamiento puede superar los riesgos potenciales.   |
| X         | Fármacos contraindicados en pacientes embarazadas. Estudios adecuados bien controlados u observacionales, en animales o pacientes embarazadas han demostrado una evidencia positiva de anomalía fetal. El uso de este producto está contraindicado en pacientes que están o pueden estar embarazadas.  |

Por lo tanto, la información sobre el uso de estos

agentes durante el embarazo debe basarse en otros medios de recopilación de datos.

### **Especificidad de especies**

Sin estudios controlados en humanos, sería útil que los modelos animales fueran un método fiable para predecir el riesgo en el humano. Desafortunadamente, los estudios en animales no son predictivos de los resultados humanos en investigación teratológica. La variabilidad genética da lugar a diferencias en la absorción del fármaco, la distribución y el metabolismo. Extrapolar los resultados a partir de datos en animales a los seres humanos es problemático ya que los perfiles farmacocinéticos varían dependiendo de la droga y las especies.

Por esta razón, aunque los modelos animales pueden ser útiles para la comprensión de los mecanismos por el cual ejercen su efecto los teratógenos, tales estudios no son de beneficio para determinar qué agentes son teratogénicos en los seres humanos.

### **Pruebas clínicas para determinar que un agente es un teratógeno**

¿Qué información se utiliza para etiquetar un agente es un teratógeno? Los teratógenos establecidos suelen ser identificados a partir de la observación por médicos astutos. Los niños afectados son vistos por los genetistas clínicos, consejeros genéticos u otros especialistas pediátricos. Los expertos en dismorfología pueden reconocer patrones de anomalías vistas entre sus pacientes y el vínculo de dichas anomalías a una exposición materna durante el embarazo.

La información es compartida por publicación de informes de casos. Para algunos medicamentos, tales como la isotretinoína que ya se ha descrito anteriormente, 3 casos de embriopatía por isotretinoína fueron reportados.

Los tres niños tenían una combinación distinta de anomalías raras, lo que aumenta la probabilidad estadística de que un agente teratógeno estaba involucrado. Sobre la base de sólo 3 informes, este medicamento se sospechó que era un teratógeno humano, y las investigaciones clínicas y epidemiológicas fueron compatibles con las sospechas iniciales. El principio aquí es que la ocurrencia de una combinación particular de defectos raros, visto con una rara exposición sugiere la relación de causalidad basado únicamente en la evidencia clínica. La mayoría de los teratógenos humanos (por ejemplo, isotretinoína, alcohol en el sín-

drome de alcoholismo fetal) se han detectado de esta manera.

En contraste con la adecuada teratogenicidad atribuida a la isotretinoína sobre la base de los informes de casos, el Bendectin, un fármaco antiemético utilizado para las náuseas y el vómito matutino asociado al embarazo, se sospechó erróneamente de ser un teratógeno sobre la base del reporte de casos.<sup>19</sup>

La exposición in útero de Bendectin llevó a una tasa similar de malformaciones que los esperado a ocurrir en la población general ya que se terminaron los estudios epidemiológicos. Por desgracia, debido a numerosas demandas en Estados Unidos, el fabricante americano retiró el medicamento del mercado debido a la publicidad negativa y a problemas financieros.<sup>20</sup> Los informes de casos tienen alta sensibilidad pero bajo valor predictivo y, por tanto es una prueba limitada de causalidad. Por lo tanto se debe tener cuidado de no basarse sólo en ese tipo de información publicada.

### **Estudios epidemiológicos**

Los estudios retrospectivos, incluso las investigaciones de casos y controles y las cohortes históricas, se utilizan con frecuencia para evaluar la teratogenicidad. Los estudios de caso-control identifican madres de recién nacidos con defectos de nacimiento y examinar la frecuencia de la exposición alrededor del momento de la concepción y durante el embarazo. Los estudios históricos de cohorte intentan identificar a las mujeres, a posteriori, que fueron expuestas a las drogas en el embarazo y evalúan los resultados de la exposición en la descendencia. Por desgracia, este tipo de colección de datos también conlleva problemas.

Debido a que la mayoría de los casos de anomalías congénitas son raros, un gran número de exposiciones son necesarias para identificar los casos. Los padres de los bebés sanos nacidos después de la exposición pueden estar menos motivados para informar resultados. Por último, un problema importante con todos los estudios retrospectivos es la necesidad de contar en el recuerdo materno de la exposición al fármaco. Los estudios prospectivos, aunque probablemente proporcionan información más precisa, se ven limitadas por su excesiva duración y costo porque un gran número de sujetos de prueba son necesarios para superar la escasez de la mayoría de las malformaciones congénitas.<sup>18</sup> A pesar de sus limitaciones, los estudios observacionales se utilizan ampliamente en las deci-

siones acerca de la causalidad.

### **Prueba de la teratogenicidad de un agente**

Dadas las limitaciones de la investigación de un teratógeno, sigue siendo un reto probar o descartar que un agente es un teratógeno. Shepard<sup>21</sup> ha propuesto criterios para determinar teratogenicidad en humanos, y se ha comentado en algunos estudios sobre la utilidad de estos criterios.<sup>22</sup>

Por ahora, una variedad de abordajes, que eventualmente han conducido a un consenso científico, es el método por el cual los agentes se consideran teratogénicos en humanos.

Un agente es reconocido como un teratógeno humano si cumple con ciertos criterios. Una revisión completa de las condiciones necesarias para demostrar la teratogenicidad de un agente se encuentra en la obra más reciente de Shepard y Ronald.<sup>23</sup>

Los criterios incluyen: 1) la exposición probada en los momentos críticos durante el desarrollo humano, 2) hallazgos dismórficos consistentes reconocidos en estudios epidemiológicos bien realizados, 3) defectos específicos o síndromes asociados consistentemente con teratógenos específicos; 4) defectos anatómicos raros asociados con exposiciones ambientales (por ejemplo, dismorfologismo facial e hipoplasia de uñas con carbamazepina), 5) probada teratogenicidad en modelos animales experimentales.

### **Principios de teratología**

La Teratología es el estudio de los mecanismos biológicos y las causas de desarrollo humano anormal y la promoción de estrategias de prevención.<sup>14</sup> Ante el hallazgo de un defecto al nacimiento, siempre se debe plantear la pregunta de si esta fue debida o consecuencia de un defecto genético o si fue el resultado de la exposición prenatal a un teratógeno. El reconocimiento de una droga como teratógeno después de su uso generalizado, siempre causa preocupaciones acerca de “los fracasos de el sistema.”<sup>24</sup>

Desafortunadamente, los científicos, médicos, pacientes, y los responsables políticos suelen asegurar que los efectos adversos más graves a corto plazo de una droga son identificados en estudios previos a la comercialización.

Lamentablemente, aunque la autorización de un medicamento requiere de estudios completos en animales, estos modelos son muy limitados en su capacidad para predecir teratogénesis humana debido a las

variaciones en los efectos específicos de la especie, incluso entre mamíferos de la misma especie.<sup>25</sup>

La triste realidad es que aprendemos acerca de casi todos los efectos teratogénicos humanos e un agente, sólo después de que un medicamento ha recibido la aprobación de comercialización por la FDA. Los teratógenos con frecuencia no se detectan en los ensayos con seres humanos llevado a cabo antes de la aprobación por la FDA siendo en mayoría estudios pequeños y que excluye sistemáticamente a las mujeres embarazadas, sobre todo si hay alguna sospecha de que un medicamento podría ser un teratógeno.

Los resultados adversos del embarazo como resultado de la exposición a teratógenos incluyen muerte embrionaria o fetal, malformaciones estructurales, perturbaciones del crecimiento fetal, y alteraciones funcionales. Es necesario que todo aquel que esté en contacto con pacientes embarazadas y madres lactando, tengan una buena comprensión de los principios de teratología, lo que es fundamental para determinar si un agente puede ser la causa de un resultado adverso.

Estos principios ayudan a proporcionar la plausibilidad biológica de componentes necesarios cuando uno está evaluando teratogenicidad. Los principios básicos de teratología son período de exposición, dosis del agente en cuestión y la duración de la exposición.<sup>26</sup>

### **Tiempo de exposición: periodos criticos del desarrollo**

El periodo de desarrollo, es el momento en que ocurre una exposición determina que estructuras son más susceptibles a los efectos adversos de un agente. Para causar un defecto congénito, un teratógeno debe actuar durante períodos críticos del desarrollo embrionario o fetal; por lo tanto, los medicamentos teratogénicos pueden inducir embriopatía o fetopatía. Desde la perspectiva de teratogénesis, la gestación humana se divide en tres períodos: preimplantación (desde la fertilización hasta la implantación); embrionario (desde la segunda semanas y hasta la novena semana de desarrollo), y fetal (desde la novena semana hasta la terminación del embarazo).

### **Periodo preimplantación (primeras semana del desarrollo)**

El período de preimplantación es tradicionalmente visto como una ventana gestacional que se caracteriza por un fenómeno del “todo o nada”: Durante el desarrollo embrionario temprano desde la fecundación

hasta el período postimplantación temprano, el embrión es más sensible a los efectos letales de drogas y químicos.<sup>2</sup>

Durante este estadio del desarrollo embrionario de los mamíferos, el daño a un gran número de células, se estima que producirá la pérdida del embrión. Si sólo un pequeño número de células se dañan, un fenómeno llamado compensación (unas células sanas toman el lugar de las células lesionadas, es considerado un período totipotencial del desarrollo) puede proteger al embrión y facilitar la supervivencia sin malformación.<sup>27</sup> Cuando el embrión es expuesto a agentes peligrosos en este período del desarrollo desde la concepción y en los siguientes 13 días (27 días de embarazo tomados desde el último período menstrual) es muy susceptible a la pérdida significativa de células o alteraciones en eventos mayores del desarrollo, como es la fase de gastrulación o desarrollo del botón cardíaco. De aquí, durante este período temprano del desarrollo, la exposición a cierto teratógenos es frecuentemente devastadora, lo que puede resultar en un aborto clínico. Los embriones que sobreviven a estos agentes tienen tasas de defectos al nacimiento similares a los embriones no expuestos.<sup>28</sup>

#### **Período embrionario (organogénesis: de la segunda semana a los 56 días del desarrollo)**

Un teratógeno puede causar malformaciones en la organogénesis (2da-8 semanas después de la concepción), cuando cada sistema tiene un período de máxima vulnerabilidad (por ejemplo, el corazón es más afectado si el teratógeno actúa entre las 6,5 semanas a 8 semanas de gestación). Sin embargo, el feto también puede verse afectado por alteraciones en la estructura y función de los órganos que han presentado un desarrollo normal inicial durante la embriogénesis. Por ejemplo, la espina bífida, anencefalia, encefalocele, surgen debido al fracaso del cierre del tubo neural durante el proceso de neurulación (día 15 al día 30 posfertilización).

Todavía, los defectos del tubo neural (por ejemplo, encefalocele) también pueden ocurrir después del cierre durante el período fetal.<sup>29</sup> Del mismo modo, las estructuras orales y los labios están formados a los 36 días del desarrollo. Por lo tanto durante la evaluación de un embarazo con feto afectado por un labio leporino, es esencial determinar si la posible exposición se produjo antes de este período de tiempo crítico. Algunos medicamentos afectan el desarrollo fetal sólo

al final del embarazo.

Muchos teratógenos humanos potentes actúan durante estadios muy específicos del desarrollo. Por ejemplo, durante mucho tiempo se tuvo la creencia de que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (Por ejemplo, captopril, enalapril) no tenían efectos adversos durante el primer trimestre y que sólo la exposición a finales del embarazo (Segundo o tercer trimestre) se asociaron con malformaciones cardíacas y renales.<sup>30</sup> Sin embargo, un análisis más recientes de una gran cohorte de recién nacidos expuestos a inhibidores de la ECA durante la gestación puso en entredicho la seguridad de la exposición durante el primer trimestre a esta clase de medicamentos, lo que indica que los inhibidores de la ECA puede producir malformaciones a través de toda la gestación.<sup>31</sup> Los inhibidores de la ECA pueden producir oligohidramnios e insuficiencia renal fetal durante las últimas etapas del embarazo. Estos efectos son el resultado de la sensibilidad del feto a la acción farmacológica de hipotensión de este tipo de medicamentos durante el segundo y tercer trimestre de la gestación.<sup>32</sup>

Asimismo, los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) (por ejemplo, indometacina, ibuprofeno) se asocian con gastrosquisis y otras secuelas fetales si el embrión estuvo expuesto durante la gestación temprana, mientras que el cierre irreversible del conducto arterioso, insuficiencia renal y oligoamnios pueden ocurrir si el feto está expuesto a los AINES después de 32 semanas.

El período de tiempo en el que ocurre una exposición durante el embarazo puede ser el factor más importante a considerar a la hora de determinar la acción de un teratógeno. Cuando se deba responder a las preguntas de pacientes afectados sobre el daño potencial de las exposiciones, una historia clínica completa, con énfasis en el tiempo en que ocurrió la exposición es fundamental.

#### **Dosis del agente**

La dosis de exposición a un teratógeno parece tener una relación directa con el efecto sobre el feto. La dosis a la que el feto está expuesto se ve afectada tanto por factores maternos y fetales. Estos factores incluyen la farmacocinética materna, intercambio a través de la placenta, metabolismo fetal y placentario, distribución fetal de la sustancia y la presencia de receptores tejido-específico.<sup>33</sup>

A diferencia de los mutágenos o cancerígenos, que tienen una relación dosis-respuesta, incluso a niveles bajos de exposición, no parece haber niveles umbral para la mayoría de los teratógenos humanos en los que ningún resultado adverso es conocido que ocurra si la exposición se limita a niveles inferiores al umbral.

Un agente puede ser seguro a una dosis baja, pero puede inducir defectos de nacimiento en dosis más altas. Por ejemplo, el metotrexate se utiliza en algunas circunstancias como abortivo a dosis altas, pero es seguro para el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis, sin inducir defectos en el feto, en una dosis más baja.

La dosis efectiva de un agente se ve también afectada directamente por la vía de administración. Los efectos nocivos de un agente son poco probable en ausencia de una absorción sistémica. La exposición dérmica proporcionar un ejemplo. El azul de metileno, cuando se administra a la madre ya sea oralmente o por vía tópica, no se ha asociado con riesgo para el feto. Por el contrario, la instilación de azul de metileno en el saco amniótico durante la amniocentesis genética a inicios del segundo trimestre se ha asociado con la ocurrencia de atresia intestinal fetal.<sup>32</sup>

### **Duración de la exposición**

La duración de la exposición a un teratógeno puede tener un impacto importante en su efecto. Para los agentes que sólo inducen cambios estructurales, el tiempo de exposición y dosis de exposición son los dos factores claves que deben ser considerados. Por el contrario, muchos agentes afectan tanto estructural como funcionalmente al feto en desarrollo. Para estas sustancias, la exposición crónica puede conducir a un aumento de riesgo para el feto. El alcohol afecta la función del cerebro en desarrollo. Un alto consumo de alcohol más allá de las 24 semanas de embarazo se asocia con alteraciones en el desarrollo y dificultades de aprendizaje. Asimismo, el tabaquismo de más de 10 cigarrillos al día puede afectar el crecimiento del feto, si continúa fumando más allá de las 20 semanas de gestación.<sup>2</sup>

### **Como tomar una decisión al momento de prescribir un fármaco**

Para demostrar la aplicación de los principios que intervienen en la evaluación de la teratogenicidad, se han seleccionado el ácido valproico y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

(ISRS). Al final se utiliza un ejemplo de un medicamento que específicamente utiliza para prevenir defectos de nacimiento. El ácido fólico ha sido objeto de estudios similares y de escrutinio como los teratógenos conocidos, sin embargo con el propósito de prevención, en lugar de la relación de causalidad, de los efectos adversos demostrados.

### **Ácido valproico**

Estuvo disponible para uso clínico por primera vez en los EU en el año de 1978 y fue desarrollado para el tratamiento de las crisis convulsivas de ausencia. Las indicaciones de su uso se han expandido últimamente e incluyen el tratamiento de las crisis convulsivas complejas parciales y otro tipo de convulsiones, prevención de cefalea migrañosa y tratamiento de la manía aguda asociada con trastorno bipolar. Debido a que muchas mujeres, tanto antes como durante la concepción han tomado este fármaco, existe suficientes datos disponibles con respecto a su seguridad.

El primer reporte que sugirió que el ácido valproico era un teratógeno fue publicado en 1980 (Reporte de casos).<sup>34</sup>

Solo dos años más tarde un riesgo significativo (20 veces mayor) de presentar espina bífida después de la exposición al ácido valproico durante el embarazo fue identificado en una encuesta regional de vigilancia de defectos al nacimiento en Francia.<sup>35</sup> (Estudio epidemiológico).

Publicaciones adicionales incluyendo cuatro estudios epidemiológicos de alta calidad han confirmado la relación entre ácido valproico y defectos del tubo neural (DTN). De hecho el riesgo de DTN después del uso de esta fármaco puede ser tan alto como del 2% entre la descendencia.<sup>36</sup> Este fármaco es un claro ejemplo de un teratógeno humano bien establecido ya que cumple todos los criterios para teratogenicidad con evidencia científica sólida de alta calidad. Primeramente existen pruebas de exposición en un tiempo crítico (Periodo de exposición) ya que las mujeres toman ácido valproico mucho antes de y durante toda la gestación, cruzando por el punto crítico del cierre del tubo neural. La evidencia epidemiológica apoya los primeros reportes de caso a inicios de 1980. La evidencia clínica tiene estudios epidemiológicos confirmados.

Existe un patrón reconocible y distintivo de malformaciones entre niños afectados después de la exposición prenatal al ácido valproico (Defectos faciales

características consistentes). Finalmente, los modelos animales proveen evidencia de apoyo.

Por lo que cuando una paciente con desorden convulsivo te aborde con respecto a sus dudas sobre cuál es la mejor terapia antiepiléptica, que le dirás?

El manejo de mujeres con desordenes convulsivos debería estar basado en optimizar el tratamiento antes de la concepción. El objetivo del tratamiento debe incluir un fármaco antiepiléptico único y a la dosis más baja posible para controlar las convulsiones. Los beneficios de evitar convulsiones durante el embarazo deben ser discutidos con la paciente y debe ser educada con respecto al peligro de descontinuar abruptamente el fármaco antiepiléptico.<sup>37,38</sup>

Cuando existan alternativas compatibles disponibles, por las razones descritas anteriormente, el ácido valproico debe ser evitado. Desafortunadamente para algunas mujeres el ácido valproico es la única medicación efectiva para controlar sus convulsiones. Así mismo se debe discutir los beneficios del tratamiento de la enfermedad materna contra los efectos fetales adversos potenciales a la exposición al ácido valproico.

### **Inhibidores del sistema de recaptura de serotonina (ISRS)**

En el año de 2005, la paroxetina un antidepresivo ISRS, fue relacionado con malformaciones congénitas mayores sobre la base de 527 fetos expuestos a paroxetina en el primer trimestre, 23 de los cuales nacieron con similares malformaciones.<sup>39</sup> La mayoría de las malformaciones fueron cardiovasculares y la mayoría fueron defectos septales ventriculares. Sobre la base de este y otros estudios, la empresa Glaxo Smith Kline, el responsable de la elaboración del producto alertó a la FDA de problemas con respecto al uso de la paroxetina durante el embarazo. Posterior a esto se modificó la etiqueta del fármaco pasando de ser un fármaco categoría C a un fármaco categoría D (Cuadro 1). Estudios epidemiológicos, uno sueco, otro canadiense y un danés, relacionaron a la paroxetina con malformaciones cardíacas congénitas.<sup>40-42</sup>

Estos estudios epidemiológicos han apoyado que esta clase de antidepresivos son teratogénicos. Cuáles son los criterios de teratogenicidad de los ISRS? Primeramente los reportes de los 23 casos iniciales de productos expuestos in útero a la paroxetina que presentaron malformaciones septales ventriculares. Estos fueron apoyados por dos estudios epidemiológicos

bien diseñados que demostraron asociaciones entre el uso de ISRS y tres tipos de defectos al nacimiento (anencefalia, craniosinostosis y onfalocele) pero el riesgo absoluto de malformaciones son pequeños. Para la paroxetina y la sertralina hubo un incremento significativo en defectos específicos al nacimiento, sin embargo ninguno fue común para ambas drogas. Ante la ausencia de plausibilidad biológica y un patrón distintivo de malformaciones es difícil considerar a los ISRS como teratógenos mayores. Se puede resumir que los criterios de evidencia clínica no se cumplen con el mismo grado de seguridad que con otros teratógenos como el ácido valproico o la isotretinoína. La evidencia epidemiológica no es fuerte, ya que existe una creciente y dinámica publicación de artículos recientes que muestran que los ISRS solo confieren un pequeño incremento del riesgo absoluto de malformaciones y además no existen un modelo animal donde se produzcan un patrón similar de malformaciones como en humanos.

### **Ácido fólico**

Los defectos del tubo neural son un grupo serio de defectos al nacimiento que afectan el desarrollo del sistema nervioso e incluyen anencefalia, espina bífida y encefalocele. Estos defectos en conjunto son la causa más común de defectos mayores al nacimiento en niños nacidos en los Estados Unidos y son superados únicamente por los defectos cardíacos congénitos. El ácido fólico es un suplemento que ayuda reducir la incidencia y recurrencia de DTN, es un ejemplo del uso de estudios clínicos y epidemiológicos que apoyan un resultado deseable.

La evidencia para la prevención de DTN con la suplementación de ácido fólico viene de varios estudios con diferente metodología científica.<sup>43</sup>

Reportes iniciales a inicios de 1950 sugirieron que los fetos expuestos a un antagonista del ácido fólico, la aminopterina, después del día 28 del desarrollo mostraron varias malformaciones, de las cuales una gran proporción fueron DTN.

Debido a estos informes iniciales, se sugirió que el ácido fólico tiene un papel específico en el cierre normal del tubo neural. En el pasado medio siglo, muchos estudios epidemiológicos, mostraron que las mujeres que tomaban ácido fólico un poco antes de la concepción y durante el embarazo temprano tienen una disminución dramática de productos con DTN.<sup>44,45</sup>

La plausibilidad biológica también ha sido

demostrada ya que el ácido fólico es un cofactor utilizado en la conversión esencial de homocisteína a metionina. La evidencia indica que esta vía metabólica está involucrada críticamente en la génesis de los DTN.<sup>46</sup>

Los modelos animales también han sido creados para replicar los resultados de estudios clínicos y epidemiológicos. En conclusión, se recomienda la suplementación periconcepcional con ácido fólico ya que ha mostrado reducir la incidencia y recurrencia de los DTN.

### **Lactancia materna**

La lactancia materna es beneficiosa para la salud de la madre y el niño.<sup>47</sup> Sin embargo, comúnmente muchas sustancias terapéuticas y del medio ambiente pueden ser transferidos a la leche materna, haciendo que el riesgo de la lactancia materna supere su beneficio para el bebé, la madre, o ambos.<sup>48</sup> Muy pocos medicamentos están todavía contraindicados durante la lactancia.<sup>15</sup> Existe muy poca información sobre el riesgo de medicamentos que se usan en el embarazo y la lactancia en humanos al momento de recibir su aprobación por la FDA y son inicialmente enviados al mercado.<sup>49</sup> La dosis de medicamento que un niño recibe durante la lactancia materna depende de la cantidad excretada en la leche materna, el volumen diario de leche ingerida, y la concentración plasmática media en la madre. La relación de la concentración leche-plasma tiene gran variabilidad interindividual e intraindividual. La transferencia de los medicamentos a través de la membrana basal de los alvéolos de la glándula mamaria depende de lipofilia y unión a proteínas y del grado de ionización de las sustancias.

Muy pocos estudios han investigado las concentraciones de drogas en la leche del señor materno.<sup>50</sup> Para determinar la exposición del recién nacido alimentado con leche materna a una droga específica, se utiliza el peso corregido y el porcentaje de la dosis materna ingerida por un recién nacido sin suplementos y el nivel sanguíneo neonatal resultante. Desafortunadamente, estos datos son reportados para pocos agentes. La relación leche: plasma materno transmitido al clínico puede ser engañoso debido a que comúnmente no se tiene en cuenta la cantidad ingerida y su biodisponibilidad oral.

La investigación de contaminantes químicos relacionados con el ambiente en la leche materna es un ámbito de investigación cada vez más importante.<sup>51</sup>

Estos contaminantes pueden permanecer en el cuerpo humano durante décadas y por lo tanto representan un riesgo para la madre y su hijo no nacido, incluso en ausencia de una exposición reciente. Por ejemplo, la dieta es un importante factor que influye en los niveles de contaminantes orgánicos de la leche materna (por ejemplo, el mercurio en el pescado).<sup>52</sup> Por otra parte, distintos tipos y la medida en que los medicamentos (por ejemplo, estabilizadores del estado de ánimo) son utilizados por las mujeres en periodo de lactancia no han sido bien investigados.<sup>53</sup>

La literatura existente consiste esencialmente en informes de casos con pocos intentos de investigación longitudinal.<sup>54</sup>

Los resultados son a menudo difíciles de comparar porque la metodología de investigación es discrepante o debido a la falta de información farmacológica o farmacocinéticas clave. La mayoría de los datos disponibles provienen de los antidepresivos tricíclicos, pero los informes son menos de 100 pares de madres e hijos, incluso para este grupo.

Los dilemas sobre si se debe prohibir la lactancia materna surgen cuando la madre está en tratamiento farmacológico con regularidad. Debido a que la relación entre el uso de medicamentos durante el embarazo y la lactancia no ha sido suficientemente investigados, la atención se centra en cualquier droga que se recomienda postparto.<sup>55</sup> Estudios bien diseñados son necesarios para cuantificar la cantidad de fármaco que pasa al recién nacido y poder formular recomendaciones clínicamente fiable basadas en la eliminación por el infante, que en sí misma depende de la ontogenia de las vías de eliminación y la fármaco-genética.

### **Uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia**

El prescribir un fármaco a una paciente embarazada o que esta lactando es una decisión que deber ser tomada considerando muchos factores, incluyendo la edad gestacional del embrión o feto, vía de administración del fármaco, su tasa de absorción, si cruza o no la barrera placentaria, si se excreta por la leche, la dosis efectiva necesaria, su peso molecular, si la monoterapia es suficiente o si se requiere de múltiples fármacos para lograr el efecto deseado y si es posible el genotipo de la madre.

Los daños potenciales para el feto el lactante es lo más importante de todos estos factores. Igual de importante es la evaluación del daño potencial que se

le puede causar a la madre al suspender un fármaco. Entonces la decisión típicamente viene del siguiente cuestionamiento: Los beneficios de la droga son mayores que sus riesgos?

Sin embargo, evaluar con certeza los beneficios en contra de los riesgos requiere un entendimiento riguroso de los beneficios y los riesgos. Los métodos actuales para evaluar y clasificar el riesgo de un fármaco son poco confiables. Las compañías farmacéuticas obtiene la aprobación de para introducir fármacos en el mercado antes de que grandes estudios de seguimiento hayan sido realizados para ver los efectos a largo plazo de un fármaco. Además, las pacientes embarazadas y las que se encuentran lactando no son apropiadas para la investigación de un fármaco debido a los riesgos de teratogenicidad.

Nuevos abordajes en el campo de la teranóstica están siendo desarrollados para hacer frente a este déficit en la investigación de un fármaco.

La teranóstica incluye una prueba diagnóstica para clasificar subtipos o estadios de una enfermedad para seleccionar y calificar un curso específico de tratamiento y monitorear la respuesta del paciente a una terapia específica. En contraste a los métodos de investigación actual inadecuados, la teranóstica puede potencialmente abordar varias interrogantes importantes: Porque las embarazadas se presentan con diferentes signos y síntomas y de grado variable? Porque las embarazadas responden de una manera distinta a los tratamientos? Porque requieren diferentes dosis del fármaco?

La bioinformática, la genómica y la proteómica funcional son herramientas de la biología molecular esenciales para el progreso de la "teranóstica molecular". El aumento en la disponibilidad de herramientas diagnósticas rápidas y sensibles permitirá un tratamiento personalizado que permitirá hacerle frente a la heterogeneidad tanto de la enfermedad como del sujeto. La teranóstica ofrece la oportunidad de construir puentes entre la investigación y el desarrollo clínico (medicina traslacional). Aunque la teranóstica es una herramienta incipiente, se espera que crezca rápidamente.

En el año de 2004 la FDA publicó un artículo intitulado "La innovación o estancamiento? Desafío y Oportunidad en la ruta crítica de nuevos productos médicos".<sup>56</sup>

En este reporte se describe la ineficiencia en la transferencia de las nuevas investigaciones a la

cabecera del enfermo, con un enfoque sobre el descubrimiento y el proceso de desarrollo de fármacos. Esta vía crítica ya ha demostrado éxito en varias áreas. Por ejemplo, el trastuzumab (Herceptin, Genentech, S. san Francisco, CA,EU) su blanco de acción es el receptor del her2/neu, el cual es un biomarcador de u subconjunto agresivo del cáncer de mama (25%). El diagnóstico molecular puede detectar HER2/neu de las biopsias de tejido en tumores mamarios. El trastuzumab no está indicado para la población general de pacientes con cáncer de mama sino que únicamente se benefician las que presentan positividad para receptores del HER2/neu, en las cuales se disminuyen las tasas de recurrencia a 4 años en un 50% y extiende la sobrevida libre de tumor en pacientes apropiadas con cáncer de mama.<sup>57</sup>

Un ejemplo de estrategia teranóstica podría ser el desarrollo de ensayos genotípicos rápidos en embarazadas que sean predictivos de la expresión del fenotipo en la madre y el feto. Así como tantas mutaciones sean identificadas y sus relaciones clínicas, farmacológicas, biológicas y farmacocinéticas sean establecidas, la genotipificación rápida puede muy pronto ser una realidad clínica para el tratamiento de enfermedades maternas y fetales.<sup>58</sup>

Mientras tanto, los médicos deben examinar más críticamente la clasificación de un medicamento y la evidencia de su teratogenicidad antes de prescribirlo. La información sobre el efecto de la exposición a un gran número de medicamentos durante el embarazo se puede obtener en formato electrónico a través de consultas de varios sitios Web (Cuadro 3). En particular, el Reprotox proporcionar información sobre los efectos de agentes químicos y físicos sobre la fertilidad, el embarazo y la lactancia. Agentes son las sustancias químicas industriales y ambientales, así como los medicamentos de venta libre, con receta, y drogas de recreación. Existen resúmenes de más de 4.000 agentes, junto con las referencias de los datos incluidos.

**Cuadro 3.-** Fuentes en donde buscar información sobre el efecto de un fármaco, sustancia o infección materna durante el embarazo

|                     |   |
|---------------------|---|
| Fuente              | Sitio específico<br>Briggs GG, Freeman RK, Yaffe S.J. Drugs in Pregnancy and Lactation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.<br>Shepard TH, Lemire R.J. Catalog of Teratogenic Agents. 11th ed.   |
| Libros              | Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2001.<br>Koren G. Maternal-Fetal Toxicology: A Clinician's Guide. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 2001<br>Teratology Primer (2005) published by the Teratology Society  |
| Sitios electrónicos | OTIS: <a href="http://www.ucsd.edu/otis">www.ucsd.edu/otis</a><br>Reprotox: <a href="http://www.reprotox.org">www.reprotox.org</a><br>TERIS: <a href="http://www.depts.washington.edu/teris/web/teris">www.depts.washington.edu/teris/web/teris</a><br>FDA <a href="http://www.fda.gov/womens/registries/">http://www.fda.gov/womens/registries/</a><br>PAROXETINA <a href="http://www.gskus.com/news/paroxetine/paxil_letter_e3.pdf">http://www.gskus.com/news/paroxetine/paxil_letter_e3.pdf</a><br>ISOTRETINOINA<br><a href="http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/accutane/iPLEDGEupdate">http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/accutane/iPLEDGEupdate</a><br>STD <a href="http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/updated-regimens.htm">http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/updated-regimens.htm</a> |

STD: Enfermedades de transmisión sexual por sus siglas en inglés. FDA: Food and Drug Administration

## DESCRIPCION DE LOS EFECTOS TERATOGENICOS DE LOS FARMACOS MAS COMUNMENTE PRESCRITOS DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

### Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (enalapril, captopril y lisinopril)

#### Embarazo

Estos fármacos se encuentran contraindicados durante el embarazo, no existen reportes adecuados o estudios bien controlados de estos fármacos durante el embarazo. Pueden ser utilizados en el control de la hipertensión severa en casos extremadamente raros cuando la paciente es refractaria a otros fármacos.

Si la paciente tiene que tomar estos fármacos debe

consultar estrechamente al cardiólogo o nefrólogo y vigilar estrechamente el líquido amniótico y el bienestar fetal. Estos fármacos deben ser descontinuados si se detecta Oligoamnios a menos que este en peligro la vida de la madre.

#### Efectos fetales

La información reciente revela riesgos teratogénicos para estos agentes. Atraviesan la placenta humana. Anteriormente se creía que la exposición en el primer trimestre era segura. La exposición en el segundo y tercer trimestre se asoció con oligohidramnios, hipocalvaria, anuria, insuficiencia renal, persistencia del conducto arterioso, malformaciones obstructivas del arco aórtico y muerte. Los estudios más recientes muestran que incluso en el primer trimestre, el feto tiene un mayor riesgo de malformaciones cardiovasculares (comunicación interauricular, estenosis pulmonar, defectos auriculares y ventriculares) y del sistema nervioso central (microcefalia, anomalías oculares, la espina bífida, coloboma).

La precisión de los estudios recientes es limitado por el relativamente pequeño número de fetos incluidos en el análisis final por su diseño retrospectivo. Se recomienda hasta donde sea posible, evitar los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre. SE debe iniciar la vigilancia fetal si ocurre exposición inadvertida. El Oligoamnios puede no producirse hasta que ya existe falla renal irreversible. Los recién nacidos expuestos in útero deben ser observados estrechamente acerca del desarrollo de hipotensión, oliguria e hiperpotasemia.

#### Lactancia

Los inhibidores de la ECA pueden ser utilizados durante la lactancia. Enalapril y captopril pueden ser encontrados en la leche, aunque la cinética permanece incierta. Se desconoce si lisinopril entra a la leche materna y pasa al lactante por lo que debe ser monitorizado para la búsqueda de efectos adversos, utiliza la dosis más baja que sea efectiva y evitar el amamantamiento cuando el fármaco alcanza su nivel plasmático más alto.

#### Antidepresivos (paroxetina, fluoxetina y sertralina)

##### Embarazo

Debido a que la depresión es prevalente y frecuentemente no reconocida, el tamizaje universal se recomienda en la primera visita prenatal y en cada

trimestre y en el puerperio. El embarazo no es necesariamente una razón para discontinuar estos fármacos psicotrópicos. La discontinuación de los fármacos intercambia el riesgo de embriopatía o fetopatía por los riesgos de una enfermedad no tratada: nacimiento pretérmino, enfermedades de transmisión sexual por engancharse en un comportamiento sexual de alto riesgo. En general las pacientes que toman inhibidores del sistema de recaptura de serotonina (ISRS) durante el embarazo requieren una dosis mayor para lograr su efecto. El obstetra y el psiquiatra deben decidir sobre la necesidad de continuar con el tratamiento y discutir todos los riesgos con la madre.

#### **Fetal**

Los inhibidores de la recaptura de serotonina cruzan la placenta y por lo tanto alcanzan la circulación fetal. Evidencia de teratogenicidad existe pero la evaluación del riesgo no es unánime. No se consideran teratógenos mayores. La exposición a los ISRS al inicio del embarazo se asocia probablemente con mayor riesgo de defectos cardiacos (especialmente después de la exposición a paroxetina). El riesgo absoluto es pequeño y generalmente no mayor de 2 por cada 1000 nacimientos, pero se debe tener precaución al utilizarlos especialmente con paroxetina. Existe una posible asociación entre el uso de ISRS durante la gestación e hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. La exposición en el embarazo tardío se ha asociado con complicaciones neonatales transitorias como nerviosismo, insuficiencia respiratoria leve, taquipnea transitoria del recién nacido, llanto débil, pobre tono y admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

#### **Lactancia**

Estos fármacos no se contraindican durante la lactancia. Los lactantes expuestos deben ser monitorizados para posibles efectos adversos. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja posible, el amamantamiento se debe evitar cuando el fármaco alcanza los niveles plasmáticos más altos. La mayoría de los fármacos, fármaco lo que permitiría a la madre reducir la exposición del lactante al mismo; sin, esto frecuentemente es poco práctico de hacerse.

### **FLUOXETINA (PROZAC)**

#### **Embarazo**

efectivo para el tratamiento de la depresión posparto.

#### **Fetal**

Cruza la placenta y no se considera un teratógeno.

#### **Lactancia**

Las concentraciones picos en el suero y en la leche materna predicen las concentraciones séricas en el lactante.

### **SERTRALINA (ALTRULINE)**

#### **Embarazo**

Existe ausencia de reportes adecuados o estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Hay una experiencia creciente de su uso en el tratamiento de la depresión posparto.

#### **Fetal**

Se ha asociado con onfalocele y defectos septales auriculo-ventriculares.

#### **Lactancia**

Se elimina a través de la leche materna. El neonato debe ser monitorizado por posibles efectos adversos. Se debe utilizar las dosis efectiva más baja para logra el efecto terapéutico deseado y se debe evitar el amamantamiento cuando el fármaco alcanza concentraciones séricas mas altas.

### **PAROXETINA (PROZAC)**

#### **Embarazo**

Recientes investigaciones sugieren que la exposición a la paroxetina durante el primer trimestre de la gestación se asocia con riesgo aumentado de malformaciones congénitas, aunque el número de sujetos en estos estudios fue pequeño. La FDA modificó la categoría de este fármaco del C a la D. este fármaco debe evitarse durante la gestación y en mujeres que planean un embarazo.

#### **Fetal**

Se ha reportado un aumento del riesgo de 1.5 a 2 veces mayor de malformaciones cardíacas congénitas (defectos septales auriculares y ventriculares) después de la exposición a la paroxetina en el primer trimestre. Se ha asociado además con defectos del flujo de salida ventricular derecha y con anencefalia, craneosinostosis y onfalocele.

#### **Lactancia**

Datos limitados sugieren que la paroxetina no es detectable en neonatos que son alimentados exclusivamente al seno materno.

**ANTICONVULSIVANTES (CATEGORIA COMPLETA QUE INCLUYE ACIDO VAL-**

## **PROICO, FENITOINA, CARBAMAZEPINA Y LAMOTRIGINA)**

### **Embarazo**

Se recomienda cambiar a la anticoncepción oral que contenga 30-35 microgramos si se están tomando anti-convulsivantes y se desea evitar el embarazo, ya que afecta negativamente el efecto de los anticonceptivos orales, especialmente la carbamazepina y la fenitoína, pero con una posible excepción para el ácido valproico. Las pacientes que están planeando un embarazo deben recibir asesoramiento sobre los riesgos y la importancia de la suplementación periconcepcional con ácido fólico (4 mg diarios). El objetivo es evitar las convulsiones tónico-clónicas generalizadas con el menor riesgo para el feto. La monoterapia (aun a dosis altas) es preferible a los regímenes de multifármacos.

### **Fetal**

Los resultados indican que el riesgo de anomalías congénitas en niños expuestos in útero se reduce pero no se evita con la administración de ácido fólico de la 5ta a la 12va semana después del último periodo menstrual.

### **Lactancia**

Los lactantes deben ser monitoreados por la posible presencia de efectos adversos y el fármaco debe ser administrado en la dosis efectiva más baja posible. El amamantamiento debe ser evitado durante los picos séricos más altos del fármaco.

## **ÁCIDO VALPROICO (ATEMPERATOR, EPIVAL, DEPAKENE)**

### **Embarazo**

Indicado para crisis convulsivas de ausencia, parciales, focales y tónico-clónico generalizadas, prevención de cefalea migrañosa y tratamiento de la manía aguda asociada con trastorno bipolar. Debido a que muchas mujeres, tanto antes como durante la concepción han tomado este fármaco, existe suficientes datos disponibles con respecto a su seguridad.

### **Fetal**

Es un teratógeno humano conocido, atraviesa rápidamente la placenta alcanzando concentraciones fetales casi el doble de la concentración sérica materna. El riesgo para el feto es dosis dependiente y potencializado por un nivel sérico bajo de folatos.

El síndrome de valproato incluye un patrón distintivo de malformaciones estructurales cráneo-faciales, de extremidades, defectos cardíacos y un conglomer-

ado de anomalías mayores y menores así como disfunción del sistema nervioso central (SNC). Las alteraciones pueden ser diagnosticadas in útero a través de mediciones de la translucencia del pliegue nucal. Después del parto, 10 % de los nacidos morirá durante la infancia y un 25% tendrá retardo mental.

### **Lactancia**

El ácido valproico se excreta por la leche materna. Las concentraciones séricas neonatales alcanzadas son menores del 10% de los niveles maternos.

## **CARBAMAZEPINA (TEGRETOL, EPI-TAL, ATRETOL)**

### **Embarazo**

Utilizado durante el embarazo para tratar la epilepsia y desordenes bipolares.

### **Fetal**

Es un teratógeno bien conocido, cruza la placenta humana. El síndrome de la carbamazepina incluye dismorfismo facial, retardo en el desarrollo, espina bífida e hipoplasia de falanges distal y uñas.

### **Lactancia**

Se excreta por la leche, datos limitados sugieren que el amamantamiento cuando se toma este fármaco es generalmente seguro. Raramente se ha reportado hepatitis colestasica neonatal.

## **FENITOINA (EPAMIN, FENITOIN)**

### **Embarazo**

La fenitoína alcanza niveles séricos estables durante el embarazo. Los niveles séricos bajos generalmente se deben a incumplimiento por parte de la paciente o a hipermetabolismo. Los altos niveles pueden ser debidos a enfermedad hepática, deficiencia enzimática congénita o la interferencia de otros fármacos con su metabolismo. Para reducir el riesgo de convulsiones se deben ajustar las dosis basados en los síntomas más que en las concentraciones séricas del fármaco. Este fármaco puede interferir con el efecto de los esteroides, coumarínicos, digitoxina, doxiciclina, estrógenos, furosemida, anticonceptivos orales, quinidina, rifampicina, teofilina y vitamina D.

### **Fetal**

Se ha asociado específicamente con defectos cardíacos congénitos y paladar hendido. Se recomienda la monoterapia y utilizar la dosis más baja efectiva en dosis dividida para evitar los picos y poder minimizar sus riesgos.

**Lactancia**

Se excreta en bajas cantidades por la leche materna. Es considerada segura durante el amamantamiento.

**LAMOTRIGINA (LAMICTAL, PROTALGINE)****Embarazo**

No existen estudios adecuados bien controlados sobre sus efectos durante el embarazo. Se utiliza para el tratamiento de crisis convulsivas y desorden bipolar. Se pueden presentar convulsiones sino se monitorean adecuadamente los niveles séricos.

**Fetal**

Cruza la placenta humana. No se ha documentado que la exposición fetal incremente el riesgo de anomalías congénitas mayores.

**Lactancia**

Su excreción a través de la leche materna es baja y se considera segura su administración durante la lactancia.

**ANSIOLITICOS (BENZODIAZEPINAS: DIAZEPAM)****Embarazo**

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre su utilización durante el embarazo. Es un fármaco que generalmente se prescribe para el tratamiento de la ansiedad incluyendo una gran variedad de alteraciones psiquiátricas como desordenes de pánico, ansiedad generalizada, estrés post-traumático, ansiedad social y fobias. Colectivamente los desordenes de ansiedad comprenden la condición psiquiátrica más común con una prevalencia reportada del 18 % en Estados Unidos.

Es de beneficio en el tratamiento de la hiperémesis gravídica en conjunto con la administración de líquidos intravenoso y vitaminas. Útil como ansiolítico para mujeres que se someten a tratamientos de terapia fetal ya que ocasiona disminución de los movimientos fetales. Se utiliza además como profilaxis y tratamiento de las convulsiones eclámpicas. Los hallazgos iniciales no han podido ser confirmados por estudios de seguimiento a largo plazo. Se debe utilizar por corto tiempo y a dosis bajas cuando este indicado.

**Fetal**

No existe evidencia de un riesgo significativo de teratogenicidad con estos medicamentos. Cruzan rápidamente la placenta. Los resultados globales de su uti-

lización no revelan efectos adversos sobre el desarrollo neurológico. Algunos estudios muestran un aumento en el riesgo de defectos orales cuando ocurre exposición durante el primer trimestre.

Puede ocurrir depresión prolongada del SNC con síntomas que incluyen sedación leve, hipotonía, succión débil, períodos de apnea, cianosis y respuesta metabólica al estrés alterada, síndrome del niño flácido y supresión neonatal acentuada que puede persistir por horas a meses después del nacimiento.

**Lactancia**

Se excretan por la leche materna, la exposición neonatal máxima se estima en aproximadamente un 3% de la dosis materna. Se debe poner atención especial en el, neonato prematuro o si la dosis materna utilizada es particularmente alta.

**AGENTES ALQUILANTES: CICLOFOSFAMIDA****Embarazo**

Forman parte integral de los esquemas de tratamiento multidrogas utilizados para el cáncer de ovario, mama y sistema linfático. El desarrollo de esterilidad secundaria y tumores malignos son las complicaciones más frecuentes de su administración. Reporte de casos sugieren que esta droga puede ser utilizada con buenos resultados durante el embarazo.

**Fetal**

La ciclofosfamida atraviesa la placenta humana. Se ha reportado el desarrollo de supresión hematológica neonatal y de neoplasias secundarias a su exposición. La exposición in útero se ha relacionado con alteraciones del crecimiento, arcada palatina alta, microcefalia, puente nasal plano, sindactilia e hipoplasia de dedos.

**Lactancia**

No es compatible con la lactancia, entra a la leche materna en concentraciones muy altas, causando comúnmente neutropenia neonatal.

**HORMONAS: CATEGORIA COMPLETA DE ANDROGENOS (METILTESTOSTERONA, ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA, DANAZOL)****Embarazo**

Existen datos insuficientes para cuantificar el riesgo en humanos, sin embargo, algunos reportes revelan que las progestinas sintéticas causan virilización leve de los genitales externos femeninos.

**Fetal**

La exposición en el primer trimestre es indicación de un ultrasonograma estructural entre las 18 a 22 semanas de gestación.

**Lactancia**

Pueden suprimir la producción de leche materna, sin efectos sobre el neonato.

**METILTESTOSTERONA****Embarazo**

Recomendado para el manejo de la endometriosis y el tratamiento paliativo del cáncer de mama inoperable.

**Fetal**

Se desconoce si cruza la placenta humana. En estudios animales, su exposición in útero ha ocasionado pseudohermafroditismo en fetos femeninos y en fetos masculinos y riesgo aumentado de hipospadias.

**Lactancia**

Se excreta por la leche materna en pequeñas cantidades.

**ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA (PROVERA, DEPO-PROVERA, CICRYN, METRIGEN)****Embarazo**

Algunos recomiendan la combinación con estrógenos para incrementar la libido. Se ha administrado para prevenir el aborto espontáneo del primer trimestre. No existen estudios bien conducidos para apoyar esta indicación. No se ha demostrado que incrementa la tasa de embarazos ectópicos después del tratamiento.

**Fetal**

No existe evidencia de un riesgo de teratogenicidad significativa. La exposición in útero de fetos masculinos a los agentes progestacionales aparentemente incrementa al doble el riesgo de hipospadias.

**Lactancia**

No suprime la lactancia ni afecta adversamente al neonato. Es típicamente administrada para anticoncepción tres días después del parto ya que la supresión de progesterona puede ser un estímulo para el inicio de la lactogénesis.

**DANAZOL (LADOGAL)****Embarazo**

Se considera un fármaco efectivo para el tratamiento de la endometriosis. No es un anticon-

ceptivo efectivo y debe ser discontinuado inmediatamente si la paciente se embaraza. No tiene ninguna indicación durante el embarazo.

**Fetal**

Se desconoce si cruza la placenta humana, está clasificado como fármaco categoría X durante el embarazo. No siempre es necesario terminar el embarazo de un feto expuesto. Puede tener efectos androgénicos en fetos femeninos incluyendo atresia vaginal. Hipertrofia clitoridea, fusión de labios y genitales ambiguos.

**Lactancia**

Se desconoce si se excreta por la leche. Contraindicado durante la lactancia.

**ANTIMETABOLITOS: METOTREXATE****Embarazo**

Se recomienda comúnmente para el manejo del embarazo ectópico, enfermedades neoplásicas, alteraciones autoinmunes y ciertas condiciones inflamatorias (Enfermedad de Chron, artritis reumatoide). Se considera un efectivo para la terminación del embarazo cuando se combina con misoprostol. La pacientes con artritis reumatoide comúnmente experimentan un recaída de la enfermedad a los tres meses después del parto y requieren de un tratamiento farmacológico es requerido.

**Fetal**

La exposición durante el primer trimestre resulta en un aumento del riesgo de malformaciones fetales que incluyen anomalías craneofaciales, esqueléticas, cardio-pulmonares y gastrointestinales así como retardo en el desarrollo. La mayoría de los fetos expuestos a bajas dosis no se ven afectados.

Aún cuando dosis única son utilizadas para la terminación médica del embarazo, estas se asocian con múltiples anomalías congénitas.

La exposición en las fases finales del embarazo se ha considerado segura.

**Lactancia**

Se desconoce si se excreta por la leche materna. Está contraindicado en madres que están lactando.

**DROGAS ANTITIROIDEAS: PROPILTIRACILO****Embarazo**

Utilizado como fármaco de primera línea en la enfermedad de Graves durante el embarazo debido a que presentan menor riesgo que el metimazole.

**Fetal**

Cruza la placenta humana, se asocia con hipotiroidismo fetal y raramente con aplasia cutis. Algunas veces se recomienda la cordocentesis para evaluar la función fetal en fetos expuestos a propiltiuracilo in útero.

#### **Lactancia**

No cruza fácilmente las membranas, las concentraciones en la leche materna son muy bajas.

#### **METIMAZOLE**

##### **Embarazo**

Fármaco de segunda línea para el tratamiento de la enfermedad de Graves durante el embarazo.

##### **Fetal**

Cruza la placenta y puede inducir bocio fetal y cretinismo a una dosis dependiente. Se asocia además con ciertas anomalías como aplasia cutis, atresia esofágica y atresia de coanas. Estudios de seguimiento a largo plazo de niños expuestos no han revelado efectos deletéreos sobre la función tiroidea ni en el desarrollo físico e intelectual con dosis por arriba de 20 mg diarios.

#### **Lactancia**

Excretado en la leche materna.

#### **DERIVADOS DE LA COUMARINA (WARFARINA)**

##### **Embarazo**

Los derivados de la coumarina están contraindicados durante el embarazo. Pueden ocasionar sangrados durante el embarazo en un 18% de ellos y por ello se debe poner especial atención cuando se usan durante el embarazo. A pesar de los esfuerzos preventivos la enfermedad trombo-embólica sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna. A dosis mayores de 5 mg por día se asocia con un mayor riesgo de efectos adversos. En mujeres con válvulas mecánicas cardíacas se recomienda un Índice Normalizado de Referencia (INR) de 2.3 a 3.0 ya sea para profilaxis o tratamiento del trombo-embolismo venoso: Se cree que este nivel de INR minimiza el riesgo de hemorragia, el cual frecuentemente se asocia con dosis más altas.

Un abordaje seguro es que las mujeres que reciben anticoagulación a dosis terapéutica con coumarínicos antes del embarazo por condición hereditaria o adquirida deben ser transicionados a dosis terapéuticas de heparina no fraccionada o a heparina de bajo peso molecular antes o dentro de las seis semanas de

gestación. En estudios previos se ha demostrado que la morbilidad es más alta en mujeres con válvulas bioprotésicas.

Los derivados de la coumarina fueron seguros y no llevaron a embriopatía. En casos terapéuticos cuando no se logra una profilaxis efectiva con heparina, puede ser más seguro continuar con warfarina durante el resto del embarazo aunque muchas ocasiones los médicos recomiendan reemplazarla con heparina de bajo peso molecular entre las 6 y las 12 semanas.

Si la madre requiere anticoagulación con warfarina esta debería ser substituida con heparina a las 36 semanas para disminuir el riesgo de la anestesia epidural/espinal (riesgo de hematoma subdural) y reiniciar la warfarina en el puerperio.

##### **Fetal**

La warfarina es un teratógeno reconocido. La exposición a warfarina entre las 6 y las 10 semanas de gestación se asocia con embriopatía (posiblemente secundaria a deficiencia de vitamina K) y la exposición subsecuente con una fetopatía (posiblemente secundaria a micro-hemorragias).

El síndrome de warfarina fetal incluye la presencia de hipoplasia nasal, microftalmia, hipoplasia de las extremidades, Restricción del crecimiento intrauterino, enfermedad cardíaca, escoliosis y retardo mental.

En una gran serie de mujeres tratadas por una válvula protésica durante el embarazo, la incidencia del síndrome de warfarina fetal fue del 5.6%, la tasa de pérdida del embarazo fue del 32% y la tasa de muerte fetal fue del 10% en embarazos cuya duración fue de al menos 20 semanas.

La agenesia del cuerpo calloso, la malformación de Dandy-Walker (involucra hipoplasia del cerebelo y dilatación quística del cuarto ventrículo con ensanchamiento de la fosa posterior) y la atrofia del nervio óptico son las malformaciones más comunes del SNC.

Los seguimientos a largo plazo reportaron que los niños en edad escolar expuestos a warfarina in útero tienen una incidencia incrementada de disfunción neurológica leve y un coeficiente intelectual de 80 (IQ 80)

##### **Lactancia**

Compatible con la lactancia ya que no se excreta por la leche.

#### **LITIO**

##### **Embarazo**

Utilizado en el tratamiento de alteraciones

psiquiátricas como la manía y la depresión bipolar, y para reducir el riesgo de comportamiento suicida. No se utiliza para el control de la manía aguda. Si una mujer se embaraza y está tomando litio la decisión de suspenderlo se debe basar contra los riesgos de la exacerbación de la enfermedad. El embarazo y el puerperio son períodos de alto riesgo para recurrencia del trastorno bipolar de tal manera que la discontinuación súbita puede ser asociada con una alta tasa de recaídas de la enfermedad. Las recomendaciones del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (2008) es que las mujeres que presenta episodios leves y esporádicos se les debe suspender el tratamiento gradualmente antes de la gestación; en mujeres que presentan episodios más severos pero que están en riesgo moderado de recaída el tratamiento debe ser suspendido antes de la concepción pero restituido después de la organogénesis; en pacientes que tiene enfermedad especialmente severa y episodios frecuentes de la enfermedad deben continuar el tratamiento a través de la gestación y aconsejar a la paciente con respecto a los riesgos.

Especial atención se le debe poner a su utilización antes del parto: Muchos recomiendan que sea suspendida gradualmente un mes previo al parto manteniendo niveles séricos entre 0.5 y 1.2 mEq/Ly monitorizar los niveles semanalmente después de las 35 semanas de gestación y discontinuar o disminuir el tratamiento 2 a 3 días antes del parto.

### **Fetal**

Cruza la placenta y puede ser un teratógeno débil (pequeño aumento en el riesgo de anomalías cardíacas congénitas). Se ha asociado con arritmias cardíacas fetales y neonatales, hipoglicemia, diabetes insípida nefrogénica, polihidramnios y cambios en la función tiroidea, parto prematuro, productos pequeños para la edad gestacional, síndrome del niño flácido. Se ha reportado un aumento en la frecuencia de la anomalía de Ebstein aunque no ha sido confirmado por otros estudios prospectivos, multicéntricos. El riesgo de anomalías cardíacas es de 1.2 a 7.7 y el riesgo de malformaciones congénitas en general es de 1.5 a 3.0 se recomienda la ecocardiografía fetal en mujeres expuestas durante el primer trimestre.

### **Lactancia**

Se excreta por la leche y se pueden encontrar niveles detectables en el lactante. Es controversial si una

madre que esta lactando deba suspender o continuar con el tratamiento.

La tasa de excreción neonatal es más lenta que en el adulto, por lo que los niveles séricos en el neonato deben ser más altos de lo esperado por lo que si la madre continúa bajo tratamiento con litio se deben monitorizar los niveles y buscar intencionalmente efectos adversos en el lactante.

## **MISOPROSTOL**

### **Embarazo**

No Se encuentra aprobado por la FDA para ninguna indicación en pacientes embarazadas. Su indicación es para la prevención y tratamiento de la enfermedad ulcerativa secundaria a la ingesta de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES). Se Ha utilizado en obstetricia para la inducción de la madurez cervical en pacientes que vayan a ser sometidos a inducción del trabajo de parto por una indicación obstétrica; para el manejo de la atonía uterina en el puerperio y para la terminación médica del embarazo en conjunto con mifepristona y/o metotrexate. En el año 2000 el fabricante emitió una alerta sobre el uso del misoprostol en obstetricia diciendo que no había datos sobre la seguridad del mismo durante el embarazo. En el 2002 el ACOG emitió una opinión sobre el aumento en el riesgo de ruptura uterina cuando se utilizaba misoprostol en pacientes con cesárea previa para inducción de maduración cervical. Otra vez en 2003 el ACOG emite ciertas recomendaciones sobre el uso de misoprostol en pacientes embarazadas entre ellas que solo se deben utilizar 25 mcg como dosis de inducción de maduración cervical, aunque dosis más altas pueden utilizarse en ciertas ocasiones cada 6 horas. Los riesgos del uso de misoprostol en embarazadas son hiperestimulación uterina y presencia de meconio en líquido amniótico. No debe ser administrada en un esquema diferente de 3 a 6 horas. No se debe de administrar oxitocina hasta que hayan transcurrido 4 horas después de la ultima dosis. Cuando se utilice para inducción del parto se debe monitorizar estrechamente la actividad uterina y la frecuencia cardíaca fetal (FCF). Está contraindicado en pacientes con cicatriz uterina previa después de la primera mitad del embarazo.

### **Fetal**

Su utilización durante el embarazo se asocia con deceleraciones variables de la FCF y como resultado una alta frecuencia de meconio en el líquido am-

niótico. Esto es más frecuente con misoprostol que con oxitocina pero no hay diferencias en la frecuencia de cesárea por sufrimiento fetal o acidemia en sangre del cordón umbilical entre los dos fármacos. Se han reportado defectos al nacimiento en productos que sobrevivieron a la terminación médica del embarazo durante el primer trimestre con misoprostol tales como defectos craneales, anomalías de nervios craneales (síndrome de Moebius: parálisis facial congénita), malformaciones faciales y defectos en extremidades.

### Lactancia

El misoprostol es rápidamente metabolizado en la madre a misoprostol ácido, el cual es biológicamente activo y es excretado por la leche. No existen datos publicados que reporten efectos adversos en lactantes de madres que toman misoprostol. Se debe tomar precauciones cuando se administra misoprostol durante la lactancia, aunque este se elimina rápidamente haciéndose indetectables después de 5 horas lo que disminuye la exposición del lactante.

### Referencias

1. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
2. Fisher B, Rose NC, Carey JC. Principles and practice of teratology for the obstetricians. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:106-118.
3. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation. In: Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ, editors. *Management of high-risk pregnancy: an evidence-based approach*. 5th ed. Malden (MA): Blackwell Publishing Ltd; 2007. p. 38–58.
4. Carney EW, Scialli AR, Watson RE, DeSesso JM. Mechanisms regulating toxicant disposition to the embryo during early pregnancy: an interspecies comparison. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2004;72:345–60.
5. Giroux M, Teixeira MG, Dumas JC, Desprats R, Grandjean H, Houin G. Influence of maternal blood flow on the placental transfer of three opioids—fentanyl, alfentanil, sufentanil. *Biol Neonate* 1997;72:133–41.
6. Buitendijk S. Medication in early pregnancy: prevalence of use and relationship to maternal characteristics. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165:33–40.
7. Andrade S, Gurwitz J, Davis R, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:398–407.
8. Glover DD, Rybeck BF, Tracy TS. Medication use in a rural gynecologic population: prescription, over-the-counter, and herbal medicines. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:351–357.
9. Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, et al. American academy of dermatology consensus conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:900–906.
10. Cheetham TC, Wagner RA, Chiu G, et al. A risk management program aimed at preventing fetal exposure to isotretinoin: retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:442–448.
11. Robertson J, Polifka JE, Avner M, et al. A survey of pregnant women using isotretinoin. *Birth Defects Res Clin Mol Terat*. 2005;73:881–887.
12. FDA announces strengthened risk management program to enhance safe use of isotretinoin (Accutane) for treating severe acne. Available at: [www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2005/NEW01218.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2005/NEW01218.html).
13. Thomson Healthcare Staff. *2007 Physicians' Desk Reference*. 61st ed. Florence: Thomson PDR; 2006.
14. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation. Part I. Teratology. *Obstet Gynecol* 2009;113:166-88.
15. Weiner CP. Introduction. In: Weiner CP, Buhimschi C, editors. *Drugs for pregnant and lactating women*. New York (NY): Churchill Livingstone; 2004. p. XII–XV.
16. Uhl K, Kennedy DL, Kweder SL. Risk management strategies in the Physicians' Desk Reference product labels for pregnancy category X drugs. *Drug Saf* 2002;25:885–92.

17. Wen SW, Yang T, Krewski D, Yang Q, Nimrod C, Garner P, et al. Patterns of pregnancy exposure to prescription FDA C, D and X drugs in a Canadian population. *J Perinatol* 2008; 28:324–9.
18. Koren G, Nulman I. Teratogenic drugs and chemicals in humans. In: Koren G, ed. *Maternal-Fetal Toxicology A Clinician's Guide*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1994:32–48.
19. Brent RL. The bendectin saga: an American tragedy. *Teratology*. 1983;27: 283–286.
20. Leeder JS, Spielberg SP. Teratogenicity and litigation. In: Koren G, ed. *Maternal- Fetal Toxicology A Clinician's Guide*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1994: 771–782.
21. Shepard TH. “Proof” of human teratogenicity. *Teratology*. 1994;50:97–98.
22. Carey JC, Feldkamp M, Robertson J, et al. Teratogenicity in humans. In: Martinez- Frias ML, ed. *Boletin del ECEMC: Revista de Dismofologia y Epidemiologia*. Madrid: Estudio Colaborativode MalformacionesCongenitas; 2001.
23. Shepard TH, Lemire RJ. *Catalog of teratogenic agents*. 12th ed. Baltimore (MD): John Hopkins University Press; 2007.
24. Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects—a new opportunity. *N Engl J Med* 2003;349:2556–9.
25. Carney EW, Scialli AR, Watson RE, DeSesso JM. Mechanisms regulating toxicant disposition to the embryo during early pregnancy: an interspecies comparison. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2004;72:345–60.
26. Carey JC, Bamshad MJ. Clinical genetics and dysmorphology. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, et al, eds. *Rudolph's Pediatrics*. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2003.
27. Clayton-Smith J, Donnai D. Human malformations. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, editors. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*. 3rd ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 1997. p. 383–94.
28. Beckman DA, Brent RL. Basic principles of developmental toxicology. In: Reece EA, Hobbins JC, eds. *Medicine of the Fetus and Mother*. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1999:281–288.
29. Cabrera RM, Hill DS, Etheredge AJ, Finnell RH. Investigations into the etiology of neural tube defects. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2004;72:330–44.
30. Steffensen FH, Nielsen GL, Sørensen HT, Olesen C, Olsen J. Pregnancy outcome with ACE-inhibitor use in early pregnancy. *Lancet* 1998;351:596.
31. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443–51.
32. Friedman JM, Hanson JW. Clinical teratology. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, et al, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002.
33. Brent RL, Beckman DA. Prescribed drugs, therapeutic agents, and fetal teratogenesis. In: Reece EA, Hobbins JC, eds. *Medicine of the Fetus and Mother*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999: 289–313.
34. Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr*1980;97:332–333.
35. Roberts E, Guiband P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet*. 1982;2:937.
36. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurol*. 2005;64:961–965.
37. Pennell PB. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol Clin*. 2004;22: 799–820.
38. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2005;4:781–786.

39. Greene MF. Teratogenicity of SSRIs-serious concern or much ado about little? *N Engl J Med.* 2007;356:2732–2733.
40. Kallen BA, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant malformations. *Birth Defects Res Clin Mol Terat.* 2007;79:301–308.
41. Berard A, Ramos E, Rey E, et al. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2007;80:18–27.
42. Wogelis P, Norgaard M, Gislum M, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology.* 2006;17:701–704.
43. Rose NC, Mennuti MT. Periconceptional folate supplementation and neural tube defects. *Clin Obstet Gynecol.* 1994;37: 605–620.
44. Honein MA, Paulozzi LJ, Matthews TJ. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA.* 2001;285: 2981–2986.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Use of dietary supplements containing folic acid among women of childbearing age-united states. *MMWR.* 2004;54:955–958.
46. American College of Obstetrician-Gynecologists Practice Bulletin 44. Neural tube defects. *Obstet Gynecol.* 2003;102:203–213.
47. Buhimschi CS. Endocrinology of lactation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:963–79.
48. Berlin CM, Briggs GG. Drugs and chemicals in human milk. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:149–59.
49. Lagoy CT, Joshi N, Cragan JD, Rasmussen SA. Medication use during pregnancy and lactation: an urgent call for public health action. *J Womens Health (Larchmt)* 2005;14:104–9.
50. McNamara PJ, Abbassi M. Neonatal exposure to drugs in breast milk. *Pharm Res* 2004;21:555–66.
51. Solomon GM, Weiss PM. Chemical contaminants in breast milk: time trends and regional variability. *Environ Health Perspect* 2002;110:A339–47.
52. Do´rea JG. Exposure to mercury during the first six months via human milk and vaccines: modifying risk factors. *Am J Perinatol* 2007;24:387–400.
53. Stowe ZN. The use of mood stabilizers during breastfeeding. *J Clin Psychiatry* 2007;68 suppl:22–8.
54. Yoshida K, Smith B, Kumar R. Psychotropic drugs in mothers’ milk: a comprehensive review of assay methods, pharmacokinetics and of safety of breast-feeding. *J Psychopharmacol* 1999;13:64–80.
55. Stultz EE, Stokes JL, Shaffer ML, Paul IM, Berlin CM. Extent of medication use in breastfeeding women. *Breastfeed Med* 2007;2:145–51.
56. Food and Drug Administration. Innovation or stagnation?— Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services; 2004.
57. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.
58. Buhimschi CS, Rosenberg VA, Dulay AT, Thung S, Sfakianaki AK, Bahtiyar MO, et al. Multidimensional system biology: genetic markers and proteomic biomarkers of adverse pregnancy outcome in preterm birth. *Am J Perinatol* 2008;25:175–87.