

Administración de fármacos utilizados en dermatología durante el embarazo y la lactancia (I)

Ana Pablos^{*a}, Beatriz Pérez-Suárez^{*b}, José Miguel Ferrari^a, Aurora Guerra^b, Alberto Herreros de Tejada^a y Pablo Ortiz-Romero^b
 Servicios de ^aFarmacia y ^bDermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

El tratamiento de una paciente gestante es siempre complejo debido a la limitación del arsenal terapéutico disponible, por los posibles efectos teratogénos que el fármaco pueda producir. A esta complejidad general se une, en el caso de los fármacos de administración tópica, la falta de estudios, tanto de teratogenia como del grado de absorción sistémica de estos fármacos¹. Por ello, es útil disponer de la información que se posee sobre la teratogenia de los fármacos más usualmente utilizados en dermatología.

Hemos realizado una selección de los fármacos que se utilizan con más frecuencia en el tratamiento de las enfermedades dermatológicas, clasificándolos por su actividad farmacológica. Se realizó una búsqueda de los estudios de teratogenia recogidos de todos ellos, evaluados en diferentes bases de datos, tanto informáticas: TERIS², REPROTOX³ y SHEPARD'S⁴ (integradas en la base de datos de medicamentos MICROMEDEX) como en soporte papel^{1,4,7}. Entre estas últimas destaca el ya clásico libro *Drugs in pregnancy and lactation*⁸. En el caso de no hallar información en ninguna de estas bases de datos se recurrió al *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*⁹.

Toda la información se recopiló en tablas que contienen cuatro apartados:

1. Clasificación de teratogenia de la Food and Drugs Administration (FDA)^{4,6} (tabla 1). En algunos casos, esta casilla se encuentra vacía por falta de asignación de este fármaco a una categoría de la FDA.

2. Estudios realizados en seres humanos (ensayos clínicos, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, etc.), diferenciando, cuando estaba indicado, la etapa de gestación en la que se llevó a cabo el estudio, el número de sujetos estudiados, la vía de administración, los casos descritos de teratogenia y el perfil teratogénico.

3. Estudios realizados en animales, describiendo si la dosis utilizada fue mayor, menor o equivalente a la dosis humana, la vía de administración y el perfil de teratogenia hallado.

4. Información adicional: grado de absorción de los preparados tópicos, paso del fármaco a través de la

placenta, características de los datos obtenidos (cantidad y calidad), etc.

La información sobre el grado de teratogenia de los fármacos es difícil de interpretar, en muchas ocasiones, debido principalmente al bajo número de sujetos estudiados, lo cual hace difícil poder establecer una relación causa-efecto de los casos observados. A ello hay que añadir que la información sobre teratogenia se centra en la administración sistémica de los fármacos, mientras que se han realizado muy pocos estudios y/o seguimientos de los posibles efectos teratogénos derivados de la aplicación tópica, incluso en aquellos fármacos en los que se ha demostrado un grado de absorción sistémica considerable. Por lo tanto, aún resulta más complicado encontrar información sobre aquellos fármacos cuyo uso es principalmente tópico, incluso en los datos aportados por el laboratorio farmacéutico fabricante. Todo ello se refleja en los medicamentos estudiados. Así, se han encontrado muy pocos estudios sobre la teratogenia en el uso tópico de los fármacos, ya sea en seres humanos o en animales, y en aquellos de administración exclusivamente tópica, la clasificación en la categoría «C» de la FDA obedece, en la mayoría de los casos, a la

TABLA 1. CATEGORÍAS DE LA FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION (FDA)

Código	Descripción
A	Estudios adecuados y bien controlados no han logrado demostrar riesgo para el feto en el primer trimestre de embarazo (y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores)
B	Indica una de las siguientes posibilidades: – En estudios sobre animales no ha existido manifestación teratogénica, pero esto no ha sido confirmado en seres humanos en estudios controlados – En estudios en animales se ha detectado un cierto poder teratogénico, que no ha podido ser confirmado en humanos en estudios controlados durante el primer trimestre de gestación
C	Indica una de las siguientes posibilidades: – En estudios en animales se ha detectado efecto teratogénico, pero aún no se ha ensayado en humanos – Aún no se han efectuado estudios (ni en animales ni en humanos)
D	Se han efectuado estudios que demuestran efectos teratogénos sobre el feto humano pero, en ocasiones, el beneficio obtenido con el empleo de estos medicamentos puede superar el riesgo esperado
X	Medicamentos que han demostrado, indudablemente, poseer efectos teratogénos manifiestos y cuyos riesgos superan el posible beneficio a obtener

Correspondencia:
 Pablo Ortiz. Servicio de Dermatología. Hospital 12 de Octubre.
 Avda. de Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid. España.

*AP y BPS contribuyeron por igual a este trabajo. Ambas declaran compartir el primer puesto de autor.

Aceptado el 00 de 00 de 2003.

TABLA 2. AINE

Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas se han relacionado con el cierre prematuro del ductus arteriosus si se administran a la gestante a altas dosis en las fases últimas del embarazo (se ha observado el mismo efecto en animales)

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Ácido acetilsalicílico (AAS)	C	Un estudio de cohortes con 5.000 madres en primer trimestre de embarazo: no teratogenia Un estudio de 2.146 niños expuestos a partir del segundo trimestre: no teratogenia Se detectan varias malformaciones en un estudio de casos y controles con cientos de pacientes afectados y en otro estudio de cohortes de 56.037 niños. La única asociación que se encuentra en otros estudios es la del uso de este fármaco en el primer trimestre de embarazo y gastrosquisis La administración de este fármaco en la última semana de embarazo se asocia a anomalías de la hemostasis en el recién nacido y la madre, y en el caso del prematuro de bajo peso puede incrementar el riesgo de hemorragia intracraneal	En animales se observa teratogenia en dosis similares a las usadas en enfermedad reumática en humanos. También se observa un cierre prematuro del <i>ductus arteriosus</i> , prolongación de la duración del parto, bajo peso al nacer y aumento de la mortalidad fetal en administración de altas dosis de ácido acetilsalicílico en la fase final del embarazo	Riesgo mínimo en dosis bajas y ocasionales, buena fuente de datos. No obstante, el uso de ácido acetilsalicílico en la segunda mitad del embarazo está asociado a serias hemorragias en prematuros
Diclofenaco	B/D	No hay estudios epidemiológicos	Se observa un aumento de frecuencia de fisura del paladar y alteración de subpoblación linfocitaria en dosis similares a las humanas. También se detecta, en algunos casos a altas dosis, muerte fetal y retraso del crecimiento, así como baja implantación del óvulo	Riesgo indeterminado debido a la escasez de datos que se poseen El tratamiento con este fármaco en la fase última del embarazo está relacionado con un cierre prematuro del <i>ductus arteriosus</i> (también en animales)
Ibuprofeno	B/D	Se han realizado varios estudios en primer trimestre de gestación y en etapas posteriores sin hallarse, en la mayoría de los casos, probable teratogenia En un estudio se relaciona con gastrosquisis, pero en otros no se relaciona. También se ha asociado con D-transposición de grandes vasos, defectos en el septo ventricular, varias malformaciones no cardíacas y síndrome de Down. En la administración en el segundo y tercer mes de embarazo se han detectado probabilidad de fallo renal neonatal y oligohidramnios	Se han hecho estudios en altas dosis y también en dosis similares a las humanas sin hallarse probabilidad de teratogenia	El riesgo es mínimo, aunque los datos no son muy abundantes El tratamiento maternal con este fármaco al final del embarazo se podría asociar con fallo renal neonatal, oligohidramnios, cierre prematuro del <i>ductus arteriosus</i> y probablemente en la adaptación perinatal

Continúa

TABLA 2. AINE (Continuación)

Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas se han relacionado con el cierre prematuro del ductus arteriosus si se administran a la gestante a altas dosis en las fases últimas del embarazo (se ha observado el mismo efecto en animales)

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Indometacina	B/D	En fases tempranas de embarazo no se detecta teratogenia En prematuros la displasia broncopulmonar fue más frecuente de lo esperado Varias muertes perinatales se asocian al tratamiento con este fármaco justo antes del parto En prematuros de muy bajo peso la frecuencia de hemorragia intracraneal se ve aumentada. También fueron más graves las lesiones cerebrales isquémicas cuando se administró el fármaco poco antes del parto. En estos niños se aprecia además un aumento de la frecuencia de enterocolitis necrosante así como de perforación del íleo	En animales se observa: Se eleva la frecuencia de muerte fetal y malformaciones en altas dosis. También se produce al final del embarazo distrés fetal, muerte fetal, oligohidramnios, cierre prematuro del <i>ductus arteriosus</i> Se produce una incompleta virilización de los genitales externos en dosis similares a las humanas	Riesgo de teratogenia: En malformaciones: mínimo. Datos limitados En cierre prematuro del <i>ductus</i> : pequeño a moderado. Datos buenos El tratamiento con este fármaco al final del embarazo se podría asociar con fallo renal neonatal, oligohidramnios, cierre prematuro del <i>ductus arteriosus</i> y problemas en la adaptación perinatal La enteritis necrosante se da con frecuencia elevada en niños de bajo peso nacidos de mujeres tratadas con indometacina poco antes del parto
Ketoprofeno	B/D	En un estudio sobre 112 recién nacidos se detectó un aumento de la frecuencia de polidactilia	En dos estudios en animales no se detecta teratogenia	
Ketorolaco	C/D	No hay estudios epidemiológicos Se apreció disminución de la agregación plaquetaria en el cordón umbilical tras administrar el fármaco durante el parto	No se detectan efectos teratógenos en altas dosis. El incremento de la frecuencia de mortalidad fetal se da a dosis similares a las humanas	Riesgo indeterminado debido a que los datos que se tienen son muy escasos
Naproxeno	B/D	No hay estudios epidemiológicos En 23 casos de tratamiento de enfermedad reumática no se detectan anomalías congénitas Como inhibidor de la síntesis de prostaglandinas produciría un cierre prematuro de <i>ductus</i> en administración en el tercer trimestre	Se produce un incremento dependiente de la dosis de la frecuencia de fisura del paladar y muerte fetal en dosis similares a las humanas. También produce un cierre prematuro de <i>ductus</i>	Riesgo indeterminado por la escasez de datos El uso de este fármaco justo antes del parto se podría asociar con anomalías de la adaptación cardiovascular neonatal

Continúa

TABLA 2. AINE (Continuación)

Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas se han relacionado con el cierre prematuro del ductus arteriosus si se administran a la gestante a altas dosis en las fases últimas del embarazo (se ha observado el mismo efecto en animales)

<i>Fármaco</i>	<i>Clase FDA</i>	<i>Estudios en humanos</i>	<i>Estudios en animales</i>	<i>Comentarios</i>
Paracetamol	B	Varios estudios en el primer trimestre de embarazo y posteriormente no detectan teratogenia Se detectó una asociación marginal de uso de este fármaco durante el primer trimestre de embarazo y gastrosquisis, no ratificada en un estudio posterior Sí se observa relación entre sobredosis del fármaco y anomalías congénitas en un estudio	Se realizan varios estudios a altas dosis y sólo en uno de ellos se detecta mayor frecuencia de muerte fetal y anomalías oculares	Bajo riesgo de teratogenia
Piroxicam	B/D	No hay estudios epidemiológicos Se ha descrito un caso de fallo renal neonatal	En altas dosis se detecta retraso del crecimiento fetal En administración en fase final del embarazo produce retraso del parto Cierre del <i>ductus</i> en altas dosis	Riesgo indeterminado por la escasez de datos
Sulindac	B/D	En dos estudios no publicados se habla de detección de defectos en el nacimiento y de malformaciones oculares Como inhibidor de la síntesis de prostaglandinas produce un cierre prematuro de <i>ductus</i> en administración en el tercer trimestre	En dosis similares a las humanas se detecta un aumento de fisura del paladar y otras malformaciones, bajo peso fetal, así como un cierre prematuro de <i>ductus</i> en administración en el tercer trimestre	Riesgo indeterminado por la escasez de datos El tratamiento maternal con este fármaco al final del embarazo se podría asociar cierre prematuro del <i>ductus arteriosus</i>

TABLA 3. ANESTÉSICOS LOCALES

<i>Fármaco</i>	<i>Clase FDA</i>	<i>Estudios en humanos</i>	<i>Estudios en animales</i>	<i>Comentarios</i>
Bupivacaína	C	No hay estudios epidemiológicos Se observa bradicardia transitoria y aumento de la variabilidad del ratio cardíaco fetal en la administración de anestesia epidural. En algunos casos se observa alteración de la conducta	Estudios no publicados a altas dosis (5-9 veces la humana) hablan de aumento de frecuencia de muerte fetal y disminución de la supervivencia neonatal. También se han observado alteraciones de la conducta en monos a cuyas madres se les administró anestesia epidural con bupivacaína	Los datos de que se dispone son tan limitados que no se puede determinar el riesgo teratógeno del fármaco

Continúa

TABLA 3. ANESTÉSICOS LOCALES (Continuación)

<i>Fármaco</i>	<i>Clase FDA</i>	<i>Estudios en humanos</i>	<i>Estudios en animales</i>	<i>Comentarios</i>
Lidocaína	C	Dos estudios en uso tópico (1.200 pacientes); no teratogenia Se detectan alteraciones de la adaptación cardiopulmonar perinatal después de administrar anestesia local o regional a la madre. Si la administración se produce durante el parto se han observado alteraciones de respuesta auditiva	En estudios en uso IV del fármaco se observa aumento de la frecuencia de anomalías en el sistema nervioso central (SNC) en dosis > 50-70 % de las humanas También se ha visto que exposiciones fetales a altas concentraciones del fármaco pueden alterar el flujo de sangre uterino y ocasionar convulsiones fetales	En administración tópica el riesgo es mínimo Atraviesa la placenta

TABLA 4. ANTIACNEICOS TÓPICOS

<i>Fármaco</i>	<i>Clase FDA</i>	<i>Estudios en humanos</i>	<i>Estudios en animales</i>	<i>Comentarios</i>
Ácido azelaico	B	No hay estudios	En estudios a altas dosis no se detecta teratogenia, se produce embriotoxicidad a dosis que también resultan tóxicas para la madre (no especifican vía de administración)	Menos de un 4% de la dosis administrada por vía tópica se absorbe sistémicamente
Peróxido benzoílo C		No hay datos	En animales causa atrofia testicular y defectos de nacimiento	

TABLA 5. ANTIBACTERIANOS

<i>Fármaco</i>	<i>Clase FDA</i>	<i>Estudios en humanos</i>	<i>Estudios en animales</i>	<i>Comentarios</i>
Amikacina	C/D	No hay estudios epidemiológicos Atraviesa la placenta alcanzando una concentración plasmática fetal de 1/6-1/2 de la madre	Se han dado casos de incremento de la muerte fetal, edema fetal generalizado, hemorragias sc, anomalías en el esqueleto y bajo peso	Datos muy limitados
Azitromicina	B	Dos artículos sobre el uso de este fármaco en 31 embarazadas, sin problemas de teratogenia Tampoco se han observado anomalías en 10 mujeres tratadas durante el primer trimestre ni en 2 pacientes tratadas en el segundo trimestre	Escasos estudios en animales	Datos muy limitados

Continúa

TABLA 5. ANTIBACTERIANOS (Continuación)

<i>Fármaco</i>	<i>Clase FDA</i>	<i>Estudios en humanos</i>	<i>Estudios en animales</i>	<i>Comentarios</i>
Cefalosporinas	B	La mayoría de las cefalosporinas se consideran seguras durante el embarazo En un estudio en el que se recogieron datos de 229.101 embarazos llegados a término, se apreció una posible asociación entre malformaciones congénitas y algunas cefalosporinas (cefaclor, cefalexina y cefadrina)	En la mayoría de estudios en animales realizados con cefalosporinas, tanto a altas dosis como a dosis similares a las humanas, no se aprecia teratogenia	Datos limitados. Riesgo indeterminado
Claritromicina	C	La frecuencia de anomalías congénitas no fue mayor de lo esperado en 105 niños expuestos al fármaco durante el primer trimestre de gestación En un estudio de 20 neonatos, expuestos durante el segundo trimestre de gestación, no se detectan problemas de teratogenia	No se ha publicado ningún estudio Existen varios no publicados, a dosis que consiguen concentraciones plasmáticas > 2-3 veces la humana, en los que se aprecia: retraso del crecimiento fetal, embrioletalidad y toxicidad maternal. En otros estudios también se aprecia: defectos CV y fisura del paladar En otros estudios a altas dosis no se aprecia teratogenia	Datos limitados, se sospecha teratogenia
Clindamicina	B	No hay estudios epidemiológicos En un estudio de neonatos de bajo peso no se hallaron signos de teratogenicidad, por el contrario, se han publicado efectos beneficiosos de tratamiento de vaginosis bacteriana durante el segundo y tercer trimestre de embarazo	Estudios en animales no han mostrado teratogenicidad	Datos limitados El riesgo en uso tópico sería mínimo
Cloranfenicol	C	No se han hallado problemas en 400 casos estudiados El tratamiento en últimas fases del embarazo se asocia a colapso vascular en el recién nacido, «síndrome del recién nacido gris»	Datos contradictorios en estudios en animales	Datos limitados, se sospecha teratogenia
Eritromicina	B	Múltiples estudios en diferentes fases de gestación en los que no se detecta riesgo La frecuencia de muerte fetal o del neonato, distrés respiratorio, hemorragia intraventricular grave, enterocolitis necrosante grave, y/o sepsis neonatal detectada en un estudio aleatorizado fue menor en los nacidos de madres con rotura prematura de membranas que fueron tratadas con este fármaco y otros antibióticos durante el segundo y tercer trimestre que en los nacidos de madres no tratadas	En estudios con altas dosis no se detecta teratogenia	Con los datos que se poseen se podría afirmar que el riesgo sería mínimo

Continúa

TABLA 5. ANTIBACTERIANOS (Continuación)

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Estreptomicina	D	Debido a que es ototóxico se esperaría este efecto en los recién nacidos; de hecho se ha detectado un caso	No hay estudios	Atraviesa la placenta
Gentamicina	C	Estudio en 57 niños nacidos de madres que recibieron el fármaco en el primer-segundo trimestre: no teratogenia Un caso de displasia quística renal en un niño cuya madre recibió gentamicina IV durante 10 días en la séptima semana de gestación	En dosis mayores a la dosis humana (DH): aumento de muerte fetal (1-12 × DH), nefrotoxicidad (9-25 × DH), ototoxicidad (12,5-37,5 × DH + dieta deficiente en magnesio)	Datos limitados Al ser un aminoglucósido podría estar asociado a un mayor riesgo de oto/nefrotoxicidad, pero no se ha demostrado en seres humanos
Neomicina	C	Un estudio de 30 exposiciones en el primer trimestre: no teratogenia	Dos estudios en animales (vía oral) no detectaron teratogenia Un estudio en ratas (vía IM) en dosis similar a la oral en humanos produjo pérdida auditiva	Muy pocos datos
Penicilinas	B	No hay datos en la terapia de larga duración de la endocarditis bacteriana En estudios realizados sobre más de 11.000 gestantes (primer trimestre) no se ha detectado teratogenia	No se detecta teratogenia en estudios en animales	Buena cantidad y calidad de datos
Quinolonas	C	Diferentes estudios en más de 150 mujeres expuestas a cipro/norfloxacino no detectan problemas de teratogenia No obstante, debido a casos de artralgias y tendinitis producidos por la administración de estos fármacos a adolescentes y adultos jóvenes, su uso no está recomendado en mujeres embarazadas y menores de 18 años	En estudios en animales sólo se ha producido embrioletalidad si se administra a altas dosis	
Tetraciclinas	D	No teratogenia en 3 estudios (2.000 pacientes) En un estudio de casos y controles se halló una asociación de su uso con la transposición de grandes arterias en los neonatos Su uso en el segundo y tercer trimestre de embarazo ocasiona tinción dentaria La exposición durante el primer trimestre se asoció a cataratas congénitas en 4 niños La administración IV a mujeres embarazadas puede ocasionarles una necrosis hepática	Varios estudios a dosis iguales o superiores a las humanas no mostraron teratogenia En otros casos se detectan tinciones del esqueleto, córnea, fisura del paladar y defectos de extremidades	Un artículo sugiere que se concentra en semen interfiriendo en la capacitación y fertilidad

TABLA 6. ANTIFÚNGICOS

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Anfotericina B	B	No hay estudios epidemiológicos El Proyecto Perinatal de Colaboración monitorizó a 50.282 niños cuyas madres fueron tratadas con el fármaco sin consecuencias (9 en el primer trimestre) Un caso de anomalía esquelética y craneofacial en un neonato expuesto entre la 9-22 semanas de gestación pero cuya madre fue tratada anteriormente con fluconazol	Estudios con altas dosis (2,5-10 las humanas): no teratogenia Un estudio en ratas a dosis similares a las humanas: baja talla fetal	Baja absorción tópica, el riesgo sería mínimo Datos limitados Atraviesa la placenta, ¿posible retención?
Bifonazol		No hay estudios epidemiológicos	En dos estudios con altas dosis no se detecta teratogenia pero en un tercer estudio se produjo la pérdida de casi todos los embriones	Es pobremente absorbido a través de la piel No se conoce el riesgo porque no hay datos disponibles
Ciclopirox	B	No hay estudios epidemiológicos	Un estudio en ratas sobre absorción a través de placenta: pobre absorción Un estudio (vía SC) en animales a dosis de 10 mg/kg/día: no teratogenia	Tópico. Pobre absorción (1,3%) Datos limitados
Clotrimazol	B	Diversos estudios de casos y controles (25.000 pacientes): no se observó mayor frecuencia de patologías en el grupo de este fármaco En un estudio húngaro (32.804 pacientes) se observó que la media de edad gestacional y de peso al nacer era mayor en el grupo de pacientes tratadas con este fármaco respecto a las no tratadas (postularon que la proporción de nacidos pretérmino era menor debido a la protección sobre la candidiasis vaginal)	Un estudio en altas dosis no pudo concluir que la frecuencia de malformaciones fuera significativamente elevada, pero sí que fue mayor de lo esperada en: muerte fetal, variaciones esqueléticas y viscerales y retraso del crecimiento Otros estudios en altas dosis concluyen que no se dieron efectos teratógenos	Tópico y preparaciones vaginales: pobre absorción
Econazol	C	No se observaron anomalías congénitas en 107 niños nacidos de mujeres tratadas con supositorios vaginales de econazol 150 mg durante 3 días, en 1 o 2 tratamientos. Aproximadamente un 50% de las mujeres fueron tratadas en el último mes de embarazo. Nacieron mediante cesárea 10 niños y tres nacieron muertos. En 94 de los niños se evaluó la existencia de candidiasis, sólo uno de ellos, cuya madre era positiva para <i>Candida</i> en el momento del parto, desarrolló candidiasis oral	No hay datos	

Continúa

TABLA 6. ANTIFÚNGICOS (Continuación)

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Fluconazol	C	Varios estudios en los que no se ha detectado teratogenia del fármaco 45 niños descritos con un patrón de malformación inusual: bradicefalia, rostro anormal, malformación de extremidades, etc., cuyas madres fueron tratadas con altas dosis de fluconazol durante gran parte del primer trimestre de embarazo	Varios estudios en animales a altas dosis mostraron un efecto teratógeno del fármaco	
Griseofulvina	C	No hay estudios epidemiológicos Se han publicado 2 casos de gestantes tratados sin problemas, así como el de 2 niños con defectos de nacimiento y 3 abortos tras exposición al fármaco de las madres Se han detectado 2 casos de siameses (en una base de datos de 20.000 nacidos) en los que, en ambos casos, las madres habían tomado griseofulvina	Teratogenia en altas dosis: retraso de crecimiento, anomalías del esqueleto y del SNC	Datos limitados Podría darse una interacción de este fármaco con los anticonceptivos orales Se ha demostrado el paso a través de placenta a término
Itraconazol	C	En varios estudios no se han detectado casos de teratogenia Los 14 casos enviados a la FDA incluyen: microftalmía, estenosis pilórica, enfermedad cardíaca congénita, defectos de las extremidades	En varios estudios en altas dosis se detectan malformaciones y muerte fetal, así como toxicidad maternal	Datos limitados
Ketoconazol	C	No hay estudios epidemiológicos FDA (uso en primer trimestre): comunicados 20 nacimientos sin incidencias y 6 con defectos en miembros Un caso conocido en que se trató síndrome de Cushing durante el último trimestre de gestación sin darse teratogenia	Se detecta teratogenia en animales a altas dosis: muerte fetal, defecto del septo ventricular	La absorción tópica es muy escasa No hay datos en uso tópico y los datos sistémicos son muy escasos Ketoconazol interfiere en la hormonogénesis esteroidal por lo que el tratamiento en etapas tempranas de gestación podría afectar el desarrollo genital de fetos varones
Miconazol	C	Varios estudios en uso vaginal no detectan problemas de teratogenia	Sólo se detectan problemas con uso sistémico con altas dosis	La absorción tópica es escasa. Los datos sobre teratogenia en esta vía de administración son buenos, de lo que se deduce que es improbable que exista riesgo en uso tópico Interfiere en la hormonogénesis esteroidal, por lo que el tratamiento en etapas tempranas de gestación podría afectar el desarrollo genital de fetos varones

Continúa

TABLA 6. ANTIFÚNGICOS (Continuación)

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Nistatina	B	Varios estudios (> 500 pacientes): no teratogenia	Estudios a altas dosis: no teratogenia	Absorción tópica muy pobre Se dispone de datos suficientes
Sulfuro de selenio	C	No hay estudios epidemiológicos	No hay estudios publicados en animales	Riesgo desconocido porque no hay datos disponibles
Terbinafina	B	No hay estudios	Estudios escasos. Se detecta toxicidad embrionaria en dosis 2.000 veces mayores que las humanas	No tiene efectos antiandrogénicos En uso tópico el riesgo es mínimo

TABLA 7. ANTIHELMÍNTICOS

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Mebendazol	C	Dos estudios en humanos (5.500 mujeres): no se detectó un aumento en la frecuencia de anomalías congénitas Existen algunos estudios en los que se detectaron anomalías como atresia esofágica con ano imperforado, fisura del paladar, hipospadias, hemangiomas, pero no se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto a no expuestos	Dos estudios en animales (en ratones y ratas tratados con 2,5-8 veces la dosis humana para parasitosis intestinales) detectan una alta frecuencia de malformaciones congénitas (hidrocefalia, defectos de tubo neural, anomalías vertebrales y en extremidades)	Pobremente absorbido en el tracto gastrointestinal Escasa documentación
Tiabendazol	C	No hay estudios epidemiológicos	Un estudio en ratones: alta frecuencia de malformaciones incluyendo fisura del paladar, reducción de extremidades y defectos en la fusión vertebral Un estudio en ratas, ratones y ovejas a dosis menores de las humanas: no mayor frecuencia de malformaciones	Datos escasos

TABLA 8. ANTIHISTAMÍNICOS

Existen datos sobre una posible asociación entre la exposición a antihistamínicos en las últimas 2 semanas de gestación y un incremento del riesgo de fibroplasia retrolental y general en prematuros

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Astemizol	C	Dos estudios realizados (200 niños): no aumento de frecuencia de anomalías congénitas	Siempre a dosis > 50 humana se observa: embriotoxicidad, retraso de crecimiento fetal, fragilidad del esqueleto y alteración de la conducta	Pocos datos. Riesgo teratógeno improbable pero datos insuficientes para asegurar que no lo hay

Continúa

TABLA 8. ANTIHISTAMÍNICOS (Continuación)

Existen datos sobre una posible asociación entre la exposición a antihistamínicos en las últimas 2 semanas de gestación y un incremento del riesgo de fibroplasia retrolental y general en prematuros

<i>Fármaco</i>	<i>Clase FDA</i>	<i>Estudios en humanos</i>	<i>Estudios en animales</i>	<i>Comentarios</i>
Cetirizina	B	Dos estudios realizados (50 niños): no aumento de frecuencia de anomalías congénitas	Estudios a altas dosis: no detección de teratogenia	Datos escasos. Riesgo teratógico improbable pero datos insuficientes para asegurar que no lo hay
Dexclorfeniramina	B	Un estudio de Farmacovigilancia realizado sobre 1.080 neonatos expuestos al fármaco en el primer trimestre de gestación no detecta una mayor frecuencia de efectos teratógenos	Datos en animales no muestran efecto teratógico	
Ebastina		No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos	No hay datos	El uso de este fármaco sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras
Fexofenadina		No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos	A altas dosis detectan un descenso en la ganancia de peso y de la supervivencia neonatal	
Hidroxicina	C	Varios estudios en humanos en los que no se detecta mayor frecuencia de efectos teratógenos	Estudios a altas dosis detectan aumento de muerte fetal, malformación del esqueleto y craneofacial	Datos escasos. Riesgo teratológico improbable pero datos insuficientes para asegurar que no lo hay
Loratadina	B	En una serie prospectiva de 16 niños cuyas madres tomaron el fármaco en el primer trimestre de gestación no se detectaron anomalías congénitas	No se han publicado estudios en animales	Datos muy limitados
Mizolastina		No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos	Los estudios realizados no han registrado efectos nocivos sobre el feto, el desarrollo de la gestación o el desarrollo peri y posnatal	No hay datos
Terfenadina	C	En los estudios en humanos no se ha detectado una mayor frecuencia de anomalías congénitas Algunos estudios sugieren una asociación con la polidactilia	Estudios con altas dosis no detectaron efecto teratológico	Datos escasos. Riesgo teratológico improbable pero datos insuficientes para asegurar que no lo hay

TABLA 9. ANTIPROTOZOARIOS

<i>Fármaco</i>	<i>Clase FDA</i>	<i>Estudios en humanos</i>	<i>Estudios en animales</i>	<i>Comentarios</i>
Cloroquina	C	Existe una revisión de 37 mujeres tratadas con cloroquina para LES o artritis reumatoide en la que no se observaron malformaciones Se ha dado un caso de teratogenia en una mujer que tomó 250-500 mg/día durante 4 embarazos y tres de los niños nacieron con malformaciones (hemihipertrofia izquierda en un caso y paresis cocleovestibular en los otros 2)	Se han dado casos de teratogenia (muerte fetal y malformaciones oculares) en animales tratados con altas dosis (100 veces mayores a las humanas)	Eliminación muy lenta ($t_{1/2}$ 1-2 meses). Se acumula en el organismo durante meses Estudios en animales han demostrado que este fármaco atraviesa la placenta; en humanos no está claro Teóricamente se asocia con toxicidad auditiva, vestibular, retinal o neurológica, debido a observaciones anecdóticas y a que esta toxicidad también se da en pacientes adultos
Metronidazol	B	Se han realizado 2 metaanálisis en los que se aprecia que el uso vaginal del fármaco en el primer trimestre no tiene riesgo Múltiples estudios en diferentes fases de embarazo no detectan riesgo	En varios estudios realizados a altas dosis no se detecta teratogenia. Sin embargo, en 2 estudios realizados a dosis iguales a las humanas se detecta mayor frecuencia de anomalías fetales y de tumores de pulmón en machos	La absorción tópica es mínima La calidad y cantidad de datos que se poseen son buenas para afirmar que no tiene riesgo teratógeno (en uso vaginal). En uso sistémico se desconoce su riesgo
Paromomicina	C	No hay estudios epidemiológicos Dos casos de exposición, a la 13. ^a y a 23. ^a semanas, sin detectarse teratogenia	No hay estudios publicados	

TABLA 10. ANTISÉPTICOS

<i>Fármaco</i>	<i>Clase FDA</i>	<i>Estudios en humanos</i>	<i>Estudios en animales</i>	<i>Comentarios</i>
Ácido fusídico	C	No hay datos	No hay datos	Antiséptico tópico Riesgo indeterminado debido a que no hay datos
Bacitracina	C	No hay datos	No hay datos	Antiséptico tópico Riesgo indeterminado debido a que no hay datos
Clorhexidina	B	Sólo publicado en estudio del uso vaginal de clorhexidina en descontaminación bacteriana del canal del parto sin consecuencias adversas	Publicado un <i>abstract</i> de un estudio en ratas en el que no se detectó teratogenia	
Povidona yodada	D	Cuatro estudios han mostrado el riesgo potencial del uso de este fármaco durante el embarazo. En su uso tópico, vaginal o perineal antes del parto se produjo una absorción significativa de yodo en la madre y el feto Se ha demostrado que ha producido hipotiroidismo transitorio en algunos recién nacidos	No se ha publicado ningún estudio sobre su uso en animales	

TABLA 11. ANTIVÍRICOS

<i>Fármaco</i>	<i>Clase FDA</i>	<i>Estudios en humanos</i>	<i>Estudios en animales</i>	<i>Comentarios</i>
Aciclovir	C	Se estudió un total de 1.002 gestantes en los tres trimestres de embarazo. El porcentaje de anomalías en los neonatos expuestos fue similar a la de los no expuestos	En estudios con altas dosis se detectan anomalías craneoencefálicas y en esqueleto, hipoplasia del timo y disfunciones inmunológicas	La absorción sistémica en administración tópica es muy escasa Atraviesa la placenta
Famciclovir	B	No existen estudios de teratogenia	No se ha detectado teratogenia en estudios con altas dosis	Famciclovir es un profármaco de penciclovir
Foscarnet	C	Un solo caso: paciente VIH tratada durante 32 semanas de gestación sin problemas	Los escasos estudios realizados han sido a dosis inferiores a las utilizadas en humanos. En uno de ellos, realizado en ratas a dosis de 75-150 mg/kg/día, se detectó un aumento de anomalías en el esqueleto	
Ganciclovir	C	Sólo se ha publicado un caso de administración de ganciclovir en el primer trimestre de gestación sin que se produjeran efectos teratogénos	Dosis 2 veces mayores a las humanas produjeron embriotoxicidad. También se produjeron a bajas dosis: hidrocefalia, aplasia de riñón y páncreas, fisura del paladar, defectos esqueléticos, etc.	Se ha demostrado que ganciclovir atraviesa la placenta humana
Idoxuridina	C	No hay estudios	Tanto en altas dosis vía parenteral como en uso tópico (ojos) a dosis similares a las humanas se han producido efectos teratogénos en animales (malformaciones esqueléticas y oculares)	
Lamivudina	C	No hay estudios epidemiológicos Se han dado casos de microcefalia, prematuridad y bajo peso al nacer en niños nacidos de pacientes VIH polimedicaadas y, en algunos casos, consumidoras de drogas de abuso Se han descrito 2 casos de anemia neonatal en niños nacidos de madres tratadas con lamivudina durante el embarazo	En dosis similares a las humanas se ha producido letalidad del embrión	Atraviesa la placenta
Penciclovir			En estudios en animales se ha observado toxicidad testicular únicamente con dosis muy altas (100-160 mg/kg/día)	En varones tratados tópicamente no se han observado efectos adversos en semen
Valaciclovir	B	Los dos únicos estudios publicados en humanos (66 pacientes en total) no detectan problemas de teratogenia	A concentraciones en plasma de 7 a 10 veces mayores que en humanos no se detectó teratogenia	Es un profármaco de aciclovir

TABLA 12. CITOSTÁTICOS

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Ciclofosfamida	D	<p>Primer trimestre: defectos de fisura del paladar y esqueleto, malformaciones de extremidades y ojos</p> <p>Segundo y tercer trimestre: pancitopenia y alteración del crecimiento fetal</p> <p>Se calcula que el riesgo de malformación tras exposición es de 1 por cada 6 expuestos</p>	<p>En todos los animales estudiados produjo teratogenia: fisura del paladar, reducción de extremidades y anomalías en el cerebro en fases tempranas y dimorfismo craneofacial en etapas posteriores</p>	
Clorambucilo	D	<p>Dos fetos abortados después de una exposición temprana al fármaco presentaron agenesia renal unilateral</p> <p>También hay descritos algunos casos de niños no afectados por la exposición al fármaco</p>	<p>Se detecta retraso de crecimiento y múltiples anomalías (en extremidades, riñón). También produce toxicidad maternal</p>	
Dacarbacina	C	<p>No se ha informado del uso de este fármaco en embarazadas</p> <p>No se observaron malformaciones congénitas en 4 hijos de un hombre y una mujer que habían sido tratados con este fármaco en su infancia o adolescencia</p>	<p>Dosis únicas intraperitoneales de 800 o 1.000 mg/kg en ratas embarazadas produjo defectos esqueléticos, encefaloceles y fisura del paladar en la descendencia</p>	
5-Fluorouracilo (5-FU)	D	<p>No hay estudios epidemiológicos</p> <p>Se describen algunos casos de exposición sin consecuencias</p> <p>Se detecta 1 caso de múltiples anomalías congénitas pero la relación causa-efecto es improbable, ya que la exposición se produjo una vez finalizada la fase de organogénesis</p> <p>Se producen 2 casos de anomalías cromosómicas con administración de 5-FU vaginal</p>	<p>Se produce un incremento de malformaciones del esqueleto y otras en altas dosis</p>	<p>La absorción tópica es variable</p> <p>Riesgo indeterminado pero podría ser sustancial, ya que el 5-FU interfiere con la síntesis de ADN, datos limitados</p>
Interferón alfa	C	<p>No hay estudios epidemiológicos</p> <p>Se han descrito más de 30 casos, por lo menos 14 en primer trimestre, y sólo en uno de ellos detectan anomalías congénitas</p>	<p>En estudios a altas dosis no se detecta teratogenia</p>	<p>Riesgo improbable, pero los datos son insuficientes para afirmar que no lo hay</p>
Metotrexato	D	<p>Al menos 11 niños expuestos en el primer trimestre nacieron con un patrón de anomalías congénitas característico: anomalías de la forma de la cabeza, fontanelas grandes, craneosinostosis, hipertelorismo ocular, defectos esqueléticos, retraso mental, etc.</p> <p>También aumenta la tasa de abortos si se toma el fármaco en fases tempranas</p>	<p>En animales aumenta la frecuencia de muerte fetal, malformación de las extremidades, fisura del paladar, craneofaciales, oculares, tubo neural, etc.</p>	<p>Riesgo: moderado-alto</p> <p>Datos: buenos</p> <p>En el primer trimestre el riesgo de embriopatía depende en gran medida de la dosis. En el segundo y tercer trimestre el efecto no se conoce</p>

TABLA 13. CORTICOIDES

Hay disponibles varios estudios epidemiológicos y metaanálisis sobre el uso de corticoides en el embarazo y en algunos se identifica una asociación entre el uso de estos fármacos y fisura del paladar en el neonato (en un estudio adicional se encontró asociación en uso tópico pero no en sistémico). Sin embargo, en otros estudios, en uso tópico y sistémico, no se halla ninguna asociación (aproximadamente 21.000 niños estudiados).

La exposición gestacional a corticoides también se ha asociado a retraso del crecimiento fetal y a una mayor incidencia de bajo peso al nacer.

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Beclometasona	C	Sólo estudios en uso inhalado en los que se aprecia un ligero aumento de partos prematuros y bajo peso al nacer	Se observa teratogenia (fisura del paladar) en animales en altas dosis	En principio el riesgo es escaso, pero debido a los pocos datos que se tienen no se puede afirmar que no exista
Betametasona	C	No hay estudios epidemiológicos. En administraciones repetidas de este fármaco en la etapa final del embarazo se detecta: bajo peso al nacer, menor circunferencia de cabeza, mayor frecuencia de sepsis neonatal, reacciones leucemoides, leucocitosis transitorias y miocardiopatías hipertróficas transitorias. También se describe supresión de secreción fetal de glucocorticoides en tratamiento a corto plazo de la madre poco antes del parto, que se restablece poco después	En animales se detecta: fisura del paladar, hernia umbilical, onfalocele y bajo peso fetal	Datos muy limitados
Clobetasol	C	No existen estudios específicos con este fármaco	Estudios con un esteroide similar a clobetasol, butirato de clobetasona, mostraron que causaba fisura del paladar a dosis de 1 a 0,06 mg/kg	Se absorbe en uso tópico, pudiendo ocasionar complicaciones propias de terapia sistémica con corticoides como supresión suprarrenal
Cortisona	D	En un estudio, 9 de 35 niños nacidos de mujeres tratadas el primer trimestre de embarazo sufrieron anomalías congénitas, todas ellas diferentes: cataratas, ciclopía, coartación de aorta, defecto del septo intraventricular, hidrocefalia, fisura del paladar, pie de futbolista, testículos no descendentes y gastrosquisis	En dosis mucho mayores a las humanas es teratógeno en varios animales	El riesgo es improbable y los datos son buenos
Deflazacort		No hay datos de su uso en embarazo o lactancia	En dosis de 0,5 a 1,5 mg/kg es embriotóxico, fetotóxico y teratógeno en animales	En tratamientos prolongados durante el embarazo cabe esperar un retraso en el crecimiento intrauterino

Continúa

TABLA 13. CORTICOIDES (Continuación)

Hay disponibles varios estudios epidemiológicos y metaanálisis sobre el uso de corticoides en el embarazo y en algunos se identifica una asociación entre el uso de estos fármacos y fisura del paladar en el neonato (en un estudio adicional se encontró asociación en uso tópico pero no en sistémico). Sin embargo, en otros estudios, en uso tópico y sistémico, no se halla ninguna asociación (aproximadamente 21.000 niños estudiados).

La exposición gestacional a corticoides también se ha asociado a retraso del crecimiento fetal y a una mayor incidencia de bajo peso al nacer.

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Dexametasona	C	<p>En el primer trimestre se usa en la terapia fetal para la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante debida a un defecto genético de la enzima 21-hidroxilasa. En estos casos no se ha podido establecer completamente la seguridad de este fármaco (se dan algunos casos de anomalías congénitas, retraso del crecimiento)</p> <p>En el segundo y tercer trimestre se utiliza para acelerar la maduración pulmonar fetal, prevención del síndrome del distrés respiratorio, bloqueo cardíaco fetal asociado a enfermedad autoinmune sin apreciar teratogenia en ningún caso, incluso se aprecia beneficio en hemorragia intraventricular, retinopatía y enterocolitis necrosante</p>	<p>En animales se observa, en dosis iguales o superiores a las humanas: aplasia del cuero cabelludo, reducción del crecimiento y de la circunferencia craneal, alteraciones de la histología y la estructura cerebral, fisura del paladar, deficiencia inmunitaria neonatal, alteración del comportamiento, miopatía congénita, hipertensión, etc.</p> <p>En estudios por vía tópica en dosis dentro del rango terapéutico humano se observa toxicidad maternal y retraso del crecimiento fetal</p>	<p>Se puede producir absorción sistémica de este fármaco en administración tópica</p>
Hidrocortisona	D	<p>La frecuencia de anomalías congénitas no fue mayor de la esperada en los niños nacidos de 21 mujeres que fueron tratadas con hidrocortisona durante los primeros 4 meses lunares o en los niños nacidos de 74 mujeres tratadas en cualquier fase del embarazo</p> <p>En un caso-control de 20.830 niños con anomalías congénitas no se determinó ninguna asociación con el uso oral o tópico de corticoides por la madre. Sólo una pequeña proporción de los tratamientos fueron con hidrocortisona, siempre tópica, y la mayoría fueron durante el primer trimestre</p>	<p>Administrada regularmente en animales preñados produce fisura del paladar en la descendencia. Se ha demostrado que el efecto teratógeno se produce en función del estadio de gestación y es dependiente de la dosis</p> <p>También se ha incrementado la muerte fetal con la administración de este fármaco, así como alteraciones del comportamiento</p>	<p>La administración tópica de este fármaco ocasiona absorción sistémica</p> <p>Es improbable que dosis terapéuticas de este fármaco tengan riesgo teratogénico, pero los datos son insuficientes para descartarlo</p>

Continúa

TABLA 13. CORTICOIDES (Continuación)

Hay disponibles varios estudios epidemiológicos y metaanálisis sobre el uso de corticoides en el embarazo y en algunos se identifica una asociación entre el uso de estos fármacos y fisura del paladar en el neonato (en un estudio adicional se encontró asociación en uso tópico pero no en sistémico). Sin embargo, en otros estudios, en uso tópico y sistémico, no se halla ninguna asociación (aproximadamente 21.000 niños estudiados).

La exposición gestacional a corticoides también se ha asociado a retraso del crecimiento fetal y a una mayor incidencia de bajo peso al nacer.

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Mometasona	C	No existen estudios epidemiológicos de anomalías congénitas de niños nacidos de madres tratadas con este fármaco durante su embarazo	La frecuencia de malformaciones no se incrementó en los nacidos de ratas tratadas con 0,0012-0,03 mg/kg/día de mometasona durante el embarazo. Se observó una mayor frecuencia de anomalías congénitas, especialmente fisura del paladar y defecto septal ventricular, en dosis de 1 mg/kg/día pero no en bajas dosis	Un cierto riesgo en el uso de mometasona tópica no puede ser excluido, pero un alto riesgo de anomalías congénitas en el niño es improbable
Prednisolona Prednisona	B	Múltiples estudios en los que no se observa teratogenia (aproximadamente 400 pacientes). También se describen casos de asociación de este fármaco con labio leporino, hidrocefalia, inmunodeficiencia congénita y linfopenia (+ azatioprina), muerte perinatal (pacientes graves y multimedicadas), rotura prematura de membranas y retraso del crecimiento (muy poco frecuente)	En animales se observa: retraso de crecimiento fetal a dosis similares a las humanas y constricción del <i>ductus</i> arterial, fisura del paladar, anomalías en genitales y alteraciones del comportamiento y del desarrollo en altas dosis	Riesgo de teratogenia mínimo, gran cantidad de datos que lo avalan. Elevación de la alfafetoproteína plasmática en tests rutinarios en ausencia de malformación fetal, se ha asociado con tratamiento con altas dosis de prednisona en mujeres gestantes con lupus eritematoso sistémico (LES)
Triamcinolona	C	Se ha dado un caso de retraso grave del crecimiento fetal en uso tópico del fármaco durante el embarazo (también se ha visto en animales). Otro estudio en uso inhalado en 16 mujeres no detecta teratogenia	En animales se observa: aumento de frecuencia de malformaciones, defectos del tubo neural y otras alteraciones del sistema nervioso central (SNC), malformaciones craneoencefálicas, anomalías esqueléticas, retraso del crecimiento fetal o muerte, fisura del paladar e hipoplasia pulmonar, mostrando dependencia de la dosis y tiempo de exposición	El riesgo de teratogenia no puede ser determinado por los escasos datos de que se dispone. No obstante, se ha asociado un retraso del crecimiento fetal con la administración de altas dosis de este fármaco en el embarazo. En uso tópico se puede producir absorción sistémica

TABLA 14. DERIVADOS DE LA VITAMINA D

<i>Fármaco</i>	<i>Clase FDA</i>	<i>Estudios en humanos</i>	<i>Estudios en animales</i>	<i>Comentarios</i>
Calcipotriol	C	No hay datos	Por vía SC en dosis de 25 µg/kg/día no produce teratogenia en animales	

TABLA 15. HORMONAS

<i>Fármaco</i>	<i>Clase FDA</i>	<i>Estudios en humanos</i>	<i>Estudios en animales</i>	<i>Comentarios</i>
Andrógenos: Danazol	X	Se han descrito 23 casos de virilización femenina sobre un total de 94 nacimientos. La exposición mínima fue de 9 semanas a dosis \geq a 200 mg/día. También se han detectado otras anomalías pero no se ha podido establecer una relación causa-efecto	No hay estudios publicados en animales	Posee un riesgo moderado de virilización de fetos femeninos y un riesgo indeterminado de ocasionar otras anomalías congénitas
Contraconceptivos orales (estrógeno + progestágeno)	X	Asociado a defectos de nacimiento en vértebras, ano, corazón, tráquea, esófago, extremidades y riñón. También se asocia el uso de progestágenos con una virilización de los fetos femeninos. Parece ser que la exposición debería darse entre la octava y la décima semana de gestación. Otros autores atribuyen a estos fármacos anomalías genitales masculinas, pero un estudio con más de 2.000 niños con hipospadias no halló asociación		
Estrógenos	X	Varios estudios en humanos en diferentes fases de gestación, incluyendo el primer trimestre, no detectan teratogenia (incluso en 48 niños nacidos después de la toma de la «píldora del día después»)	En altas dosis se observa: alteraciones genitales, gonadales y pérdida de embriones	No hay riesgo de teratogenia. La calidad y cantidad de datos que lo verifican son buenas

TABLA 16. INMUNOSUPRESORES

<i>Fármaco</i>	<i>Clase FDA</i>	<i>Estudios en humanos</i>	<i>Estudios en animales</i>	<i>Comentarios</i>
Azatioprina	D	Varios estudios en los que no se detecta teratogenia o, en caso de que se presente, no se puede asociar a este fármaco por ser pacientes politratadas. En mujeres con trasplante renal con complicaciones la frecuencia de prematuridad y retraso de crecimiento fetal se incrementa. Se ha descrito un caso de anomalías cromosómicas en el neonato	En animales en dosis altas se incrementa la frecuencia de malformaciones de extremidades, anomalías oculares y fisura del paladar. También hipoplasia tímica y depresión hematopoyética	Datos limitados, se sospecha teratogenia. En niños expuestos a este fármaco durante el embarazo se observa: anemia intensa o fatal, trombocitopenia y linfopenia

Continúa

TABLA 16. INMUNOSUPRESORES (Continuación)

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Ciclosporina	C	Se han estudiado más de 650 embarazos tratados con este fármaco en combinación con otros sin detectarse mayor frecuencia de anomalías congénitas Se han detectado: numerosas malformaciones graves, cataratas bilaterales y ausencia de cuerpo calloso, anencefalia, defecto del septo ventricular, doble arco aórtico, malformación del riñón, etc. así como retraso del crecimiento fetal y prematuridad, trombocitopenia, neutropenia y linfopenia	En animales se observa alteración inmunológica en dosis similares a las humanas, también retraso de crecimiento fetal y muerte	Riesgo de malformaciones: mínimo Riesgo de retraso de crecimiento intrauterino: pequeño o moderado En general esta medicación se administra asociada a otros fármacos, por lo que es difícil realizar estudios de teratogenicidad

escasez de datos de teratogenia disponibles. Los resultados obtenidos se exponen en las tablas 2 a 21.

TABLA 17. LEPROSTÁTICOS

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Clofazimina	C	No hay estudios epidemiológicos Se han descrito 3 casos de muerte de niños sobre 15 casos publicados de uso en gestación. Las muertes fueron debidas a diferentes causas Puede producir pigmentación de la piel, tanto a la madre como al recién nacido, reversible en los casos descritos	Sólo se observan efectos teratogénos a altas dosis (retraso de osificación fetal, aumento de la incidencia de aborto y descenso de supervivencia neonatal)	T _{1/2} muy larga (aproximadamente 70 días) Datos limitados Un alto riesgo de teratogenia es improbable
Dapsona	C	Los datos publicados no muestran problemas de teratogenia pero el número de casos estudiados es muy escaso Algunos casos descritos de: anemia hemolítica reversible y de hiperbilirrubinemia neonatal	No hay estudios publicados en animales	Datos muy escasos
Talidomida	X	Las malformaciones de extremidades son características de este fármaco, y afectan más a brazos que a piernas. También puede causar: microtia, parálisis facial, anomalías de la pupila y de los músculos oculares externos, microftalmía, malformaciones cardiovasculares, retraso mental, autismo, fisura orofacial y malformaciones gastrointestinales o urogenitales	Se han producido malformaciones típicas como las de las extremidades en dosis similares a las humanas. También se ha producido en altas dosis	La embriopatía causada por talidomida es muy característica y se es susceptible desde 34 a 50 días después del inicio del último período menstrual. El riesgo es muy alto (≥ 50%) y no hay ninguna dosis segura

TABLA 18. PEDICULICIDAS

A pesar de que lindano está clasificado como B según la FDA, la permetrina es el tratamiento de elección en embarazadas, puesto que su absorción tópica es mínima (2%) y no ha mostrado efectos teratogénos ni en humanos ni en animales

<i>Fármaco</i>	<i>Clase FDA</i>	<i>Estudios en humanos</i>	<i>Estudios en animales</i>	<i>Comentarios</i>
Lindano	B	No hay estudios epidemiológicos Niveles elevados en sangre se han asociado con una mayor frecuencia de abortos	A altas dosis se describe embriotoxicidad y toxicidad testicular	Se puede producir absorción tópica, se han producido casos de sobredosificación con toxicidad sistémica Datos limitados. No se puede excluir el riesgo de teratogenia, pero no en alto grado
Piretrinas (excepto Permetrina [B])	C	No hay estudios epidemiológicos	Se produce toxicidad vía oral e IV en altas dosis: resorción fetal, anomalías del esqueleto, bajo peso al nacer, disminución de la virilización de genitales externos y alteración del sistema inmunológico	Datos muy limitados
Butóxido de piperonilo	C	No hay estudios epidemiológicos	En altas dosis se observa: aumento de frecuencia de muerte fetal, retraso del crecimiento y alteraciones de los miembros	Datos limitados. Riesgo teratogéno improbable pero datos insuficientes para asegurar que no lo hay

TABLA 19. PSORALENOS

<i>Fármaco</i>	<i>Clase FDA</i>	<i>Estudios en humanos</i>	<i>Estudios en animales</i>	<i>Comentarios</i>
Metoxsaleno	C	No se han dado casos de malformaciones en los diferentes estudios realizados en humanos, en diferentes etapas de gestación (50 niños estudiados)	En muy altas dosis en animales (200 veces la humana) se ha detectado: aumento de muerte fetal, retraso del crecimiento, anomalías (alargamiento de los ventrículos cerebrales) y alteración del esqueleto	Datos escasos. Riesgo teratogéno improbable pero datos insuficientes para asegurar que no lo hay

TABLA 20. RETINOIDES

<i>Fármaco</i>	<i>Clase FDA</i>	<i>Estudios en humanos</i>	<i>Estudios en animales</i>	<i>Comentarios</i>
Adapaleno	C	Un caso descrito de uso del fármaco desde 1 mes antes del embarazo hasta el fin de éste en la semana 13. ^a El feto mostraba: retraso de crecimiento, anoftalmía y agénesis del quiasma óptico	En altas dosis no se detecta teratogenia	La absorción tópica es mínima

Continúa

TABLA 20. RETINOIDES (Continuación)

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Etretinato	X	6 de 39 neonatos y 5 de 14 abortos terapéuticos presentaban malformaciones Se han descrito más malformaciones: espina bífida, tetralogía de Fallot, reducción de extremidades, etc., incluso en madres que abandonaron la terapia meses antes del embarazo. Se recomienda esperar 2 años desde la supresión del tratamiento hasta la gestación	Se aprecia teratogenia, tanto en dosis similares a las humanas como en altas dosis en sistema nervioso central (SNC), craneofaciales, esqueléticas, etc.	Alto riesgo de teratogenia Se acumula en el organismo durante mucho tiempo, se ha detectado incluso 2 años después de finalizar el tratamiento
Isotretinoína	X	Varios estudios detectan teratogenia: SNC, microtia/anotia, fisura del paladar, micrognatia, alteraciones cardíacas y de los grandes vasos, alteraciones tímicas y oculares No aparecen anomalías congénitas si se ha abandonado el tratamiento previamente a la concepción	En altas dosis se detecta el mismo espectro de malformaciones que en humanos	La absorción tópica es muy pequeña El riesgo de teratogenia es alto, los datos son excelentes
Tazaroteno	X	No hay datos	Publicados 2 artículos en los que no se detecta teratogenia en uso tópico en animales. La administración oral en altas dosis sí produciría teratogenia	La fórmula tópica no se absorbe bien
Tretinoína tópica	C	No se halla teratogenia en dos estudios sobre aproximadamente 300 niños expuestos en los primeros 4 meses lunares Varios casos (10 niños) de malformaciones: bajo peso, displasia auricular, coartación de la aorta, mano hipoplásica, canales auditivos pequeños, onfalocele supraumbilical, hernia diafragmática anterior, defecto pericardial, defecto grave de extremidades superiores, calcificación cerebral, retraso del desarrollo, holoprosencefalia, etc.	Se han realizado estudios vía tópica, a pesar de la dificultad de extrapolarlos por la dificultad de calcular la dosis de fármaco aplicado. En todos, la cantidad de fármaco absorbido será mayor que en humanos. Se observan: anomalías del esqueleto y fisura del paladar	Se absorbe en muy baja proporción Riesgo improbable. Datos escasos

Continúa

TABLA 20. RETINOIDES (Continuación)

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Tretinoína sistémica	D	Se conocen 14 embarazos en mujeres que recibían tretinoína oral, uno de ellos en el primer trimestre. Uno de los fetos tuvo retraso del crecimiento y arritmia cardíaca, otro tuvo síndrome de Potter (pero diagnosticado antes de iniciar tratamiento con este fármaco)	En estudios en animales se observa el mismo perfil de teratogenia que con otros retinoides, incluyendo malformaciones de oído, ojo, cara, paladar, extremidades, tubo neural y corazón, así como muerte fetal y alteración del comportamiento. También se indujeron malformaciones tratando al animal antes de la implantación	La tretinoína endógena desempeña un papel muy importante en la morfogénesis Riesgo indeterminado, pero probablemente alto si la administración se produce durante el primer trimestre de embarazo. Datos limitados
Vitamina A	A	Dosis excesivas de vitamina A son teratógenas	Varios estudios han demostrado que tanto un exceso como una deficiencia de vitamina A son teratógenas en animales	Una deficiencia importante de vitamina A en una madre infectada podría incrementar el riesgo de transmisión de VIH al niño

TABLA 21. OTROS

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Betacarotenos	C	No hay estudios epidemiológicos Se han descrito algunos casos de niños sin anomalías nacidos de mujeres que tomaron grandes cantidades de betacarotenos durante el embarazo en forma de suplementos	Un estudio a muy altas dosis no detectó teratogenia. Sin embargo, en otro estudio en el que se administraron 1-3 ml de aceite de palma, muy rico en betacaroteno, se produjeron altas tasas de muerte fetal, retraso del crecimiento y malformaciones (exencefalia, defectos oculares, fisura del paladar)	El riesgo relativo del tratamiento en altas dosis con retinol es mucho mayor al riesgo asociado al uso de altas dosis de betacaroteno
Doxepina	B/C	No hay estudios epidemiológicos Descrito el caso de 14 fetos expuestos durante la gestación: 4 abortos voluntarios, un aborto no provocado, un nacido muerto y 8 niños sin problemas Un test neurológico realizado a 80 niños expuestos durante el embarazo a tricíclicos (sólo uno a doxepina) no halló anormalidades	Se detecta mayor frecuencia de muerte fetal y neonatal en altas dosis. Estas dosis también fueron tóxicas para las madres	Riesgo desconocido por falta de datos

Continúa

TABLA 21. OTROS (Continuación)

Fármaco	Clase FDA	Estudios en humanos	Estudios en animales	Comentarios
Imiquimod	B	No hay datos	En altas dosis produce toxicidad en la madre y bajo peso y reducción de la osificación en la cría	
Minoxidil	C	No hay estudios epidemiológicos Se ha observado hipertrichosis transitoria en 3 neonatos expuestos al fármaco, uno de ellos también tuvo múltiples anomalías congénitas (aunque estuvo expuesto a dos fármacos antihipertensivos más), otro nació con bajo peso 1 niño nació con anomalías cardiovasculares graves	En animales a altas dosis se detecta: muerte fetal, retraso del crecimiento fetal y anomalías del esqueleto	Se produce absorción sistémica de la forma tópica El riesgo se desconoce por los pocos datos que se tienen
Podofilino	C	14 niños en los que no se detectó toxicidad 2 niños con malformaciones congénitas asociadas a la toma por vía oral del fármaco 1 caso de muerte fetal asociado con la aplicación tópica en grandes cantidades del fármaco a una gestante de 34 semanas que también resultó intoxicada	En animales a altas dosis se detecta muerte fetal, retraso del crecimiento y embriotoxicidad	Las preparaciones tópicas pueden causar toxicidad sistémica Riesgo desconocido por escasez de datos

BIBLIOGRAFÍA

1. Perlman SE, Rudy SJ, Pinto C, Townsend-Akpan C. Caring for women with childbearing potential taking teratogenic dermatologic drugs. Guidelines for practice. *Reprod Med* 2001;46:153-61.
2. TERIS. En: Heitland G, Hurlbut KM, editors. REPROTEXT® Database. Greenwood Village: Micromedex, 2002.
3. REPROTOX. En: Heitland G, Hurlbut KM, editors. REPROTEXT® Database. Greenwood Village: Micromedex, 2002.
4. SHEPPARD'S. En: Heitland G, Hurlbut KM, editors. REPROTEXT® Database. Greenwood Village: Micromedex, 2002.
5. Reed BR. Dermatologic drugs, pregnancy and lactation. A conservative guide. *Arch Dermatol* 1997;133:894-8.
6. Reed BR. Dermatologic drugs use during pregnancy and lactation. *Dermatol Clin* 1997;15:197-205.
7. Guenter L. Skin drugs in pregnancy—which ones to use. *Dermatology Nursing* 1997;9:233-6.
8. Briggs GG, Freeman RK, Sumner JY. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal and neonatal risk. Williams and Wilkins, United States of America, 1998.
9. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, España, 2002.
10. Stockton DL, Paller AS. Drug administration to the pregnant or lactating woman: A reference guide for dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:87-103.
11. Yaffe SJ. Clinical implications of perinatal pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;18:3-7.
12. Yaffe SJ. Drugs and pregnancy. *Clin Toxicol* 1978;13:523-33.
13. Yaffe SJ. A clinical look at the problem of drugs in pregnancy and their effect on the fetus. *Can Med Assoc J* 1975;112:728-33.