

# BOLETÍN CIME

[Centro de Información sobre Medicamentos]

Área de Farmacia

## GUÍA PRELIMINAR PARA LA PREVENCIÓN DE TERATOGENESIS CAUSADA POR MEDICAMENTOS

COMITÉ DE ANÁLISIS Y MONITOREO DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (FARMACOVIGILANCIA)

**Autores:** Marcela Rousseau, Florencia Belleri, Paula Califano, Romina Casasco, Verónica Cohen, María Marta Katsikas, Paula López, Cecilia Martin\*, Roberto Mato

\*Médica genetista. Farmacovigilancia ANMAT.

**Agradecemos a todo el Comité de Análisis y Monitoreo de Reacciones Adversas a Medicamentos (Farmacovigilancia) y a la Dra. Fernanda Ledesma**

1. Florencia Belleri, Farmacia
2. Analía Bicego, Enfermería
3. Romina Casasco, Becaria de Farmacovigilancia
4. Verónica Ceballos, Clínica
5. Betina Cervini, Dermatología
6. Lilien Chertkoff, Laboratorio Genética
7. Verónica Cohen, Clínica
8. Fernanda Conde, Clínica
9. Mariela Ferrari, Clínica
10. Sandra Gómez, Infectología
11. Alicia Halac, Gestión de Calidad
12. María Marta Katsikas, Inmunología
13. Andrea Mangano, Laboratorio Genética
14. Claudia Mora, Enfermería
15. Eduardo Motto, UCI
16. Gabriela Obregón, Genética
17. Marcela Rousseau, Farmacia (Coordinadora)
18. Paula Schaiquevich, Farmacia (Farmacocinética)

## CONTENIDOS

- 1- Introducción
- 2- Drogas teratogénicas
- 3- Desarrollo embrio-fetal y períodos de riesgo
- 4- Farmacovigilancia
- 5- Categorías de riesgo FDA y ACPM
- 6- Asesoramiento a pacientes expuestos
- 7- Listado de medicamentos: categorías y efectos asociados
- 8- Sitios de consulta
- 9- Conclusiones
- 10- Análisis de impacto
- 11- Referencias bibliográficas

## 1- INTRODUCCIÓN

En la literatura mundial se ha estimado que aproximadamente el 3% de los recién nacidos vivos presenta alguna anomalía congénita grave que requiere atención médica y, de estos, uno de cada tres tiene una condición que amenaza su vida<sup>1</sup>. Si bien las causas que conducen a las mismas en un 50% son desconocidas, aquellas producidas por medicamentos son objetivo primordial en la prevención. En 2010 la OMS<sup>2</sup> manifiesta que en los sistemas de salud deberían establecerse intervenciones para prevenir defectos de nacimiento y la salud de los niños con anomalías congénitas. Los hospitales pediátricos son lugares de impacto de dichas intervenciones, es por ello que desde el Comité de Análisis y Monitoreo de Reacciones Adversas a Medicamentos (Farmacovigilancia) nos interesó estar alineados con el concepto de prevención de teratogénesis causada por medicamentos.

En un relevamiento realizado en el hospital en 2016 sobre un total de pacientes internadas femeninas en edad fértil, el 10% de las mismas recibían medicación de categorías D y/o X. Es así como surgió la necesidad de desarrollar actividades destinadas a la prevención.

Se plantean diferentes objetivos en relación a la teratogénesis por fármacos que se detallan a continuación:

- Dar a conocer a la comunidad hospitalaria de la potencialidad de teratogénesis de los medicamentos.
- Desarrollar y fortalecer el registro y vigilancia de eventos relacionados.
- Asesorar a pacientes expuestas a drogas con potencialidad en teratogénesis.
- Estimular el conocimiento especializado sobre los siguientes aspectos: drogas teratogénicas, riesgo potencial y categoría de droga según FDA y ACMP.

## 2- DROGAS TERATOGÉNICAS

La Teratología estudia el desarrollo embrionario anormal y las causas de malformaciones congénitas o Anomalías Congénitas (AC). Los agentes teratogénicos causan aproximadamente el 7% de las malformaciones congénitas. Se ha descripto que los medicamentos y químicos ocupan un 2-3%<sup>3</sup>.

Un "agente teratogénico" es un agente químico, infeccioso, condición física o deficiencia que, en la exposición fetal, puede alterar la morfología fetal o la función subsecuente<sup>3</sup>. Actúa alterando el crecimiento, la estructura o la función del embrión o feto en desarrollo<sup>4</sup>. Un teratógeno es cualquier agente que puede inducir o aumentar la incidencia de una malformación congénita<sup>3</sup>.

### Los siguientes factores determinan el resultado teratogénico:

- Habilidad del agente teratógeno de cruzar la placenta.
- Períodos susceptibles durante la gestación (rápida diferenciación).
- Especificidad del agente teratogénico.
- Estadio del desarrollo embrionario.
- Nivel de exposición.
- Tiempo y vía de administración.
- Absorción.
- Niveles séricos maternos.
- Unión a proteínas, liposolubilidad, carga iónica.
- Clearance materno.
- Determinantes genéticos maternos y del feto, al variar la capacidad de detoxificar metabolitos<sup>1,4,5</sup>.

En general, la mayoría de las drogas cruza la placenta en algún grado con la excepción de iones orgánicos grandes como heparina e insulina<sup>1</sup>.

La administración de fármacos durante el embarazo es una de las causas de malformaciones congénitas que podrían prevenirse. Se sabe que los embarazos no son planificados (alrededor del 50% en EE.UU. y Sudamérica<sup>6,7</sup>).

Los fármacos más frecuentes utilizados en el embarazo son los antieméticos, antiácidos, antimicrobianos, tranquilizantes, diuréticos, analgésicos y corticoides, además de suplementos vitamínicos y minerales<sup>6</sup>.

### 3-DESARROLLO EMBRIO-FETAL Y PERÍODOS DE RIESGO

Los períodos de riesgo prenatal y posnatal nos interesan para ampliar el conocimiento en el equipo de salud, lo cual nos permite otorgar mayor información y asesoramiento al paciente y su familia y para sistematizar la atención de pacientes en edad fértil que reciben drogas teratogénicas.

Se consideran dos períodos de riesgo detallados a continuación:

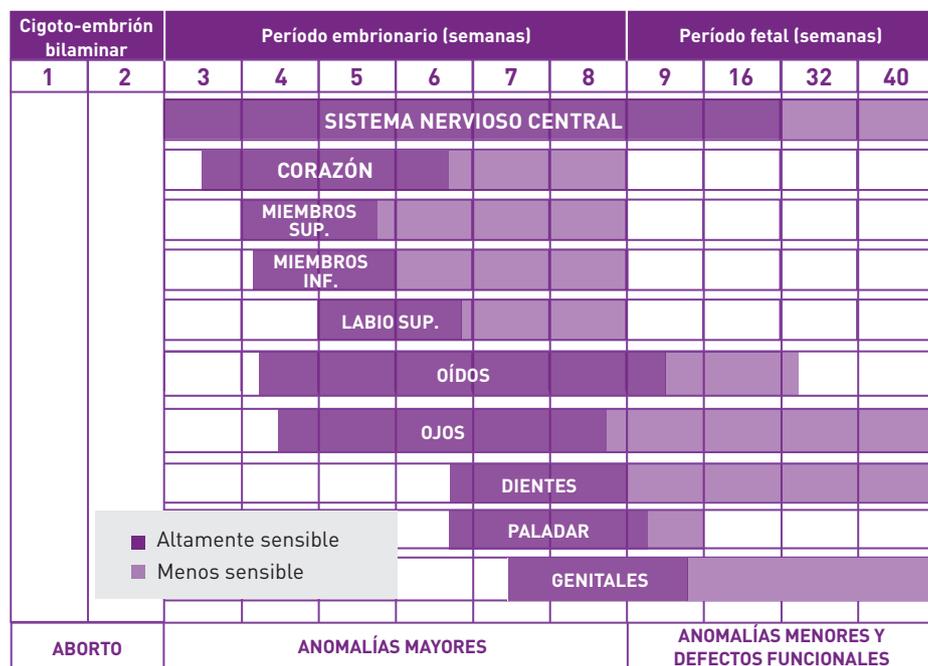
#### a) Período Prenatal

El período más crítico en el desarrollo de un embrión o en el crecimiento de un órgano en particular es durante la etapa de división celular más rápida<sup>3</sup>.

El período crítico para cada órgano se muestra a continuación (figura 1). Por ejemplo, el período crítico para el crecimiento y desarrollo cerebral es de las semanas 3 a 16. Sin embargo, la diferenciación cerebral se extiende hasta la infancia, y los teratógenos pueden producir retraso mental tanto durante el período embrionario como fetal<sup>3</sup>.

El momento de la embriogénesis en el que el feto es expuesto a un teratógeno potencial es crucial.

FIGURA 1<sup>\*</sup>:



Dentro del Período Prenatal existen 3 períodos definidos:

- **Pre implantación (semanas 0-2 post concepción):** generalmente con pérdida espontánea del embarazo.
- **Organogénesis (semanas 2-8 post concepción):** aquí la susceptibilidad a teratógenos es máxima<sup>3</sup>. El proceso de diferenciación de órganos ocurre en la mayoría de los sistemas de órganos humanos entre las semanas embrionarias 3 y 8, aunque la diferenciación ocurre más tarde en el cerebro y las gónadas<sup>1</sup>. Los teratógenos actúan de forma órgano-específica; un teratógeno puede afectar un sistema de órganos en una etapa del desarrollo pero a otro sistema en otra etapa. El momento preciso en el que ocurre la agresión determina entonces no solo si ocurrirá una malformación, sino también el espectro específico de anomalías.
- **Período fetal (desde las 9 semanas post concepción al término):** luego de la organogénesis el desarrollo se caracteriza principalmente por el aumento del tamaño de órganos. El teratógeno puede afectar el crecimiento total del embrión o el tamaño de un órgano específico. Sin embargo, malformaciones visibles no son esperables. Principalmente se producirán alteraciones de la maduración y funcionalidad<sup>9</sup>.

#### b) Período Postnatal

Algunos fármacos utilizados por la madre durante el embarazo pueden ocasionar además alteraciones funcionales en los niños en el período postnatal.

### 4- FARMACOVIGILANCIA

Existe un gran déficit en el estudio de la seguridad y la eficacia de la mayoría de los medicamentos utilizados durante el embarazo. Según Adam et al<sup>10</sup>, 2011, el riesgo teratogénico es indeterminado en el 97,7% de los medicamentos introducidos entre 2000 y 2010; de los medicamentos aprobados entre 1980 y 2000, solo un 5% cambió de categoría en los últimos 10 años debido a estudios publicados; y el tiempo promedio que lleva que una droga pase de riesgo indeterminado a uno más preciso es de 27 años.

En todas las mujeres en edad reproductiva se debe pesquisar el uso de medicamentos teratogénicos. Además, deben recibir asesoramiento acerca del impacto potencial de las condiciones de salud crónicas y de todos los medicamentos, aún los de venta libre, sobre los resultados del embarazo para la madre y el niño<sup>11</sup>.

<sup>\*</sup>Con permiso del Dr. Pablo Barbero, Curso de Farmacovigilancia, 2015, Hospital Garrahan.

## 5- CATEGORÍAS DE RIESGO EN EL EMBARAZO - CLASIFICACIÓN DE LA FDA Y ACPM

La clásica clasificación de la Food and Drug Administration (FDA) de 5 letras (A, B, C, D, X) está basada en el conocimiento y la calidad de las investigaciones<sup>4</sup>. Sin embargo, solo el 1% de los medicamentos pertenece a la categoría A, la mayoría de los medicamentos pertenece a la categoría C, muchos de las categorías C y D son teratógenos humanos conocidos o tienen efectos adversos fetales severos y algunas drogas de categoría X no están absolutamente contraindicadas en el embarazo. Por lo tanto, estas categorías suelen ser subóptimas para poder ser utilizadas siempre y en forma exclusiva en el cuidado de pacientes embarazadas.

Por ello la FDA estableció que se modifique esta clasificación, para lo cual se está desarrollando un sistema más amplio del riesgo que reemplazará la anterior para 2019<sup>6,12</sup>.

Aún es limitada la información de los medicamentos con la nueva clasificación. Las principales fuentes disponibles siguen utilizando las categorías de la FDA o la determinada por el Comité Australiano de Evaluación Farmacológica (ACPM), que adoptó un sistema parecido de clasificación, aunque algo expandido para la categoría B (*ver tabla 1*).

**TABLA 1: CATEGORÍAS DE RIESGO DE TERATOGÉNESIS DE FÁRMACOS SEGÚN CLASIFICACIÓN FDA Y ACPM**

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN FDA	DESCRIPCIÓN ACPM
<b>A</b>	Estudios controlados no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre del embarazo (no existen evidencias de riesgo en trimestres posteriores). Riesgo remoto de daño fetal.	Fármacos administrados a un gran número de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. <b>No</b> se ha observado aumento probado de la frecuencia de malformaciones o efecto dañino, directo o indirecto sobre el feto.
<b>B</b>	Estudios de reproducción en animales no han demostrado riesgo para el feto. No existen estudios controlados en embarazadas. Se acepta su uso durante el embarazo.	<b>B1:</b> fármacos administrados a un grupo de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. <b>No</b> se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones u otro efecto dañino directo o indirecto sobre el feto. Estudios en animales no han evidenciado un incremento en la aparición de daño fetal. <b>B2:</b> fármacos administrados a un grupo de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. <b>No</b> se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones u otro efecto dañino directo o indirecto, sobre el feto. Estudios en animales son inadecuados o insuficientes pero los datos disponibles no han evidenciado un incremento en la aparición de daño fetal. <b>B3:</b> fármacos administrados a un grupo de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. <b>No</b> se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones u otro efecto dañino directo o indirecto sobre el feto. Estudios en animales han evidenciado un incremento en la aparición de daño fetal. El significado de estos datos es incierto.
<b>C</b>	Estudios de reproducción en animales han demostrado riesgo para el feto. No existen estudios controlados en embarazadas. Su utilización debe realizarse valorando la relación riesgo-beneficio.	Fármacos que debido a su efecto farmacológico han causado o son sospechosos de causar efectos dañinos en el feto humano sin causar malformaciones. Estos efectos pueden ser reversibles.
<b>D</b>	Existe evidencia positiva de daño fetal en humanos pero existen ocasiones en las que el beneficio puede superar a los riesgos. Utilizar si no hay existencia de alternativa.	Fármacos que han causado, o son sospechosos de causar efectos dañinos en el feto humano o neonato sin causar malformaciones. Estos efectos pueden ser reversibles.

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN FDA	DESCRIPCIÓN ACPM
X	Estudios en animales y humanos han demostrado anomalías fetales y/o existe evidencia positiva de daño fetal en humanos. El riesgo potencial supera claramente los posibles beneficios. Contraindicado durante el embarazo.	Fármacos que debido al alto riesgo de daño permanente en el feto no deben utilizarse durante el embarazo o ante una posibilidad del mismo.

## 6- ASESORAMIENTO EN PACIENTES EXPUESTAS A MEDICAMENTOS

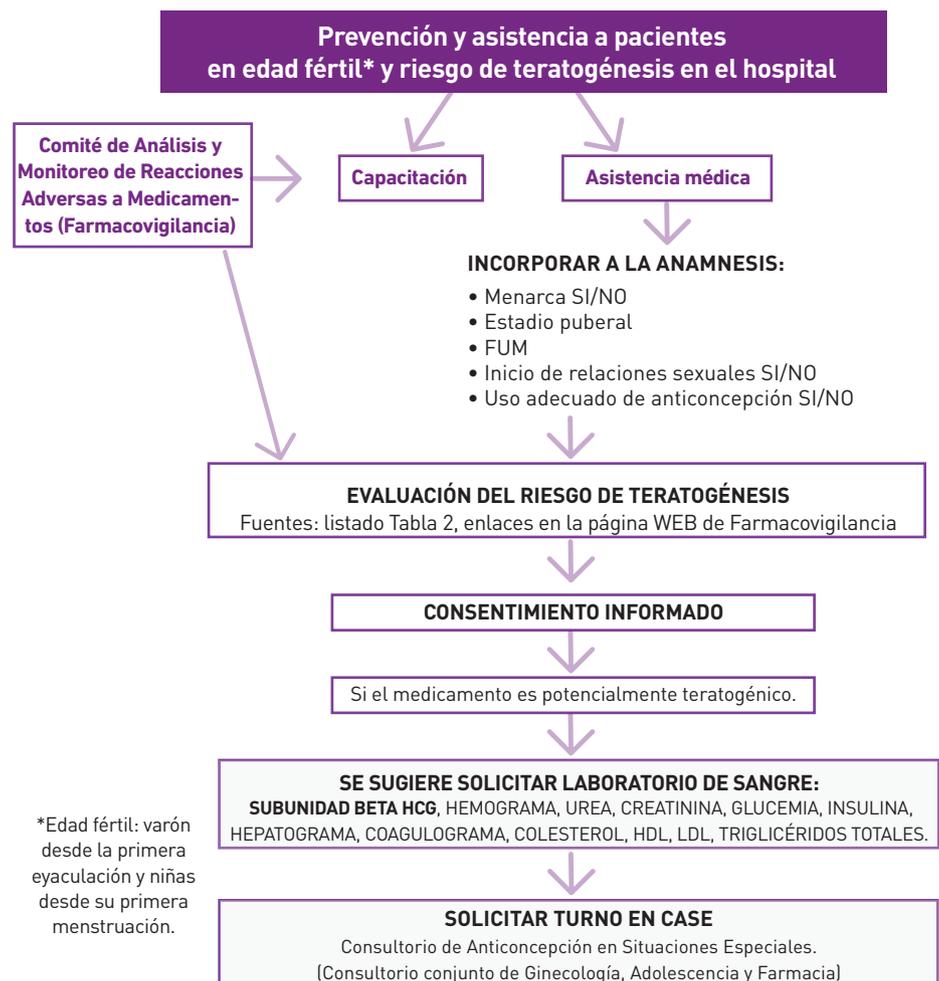
La exposición a medicamentos durante el embarazo causa ansiedad y confusión tanto en los pacientes como en los profesionales de la salud, y la tarea de traducir datos de estudios epidemiológicos a riesgos individuales resulta ardua<sup>13,14</sup>. La mayoría de los estudios coinciden en que existe una sobreestimación del riesgo teratogénico<sup>14,15</sup> y los médicos a cargo de embarazadas tienen percepciones del riesgo que no se correlacionan con datos publicados<sup>16</sup>. Son útiles las bases de datos online y las consultas con especialistas<sup>4</sup>.

El plan del Comité de Análisis y Monitoreo de Reacciones Adversas a Medicamentos (Farmacovigilancia) respecto al equipo de salud que se encuentra frente a un paciente en edad fértil que recibe drogas con potencial en el desarrollo de malformaciones congénitas está orientado a:

- Fortalecer el conocimiento.
- Ampliar la información sobre la droga que está recibiendo el paciente.
- Realizar la prevención correspondiente.

Se detalla a continuación un flujograma orientado a nuestros objetivos en pacientes expuestos a drogas teratogénicas:

## FLUJOGRAMA DE ATENCIÓN DE PACIENTES CON RIESGO POTENCIAL DE TERATOGENESIS EN EL HOSPITAL GARRAHAN



## TABLA 2: LISTADO DE FÁRMACOS CON SU CATEGORIZACIÓN DE RIESGO DE TERATOGENESIS Y EFECTOS ASOCIADOS

Atención: la ausencia de un fármaco en el presente listado no significa que no pueda ser riesgoso en el embarazo.  
Se recomienda consultar fuentes bibliográficas sugeridas en sitios de consulta.

CATEGORÍA DE EMBARAZO DE LA FDA/ ACPM	PERÍODO DE RIESGO (TRIMESTRE)	EFECTOS ASOCIADOS / COMPLICACIONES
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
<b>Carbamazepina</b>		
D / D	1º, 2º y 3º	Los bebés expuestos a Carbamazepina tienen alrededor del doble de riesgo de malformaciones que la población general <sup>17</sup> . Se asoció con espina bífida en 1% de los embarazos expuestos. Defectos craneofaciales, hipoplasia ungueal, retraso en el desarrollo, bajo peso, defectos del tubo neural <sup>1,5</sup> . Hay relación dosis-respuesta, con una prevalencia de malformaciones en la descendencia dos veces mayor en mujeres con dosis diarias mayores a 1.000 mg. comparado con menos de 400 mg <sup>5</sup> .
<b>Fenitoína</b>		
D / D	1º, 2º y 3º	La prevalencia de malformaciones mayores en la descendencia de mujeres expuestas a Fenitoína durante el embarazo es alrededor del 10% <sup>4</sup> . El riesgo aumenta con la politerapia. Se asocia con: desarrollo mental y motor anormal y otras malformaciones como Síndrome de Hidantoína Fetal: microcefalia, hipertelorismo, epicanto, nariz corta, puente nasal bajo o ancho, boca ancha, fisuras orales, orejas anormales, implantación baja del pelo, cuello corto con pterygium, hipoplasia de falanges distales, pulgar digitalizado <sup>4,1,3</sup> .
<b>Fenobarbital</b>		
D / D	1º, 2º y 3º	Se asocia con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas similares a las asociadas a Fenitoína. Incrementa ligeramente el riesgo de paladar hendido y cardiopatía congénita. Puede causar síndrome de retirada en el recién nacido o hemorragia (por supresión de síntesis de factores de coagulación dependientes de vitamina K) <sup>17</sup> .
<b>Lamotrigina</b>		
C / D	1º, 2º y 3º	Algunos trabajos no demostraron aumento de malformaciones. Sin embargo, otros reportaron un aumento de fisuras orofaciales y fisura palatina <sup>2</sup> .
<b>Topiramato</b>		
D / D	1º, 2º y 3º	Se ha notificado aumento en bajo peso al nacer y fisura de labio <sup>4</sup> .
<b>Ácido Valproico</b>		
X / D	1º, 2º y 3º	Ácido Valproico se asoció con una incidencia de malformaciones congénitas en niños prenatalmente expuestos del 6 al 18%. Las anomalías asociadas son mielomeningocele lumbar, craneosinostosis, CIA, fisura palatina, hipospadias, aplasia de radio y retraso madurativo <sup>4,5</sup> . Ácido Valproico a mayores dosis parece asociado con una mayor probabilidad de teratogenicidad; y se sugirió un umbral de 1.000 mg/día para efectos adversos en el desarrollo morfológico y la función cognitiva <sup>17,18</sup> .

CATEGORÍA DE EMBARAZO DE LA FDA/ ACPM	PERÍODO DE RIESGO (TRIMESTRE)	EFFECTOS ASOCIADOS / COMPLICACIONES
<b>ANTICOAGULANTES ORALES</b>		
<b>Warfarina y Acenocumarol</b>		
<b>X / X</b>	<b>1º</b>	<p>El uso de Warfarina y anticoagulantes relacionados durante el embarazo aumenta el riesgo de malformaciones estructurales y se asocia con aborto espontáneo, muerte fetal, defectos esqueléticos (incluyendo hipoplasia nasal, epífisis punteadas e hipoplasia de miembros), malformaciones del sistema nervioso central (agenesia de cuerpo calloso, malformación de Dandy Walker, atrofia óptica y bajo CI)<sup>2</sup>.</p> <p>También se describen malformaciones en ojo, mandíbula y tracto urinario, cardiopatía congénita, pérdida de la audición y restricción del crecimiento intrauterino<sup>4</sup>.</p> <p>Condrodisplasia punctata (5% de los expuestos): incluye hipoplasia nasal, punteados en huesos observado en examinación radiológica.</p> <p>Es posible que a bajas dosis se asocie a un menor riesgo, pero la sustitución con Heparina (especialmente Heparina de bajo peso molecular) durante el embarazo puede ser una alternativa útil.</p>
<b>X / X</b>	<b>2º y 3º</b>	<p>Puede producir hemorragia intracraneal fetal y microhemorragias en tejido neuronal.</p> <p>Para evitar complicaciones de sangrado perinatal, varios autores recomendaron la sustitución con Heparina en las últimas 2-4 semanas de embarazo<sup>2,4</sup>.</p>
<b>X / X</b>	<b>1º, 2º Y 3º</b>	<p>Produce deformidades del esqueleto axial y apendicular, nariz hipoplásica, anomalías en la visión, retraso mental, bradicardia y escoliosis. Existen malformaciones en 16% de los expuestos, hemorragias en 3%, nacidos muertos 8%<sup>2,4</sup>.</p>
<b>BENZODIAZEPINAS</b>		
<b>Alprazolam</b>		
<b>D / C</b>	<b>3º y perinatal</b>	<p>Estudios experimentales en animales no mostraron un aumento en los defectos congénitos excepto con niveles de exposición a dosis muy alta. Los estudios en humanos dieron resultados variados.</p> <p>Pueden ocurrir síntomas de abstinencia después de la exposición a benzodiazepinas en el embarazo o la lactancia<sup>17</sup>.</p>
<b>Clonazepam</b>		
<b>D / C</b>	<b>3º y perinatal</b>	<p>En base a estudios experimentales en animales y la experiencia en el embarazo en humanos, no se prevé que el tratamiento con Clonazepam aumente el riesgo de malformaciones congénitas.</p> <p>El riesgo de complicaciones neonatales transitorias leves podría aumentar cuando Clonazepam se usa en combinación con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina<sup>17</sup>.</p>
<b>Diazepam</b>		
<b>D / C</b>	<b>3º y perinatal</b>	<p>Diazepam aumenta la incidencia de fisura palatina en ratones. La mayoría de los estudios en humanos no muestran un aumento en fisura palatina u otros defectos en los bebés expuestos durante el embarazo. Se describió un síndrome de abstinencia neonatal. Sería preferible utilizar benzodiazepinas que son menos propensas a acumularse en el feto y el lactante, como Lorazepam o Clonazepam<sup>17</sup>.</p>
<b>Lorazepam</b>		
<b>D / C</b>	<b>3º y perinatal</b>	<p>Los estudios experimentales en animales no sugieren que el uso clínico de Lorazepam aumente el riesgo de malformaciones congénitas. La administración cerca del parto puede causar sedación o hipotonía neonatal<sup>17</sup>.</p>
<b>Midazolam</b>		
<b>D / C</b>	<b>3º y perinatal</b>	<p>En base a estudios experimentales en animales, no se espera que el uso de Midazolam durante el embarazo aumente el riesgo de anomalías congénitas. El uso cerca del parto puede resultar en depresión respiratoria neonatal<sup>17</sup>.</p>

CATEGORÍA DE EMBARAZO DE LA FDA/ ACPM	PERÍODO DE RIESGO (TRIMESTRE)	EFFECTOS ASOCIADOS / COMPLICACIONES
<b>ESTATINAS</b>		
<b>Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Simvastatina, Rosuvastatina</b>		
<b>X / D</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	<p>En base a estudios experimentales en animales y un pequeño número de casos humanos, es improbable que la exposición inadvertida a Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Simvastatina o Rosuvastatina durante el embarazo temprano aumente el riesgo de resultados adversos del embarazo.</p> <p>Consideraciones teóricas sobre el papel del colesterol en el desarrollo del embrión, además de la falta de beneficio demostrado del tratamiento de la hiperlipidemia durante la gestación, han sido razones para evitar las estatinas durante el embarazo<sup>18</sup>.</p>
<b>INMUNOMODULADORES</b>		
<b>Azatioprina</b>		
<b>D / D</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	Induce efectos teratogénicos en diversos animales (ratas, ratones, conejos, hamsters) en extremidades, ojos, dígitos, esqueleto y SNC.
<b>Micofenolato (sódico o mofetil)</b>		
<b>D / D</b>	<b>1º</b>	Se han reportado microtia, mamelones, microftalmia, fisura oral, coloboma, atresia de esófago, hipoplasia falanges distales, malformaciones renales, defectos en SNC (agenesia cuerpo calloso, trigonocefalia, hidrocefalia, inmadurez en materia blanca con necrosis) y defectos cardiovasculares (malformaciones septales, aorta anterior y estenosis válvula pulmonar) <sup>18</sup> .
<b>Talidomida</b>		
<b>X / X</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	<p>El uso de Talidomida por mujeres embarazadas se asocia a malformaciones fetales en 20-50% de los casos: anomalías de los nervios craneales, hemangioma facial, anomalías oculares, anomalías de la oreja, atresia esofágica y duodenal, Tetralogía de Fallot, agenesia renal, desarrollo anómalo de extremidades, ya sea melomelia (parcial) o amelia (total)<sup>1</sup>. También se asocia a muerte fetal y autismo<sup>4</sup>.</p> <p>Se recomienda que los hombres tratados con Talidomida, incluyendo vasectomizados, utilicen preservativo durante cualquier contacto sexual con una mujer con potencial reproductivo<sup>18</sup>.</p>
<b>INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECAs)</b>		
<b>Captopril, Enalapril</b>		
<b>D / D</b>	<b>2º y 3º</b>	<p>Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) pueden causar daño fetal y muerte durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Un estudio sugirió efectos en el primer trimestre, pero no se confirmaron en otros.</p> <p>Desde mediados al final del embarazo, estos fármacos pueden reducir la presión arterial fetal y la función renal, lo que puede causar oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino, hipoplasia pulmonar, contracturas de miembros, displasia renal, anuria, insuficiencia renal, anomalías craneofaciales, hipoplasia de huesos del cráneo y muerte. En algunos casos, la función renal se deteriora en la infancia, incluso después de la recuperación de la insuficiencia renal neonatal.</p> <p>Las mujeres que utilizan estos medicamentos y quedan embarazadas inadvertidamente deberían cambiarlos por un antihipertensivo alternativo<sup>17</sup>.</p>

CATEGORÍA DE EMBARAZO DE LA FDA/ ACPM	PERÍODO DE RIESGO (TRIMESTRE)	EFFECTOS ASOCIADOS / COMPLICACIONES
<b>PROSTAGLANDINAS</b>		
<b>Misoprostol</b>		
X / X	1°	El uso de Misoprostol durante el embarazo temprano se asoció con aborto y malformaciones congénitas en los recién nacidos: defectos craneales, hidrocefalia, porencefalia, anomalías de nervios craneales, síndrome de Moebius, mielomeningocele, artrogriposis, pie bot, defectos de reducción de miembros, bandas de constricción y secuencia de bridas amnióticas <sup>4</sup> .
<b>RETINOIDES</b>		
<b>Acitretina</b>		
X / X	1°, 2°, 3° <b>Semanas 3-5: período crítico</b>	Se asocia a malformaciones consistentes con embriopatía por retinoides ( <i>ver Isotretinoína</i> ). Debe suspenderse <b>2 años antes de la concepción</b> <sup>1</sup> .
<b>Isotretinoína</b>		
X / X	1°, 2°, 3° <b>Semanas 3-5: período crítico</b>	El riesgo de malformaciones en humanos se estimó en un 25%, un adicional de un 25% más causa solo retraso mental. Produce anomalías auriculares y nasales, micrognatia, cardiopatías congénitas (malformaciones conotruncuales) y del sistema nervioso central (hidrocefalia, microcefalia, espina bífida <sup>1,3</sup> , disminución en la performance de procesamiento visuo-espacial, menor CI). Debe suspenderse 1 mes antes de la concepción <sup>1,18</sup> .
<b>QUIMIOTERÁPICOS</b>		
<b>Hidroxiurea, Lomustine, Melfalán, Mitoxantrona, Pentostatina, Tenipósido, Tiotepa</b>		
D / D	1°, 2° y 3°	No hay estudios adecuados de su uso en embarazo o no hay datos en humanos. Son teratogénicos y/o embriotóxicos en animales. Existe riesgo teórico por su mecanismo de acción (daño de células que se dividen rápidamente) <sup>18</sup> . Su uso durante el primer trimestre puede producir malformaciones congénitas y durante el segundo y el tercero, retardo en el crecimiento.
<b>Azacitidina</b>		
D / X	1°, 2° y 3°	Se ha asociado con defectos en SNC: exencefalia, enfalocelo, anomalías en miembros (sindactilia, micromelia, oligodactalia, etc), micrognatia, gastroquiasis, edema, anomalías en costillas <sup>17</sup> .
<b>Bleomicina</b>		
D / D	1°, 2° y 3°	Hay pocos reportes pero se ha descrito plagiocefalia, sindactalia, audición disminuida <sup>19,20</sup> .
<b>Busulfán</b>		
D / D	1°, 2° y 3°	Se reportó disminución de crecimiento, agenesia renal, malformaciones digitales, anomalías esqueléticas, opacidades corneales, paladar hendido, hipoplasia de órganos <sup>3,17</sup> , espina bífida <sup>18</sup> .
<b>Carboplatino/ Cisplatino</b>		
D / D	1°, 2° y 3°	Aunque la evidencia es limitada hay reportes de niños sanos cuyas madres fueron expuestas en el segundo y tercer trimestre de embarazo <sup>21</sup> , hay un reporte de gastroquiasis. También se reportaron casos de leucopenia, neutropenia y pérdida de la audición bilateral <sup>18</sup> .
<b>Ciclofosfamida/ Ifosfamida</b>		
D / D	1°, 2° y 3°	Son fármacos potencialmente teratogénicos, como otros agentes alquilantes por actuar sobre el ADN. Se describen casos de arteria coronaria única, ausencia de dedo gordo, ano imperforado, hernia umbilical, fisura labiopalatina, múltiples defectos oculares, atresia esofágica, dismorfias faciales, paladar hendido, sindactilia y ausencia de falanges distales <sup>20,21</sup> .

CATEGORÍA DE EMBARAZO DE LA FDA/ ACPM	PERÍODO DE RIESGO (TRIMESTRE)	EFFECTOS ASOCIADOS / COMPLICACIONES
D / D	1º, 2º y 3º	Son teratogénicos y embriotóxicos en animales. Se describe retraso del crecimiento fetal y anemia neonatal. Se recomienda a la mujer no quedar embarazada y al hombre no ser padre hasta luego de finalizada 6 meses de su terapia con ifosfamida <sup>18</sup> .
<b>Antraciclinas: Doxorrubicina, Daunorrubicina, Idarrubicina</b>		
D / D	1º, 2º y 3º	Producen ano imperforado, atresia rectal, fístula rectovaginal, sindactilia parcial bilateral, déficit de IgA, estenosis pilórica. Dismorfias faciales, paladar hendido y ausencia de falanges distales, hidrocefalia, exencefalia, anoftalmia, microtia, malformaciones esqueléticas, en el primer trimestre <sup>18</sup> . Idarrubicina puede producir miocardiopatías, restricción del crecimiento intrauterino. Se han reportado muerte intrauterino, prematuridad, aumento de transaminasas y eritroblastosis <sup>18</sup> .
<b>Etopósido</b>		
D / D	1º, 2º y 3º	Se ha descrito pérdida de audición. Además, en el primer trimestre hidrocefalia, exencefalia, anoftalmia, microtia y malformaciones esqueléticas en el primer trimestre. Se han descrito daños en los espermatozoides y en los tejidos testiculares en varones expuestos que han dado lugar a posibles anomalías genéticas fetales <sup>18</sup> .
<b>Fluourouracilo</b>		
X / D	1º, 2º y 3º	Produce aborto espontáneo, hernia inguinal, restricción del crecimiento intrauterino, dismorfias faciales, paladar hendido, sindactilia, ausencia de falanges distales <sup>18</sup> .
<b>Mercaptopurina</b>		
D / D	1º, 2º y 3º	Produce nacimientos pretérmino. La exposición paterna aumenta el riesgo de complicaciones en el embarazo (abortos y malformaciones) <sup>18</sup> . Su uso durante el primer trimestre puede producir malformaciones congénitas y durante el segundo y el tercero retardo en el crecimiento.
<b>Metotrexato</b>		
X / D	<b>Preconcepción y 1º trimestre Semanas 6-8: período crítico</b>	A baja dosis la mayoría de los embarazos no presentan efectos adversos <sup>4</sup> . Produce aborto espontáneo, muerte fetal, defectos cardíopulmonares congénitos, microtia, paladar hendido, hipospadias, hernia diafragmática congénita, craneosinostosis, asociación VACTER, anomalías esqueléticas (cara, cráneo, miembros, y columna vertebral) <sup>3</sup> , retraso del crecimiento, micrognatia y crestas supraorbitales hipoplásicas <sup>18</sup> .
<b>Tioguanina</b>		
D / D	1º, 2º y 3º	Se publicó un reporte de un caso de malformaciones distales de las extremidades superiores y un caso de nacimiento de un niño muerto con hematomas y petequias, sugiriendo trombocitopenia secundaria a supresión de la médula ósea. Es teratogénico en animales <sup>18</sup> .
<b>Trióxido de Arsénico</b>		
D / X	<b>Desconocido</b>	No existen estudios adecuados o bien controlados sobre su uso en el embarazo humano. Se ha considerado embrioletal y teratogénico después de la administración en ratas a dosis de aproximadamente 10 veces la dosis recomendada en humanos <sup>18</sup> .
<b>Vinblastina/ Vincristina</b>		
D / D	1º, 2º y 3º	Se han reportado durante el 1º trimestre un reporte de comunicación interauricular que resultó en muerte, otro reporte de aborto, se ha descrito un feto con hemorragia cerebral y malformaciones en los pies (también pudo haber sido causado por mecloretamina) relacionado a exposición con vinblastina. Existe un reporte de vincristina de un bebé sano, con cariotipo normal pero

<b>D / D</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	con varios gaps y un cromosoma anular (estas anomalías cromosómicas pueden persistir y aumentar el riesgo de daño genético y cáncer en la próxima generación). En el primer trimestre existe riesgo de hidrocefalia, exencefalia, anoftalmia, microtia, malformaciones esqueléticas <sup>18</sup> .
<b>ANTIMICROBIANOS</b>		
<b>Aminoglucósidos</b>		
<b>D / D (USO SISTÉMICO)</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	Los aminoglucósidos cruzan la placenta. Producen ototoxicidad y afecciones vestibulares. Gentamicina ha sido asociada a daño renal reversible. También puede haber afecciones vestibulares. Si el uso de un aminoglucósido sistémico se convierte en una necesidad médica durante el embarazo, el paciente debe ser informado de las posibles consecuencias para el feto. Si no hay alternativas aceptables, se sugiere un cuidadoso monitoreo de los niveles séricos maternos para que el feto no esté expuesto a cantidades excesivas de fármaco y los niveles de fármaco materno no se vuelvan subterapéuticos <sup>17,18</sup> . Estreptomicina produce ototoxicidad (desde pérdida de audición de alta frecuencia hasta sordera bilateral) y daño del octavo par craneal <sup>17,18</sup> .
<b>Efavirenz</b>		
<b>D / D</b>	<b>1º</b>	Produce defectos de tubo neural (mielomeningocele). Hay reportes de otras anomalías, tales como: laringomalacia malformación Arnold-Chiari tipo II, hipospadias, hipertonicidad de extremidades, paladar hendido y pie varo <sup>22</sup> .
<b>Fluconazol</b>		
<b>D / D C (FDA): a dosis únicas de hasta 150 mg</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	Es teratogénico en animales. En humanos tiene riesgo de aborto espontáneo entre semanas 7 y 22. Puede producir defectos craneofaciales, esqueléticos, en cartílagos, tales como paladar hendido, orejas bajas, traqueomalacia, arqueamiento femoral, fractura de clavícula, costillas anormales y arnodactilia. También produce malformaciones cardíacas como Tetralogía de Fallot. No tiene riesgos a dosis únicas de hasta 150 mg en el primer trimestre <sup>17,18,23</sup> .
<b>Ganciclovir/ Valganciclovir</b>		
<b>C / D</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	Cruzan barrera placentaria. Se recomienda evitar el uso durante el embarazo. Debido al potencial mutagénico y teratogénico, se debe aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante la terapia y durante los 30 días posteriores al tratamiento. Del mismo modo, se debe aconsejar a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos de barrera durante y al menos durante los 90 días posteriores a la terapia. Estudios en animales informaron malformaciones en múltiples órganos, daño cromosómico y toxicidad materna y fetal. Según estudios en animales, la supresión de la fertilidad en las mujeres y la inhibición de la espermatogénesis (temporal o permanente) pueden ocurrir con el uso de valganciclovir a las dosis recomendadas <sup>18</sup> .
<b>Griseofulvina</b>		
<b>C / B3</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	Se ha asociado a gemelos unidos, aborto, paladar hendido e insuficiencia cardíaca del corazón izquierdo hipoplásico. Se recomienda el uso de anticoncepción hasta 1 mes después del tratamiento con Griseofulvina para mujeres y 6 meses para hombres. Es carcinogénico y teratogénico en animales <sup>18</sup> .
<b>Itraconazol</b>		
<b>C / B3</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	Estudios en animales muestran teratogenicidad a altas dosis similares a Fluconazol. Estudios clínicos no han mostrado riesgo durante embarazo, aunque se observó aumento de aborto espontáneo. Sin embargo se recomienda evitarlo sobre todo en el primer trimestre y el laboratorio productor recomienda una efectiva contracepción hasta luego de 2 meses de finalizado el tratamiento <sup>18</sup> .
<b>Tetraciclinas: Minociclina, Tigeciclina</b>		
<b>D / D</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	Causan coloración amarilla o gris marrón a negra de los dientes de los niños nacidos de madres que recibieron la droga durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Se depositan en el esqueleto calcificante después de la 12ª semana, particularmente en los huesos largos donde pueden inhibir el alargamiento y crecimiento óseo y la absorción de calcio. Sin embargo, el efecto es rápidamente reversible al suspender el fármaco y no se han observado efectos permanentes sobre el esqueleto humano <sup>18</sup> .

CATEGORÍA DE EMBARAZO DE LA FDA/ ACPM	PERÍODO DE RIESGO (TRIMESTRE)	EFFECTOS ASOCIADOS / COMPLICACIONES
<b>Ribavirina</b>		
X / X	1º, 2º y 3º	El efecto teratogénico se da desde la madre y el padre. Produce defecto septal ventricular, quiste del cuarto ventrículo, tortícolis, deficiencia de glucosa 6-P deshidrogenasa, hipospadias, polidactilia, dientes neonatales. La terapia con ribavirina no debe iniciarse hasta que no se descarte el embarazo, las pruebas de embarazo deben realizarse mensualmente y durante 6 meses después del cese del tratamiento. Ribavirina ha causado efectos teratogénicos y/o embrionales significativos en todas las especies animales en las que se han realizado estudios adecuados <sup>18</sup> .
<b>Voriconazol</b>		
D / D	1º, 2º y 3º	No hay datos en humanos. Es teratogénico en roedores (anormalidades esqueléticas y viscerales y reducción de la concentración plasmática de estradiol) <sup>18</sup> .
<b>HORMONOTERAPIA- METABOLISMO</b>		
<b>Danazol</b>		
X / D	1º, 2º y 3º	Se ha asociado con la ocurrencia de ambigüedad del tracto genital en el feto femenino incluyendo la formación de seno urogenital y masculinización fetal <sup>18</sup> . Se ha descrito también hipoplasia suprarrenal congénita <sup>17</sup> . Esta droga, si se administra a dosis bajas, puede ser insuficiente para inhibir la ovulación por lo que debe acompañarse de un método anticonceptivo <sup>18</sup> .
<b>Desogestrel</b>		
X FDA	1º, 2º y 3º	Está contraindicado su uso en caso de embarazo. Después de la exposición intrauterina a progestágenos en el inicio del embarazo, se han reportado casos de hipospadias, defectos en la reducción de miembros, defectos del tubo neural y malformaciones cardíacas congénitas. Sin embargo, muchos análisis de datos acumulados no han encontrado evidencia de un síndrome de malformación reconocible. También se ha reportado embarazo ectópico <sup>17,18</sup> .
<b>D-Triptorelina</b>		
X FDA	1º, 2º y 3º	Se han reportado abortos. Se advierte que los posibles efectos sobre los órganos endocrinos fetales aún se desconocen <sup>18</sup> .
<b>Estradiol</b>		
X / B1	1º, 2º y 3º	Los estrógenos en general pueden causar defectos cardiovasculares, defectos en ojo y oído, Síndrome de Down, feminización de genitales masculinos y masculinización de genitales externos femeninos. Se ha descrito un caso de coreoatetosis <sup>18</sup> .
<b>Hidroxiprogesterona</b>		
B / D	1º, 2º y 3º	Se describen casos de feminización de genitales masculinos y masculinización de genitales externos femeninos. Debido a que los datos son limitados debe usarse durante el embarazo solo si los beneficios maternos superan los riesgos fetales <sup>18</sup> . Se demostró embrioletalidad en un estudio de monos expuestos al fármaco durante la gestación.
<b>Leuprolide</b>		
X FDA	1º, 2º y 3º	Produce abortos espontáneos. Estudios en animales muestran bajo peso y aumento de mortalidad del recién nacido <sup>18</sup> .
<b>Levonorgestrel</b>		
X / B3	1º, 2º y 3º	Las propiedades relajantes sobre el útero pueden retrasar abortos espontáneos de óvulos fertilizados defectuosos exponiendo a la mujer a un incremento del riesgo de complicaciones. Puede producir malformación de genitales masculinos, masculinización de genitales externos femeninos y defectos cardíacos congénitos. Se observó teratogénesis en animales <sup>18</sup> .

<b>Medroxiprogesterona</b>		
<b>X / D</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	Las propiedades relajantes sobre el útero pueden retrasar abortos espontáneos de óvulos fertilizados defectuosos exponiendo a la mujer a un incremento del riesgo de complicaciones. Hay reportes de anomalías en genitales y posibles malformaciones cardiovasculares. Existe riesgo aumentado de hipospadias, fusión labial y agrandamiento del clítoris <sup>18</sup> .
<b>Metimazol</b>		
<b>D FDA</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	Cruza la placenta pudiendo causar bocio y cretinismo en el feto. Se cree que la exposición durante las semanas 3 a 7 <sup>17</sup> produce aplasia cutis congénita (defectos del cuero cabelludo), atresia esofágica con fístula traqueoesofágica y atresia de coanas <sup>4,5,24</sup> . Además se describen casos de retraso mental, atelia o hipotelia, dismorfias faciales y cardiopatías congénitas. Considerar que el hipertiroidismo materno no tratado se asocia con una mayor incidencia de preeclampsia, insuficiencia cardíaca y resultado neonatal adverso.
<b>Oximetolona</b>		
<b>X / D</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	No hay estudios en humanos. Es esperable la virilización de genitales femeninos por los efectos androgénicos <sup>18</sup> .
<b>Triamcinolona</b>		
<b>C / B3</b>	<b>1º</b>	Teratogénico en animales. Riesgo teórico de producir hipoadrenalismo (ocurre con dosis altas de corticoides) <sup>18</sup> .
<b>DROGAS CARDIOVASCULARES</b>		
<b>Amiodarona</b>		
<b>D / C</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	Los riesgos teratogénicos reportados incluyen arritmias cardíacas (bradicardia neonatal, prolongación del intervalo QT, extrasístoles ventriculares periódicas), alteraciones tiroideas (hipertiroxinemia neonatal e hipotiroidismo, con o sin bocio), anomalías del desarrollo neurológico (ataxia, retraso en el habla, en el lenguaje escrito, dificultades aritméticas y retraso en el desarrollo motor) y anomalías neurológicas <sup>25,18</sup> . Su utilización debe evitarse 3 meses antes y durante todo el embarazo.
<b>Atenolol</b>		
<b>D / C</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	Su uso durante el embarazo puede causar daño fetal. Debe ser evitado en las primeras etapas del embarazo y administrado con precaución en las etapas posteriores ya que se ha asociado con retraso del crecimiento intrauterino, peso reducido al nacer y niños pequeños para la edad gestacional. Los neonatos nacidos de mujeres que reciben Atenolol al momento del parto pueden estar en riesgo de bradicardia e hipoglucemia <sup>1,18</sup> .
<b>Bosentan</b>		
<b>X / X</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	Estudios en animales han mostrado efectos teratogénicos: malformaciones en cabeza, boca, cara y grandes vasos sanguíneos <sup>18</sup> .
<b>OTROS FÁRMACOS</b>		
<b>Colchicina</b>		
<b>C / D</b>	<b>1º, 2º y 3º</b>	Si bien no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en seres humanos, a dosis terapéuticas es seguro su uso durante el embarazo. Los estudios publicados sobre el desarrollo y la reproducción en animales indican que Colchicina causa toxicidad embriofetal, teratogenicidad y desarrollo postnatal interrumpido cuando se administra dentro o por encima de la dosis terapéutica <sup>18</sup> .

CATEGORÍA DE EMBARAZO DE LA FDA/ ACPM	PERÍODO DE RIESGO (TRIMESTRE)	EFFECTOS ASOCIADOS / COMPLICACIONES
<b>Imipramina</b>		
D / C	1°	Se han observado casos de intoxicación y síntomas de abstinencia en el neonato (cianosis, dificultad respiratoria, inestabilidad vasomotora, irritabilidad, hipocinesia, convulsiones, movimientos espasmódicos, aumento de la frecuencia respiratoria, disfunción autonómica e hipoactividad). Existen reportes de labio leporino y anomalías del SNC <sup>18</sup> .
<b>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): paroxetina y otros</b>		
D / D	1°, 2° y 3°	Un análisis de seguimiento confirmó las asociaciones entre la exposición materna temprana a paroxetina y anencefalia y onfalocèle. En este análisis, también se observaron asociaciones significativas para defectos del tabique auricular, defectos de obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho y gastrosquisis. Se vinculó también a un aumento significativo del riesgo de craneosinnetosis. El uso de Paroxetina y otros ISRS después de 20 semanas de gestación se ha asociado con un riesgo 6,1 veces mayor de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. La exposición en el tercer trimestre estuvo relacionada con una incidencia significativamente mayor de complicaciones, principalmente dificultad respiratoria. Un estudio prospectivo sugiere que el uso prenatal de ISRS está asociado con la prolongación de los intervalos QT en neonatos expuestos. Hay pruebas de que el uso de Paroxetina durante el embarazo se asocia con síndrome de abstinencia y convulsiones en el recién nacido. Se han descrito casos de abortos espontáneos <sup>18</sup> .
<b>Ketamina</b>		
D / A	Desconocido	Se demostró que es teratogénica en animales <sup>18</sup> .
<b>Litio</b>		
D / D	1°, 2° y 3°	Produce efectos teratogénicos cardiovasculares (anomalía de Ebstein), hipoglucemia, diabetes insípida <sup>4</sup> , nacimientos pretérmino y abortos espontáneos. Hay reportes de arritmias, ictericia e hipotiroidismo. Datos epidemiológicos recientes muestran que el riesgo es menor al que se creía. Se sugiere monitorear los niveles maternos <sup>5</sup> .
<b>Pamidronato</b>		
D / B3	1°, 2° y 3°	La experiencia clínica es insuficiente. Existe un riesgo teórico de daño fetal (anomalías esqueléticas). Reportes de literatura indican que podría producirse hipocalcemia leve y transitoria al nacimiento <sup>18</sup> .
<b>Penicilamina</b>		
D / D	1°, 2° y 3°	Produce defectos del tejido conectivo (piel laxa, hiperflexibilidad de articulaciones, hernia inguinal), defectos del paladar y los pulmones, cutis laxa <sup>2</sup> , hidrocefalia, parálisis cerebral y artrogriposis múltiple. No se recomienda su discontinuación en enfermedad de Wilson ya que puede ser fatal para la madre. En animales los efectos teratogénos parecen prevenirse cuando se administra conjuntamente con cobre <sup>5,17</sup> .
<b>Acetazolamida</b>		
C / B	1°, 2° y 3°	Existen reportes de glaucoma congénito, microftalmia, ductus persistente, teratoma sacrococcigeo, hipocalcemia e hipomagnesemia. No se demostró que sea teratogénico en animales <sup>18</sup> .

## 8- SITIOS DE CONSULTA

- a) **MOTHERISK:** <http://www.motherisk.org/women/drugs.jsp>
- b) **SITTE:** Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español <http://www.fundacion1000.es/sitte>
- c) **REGISTRO NACIONAL DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE ARGENTINA:** <http://www.msal.gov.ar/congenitas/>
- d) **LÍNEA SALUD FETAL:** es un servicio gratuito de información para médicos y pacientes sobre los efectos que los medicamentos y otros agentes químicos, físicos o biológicos producen en el embarazo. Teléfono: 0800 – 444 – 2111. Horario de atención: lunes a viernes de 9 a 15 hs. E-Mail: [saludfetal@renac.com.ar](mailto:saludfetal@renac.com.ar). Pagina WEB: [http://www.anlis.gov.ar/?page\\_id=167](http://www.anlis.gov.ar/?page_id=167)
- e) **MOTHERTOBABY:** <https://mothertobaby.org/es/hojas-informativas/> (en español)
- f) **SAFEFETUS:** <http://safefetus.com/index.php>
- g) **UK TERATOLOGY INFORMATION SERVICES:** <http://www.medicinesinpregnancy.org/>

## 9- CONCLUSIONES

El siguiente informe es una guía preliminar que permite ampliar y fortalecer el conocimiento en el equipo de salud de la atención de pacientes en edad fértil con drogas teratogénicas. También está destinado al asesoramiento de dichos pacientes con la implementación de un algoritmo que permita promover y estimular la educación y/o prevención.

Se trata de la primera instancia de un plan de trabajo que permitirá coordinar acciones desde el equipo de Farmacovigilancia hacia la comunidad hospitalaria y desde el Hospital fortalecer las redes de prevención gubernamentales basados en la cooperación mutua mediante sistemas adecuados de vigilancia y prevención.

En este contexto, el desarrollo de las Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC) mediante la telemedicina podría orientar a otros pediatras y miembros del equipo sanitario de otras provincias argentinas.

## 10- ANÁLISIS DE IMPACTO

### DIAGNÓSTICO DE SITUACIÓN HOSPITAL GARRAHAN



Se realizará, luego de la implementación, una revisión de la propuesta mediante el monitoreo de las acciones llevadas a cabo para poder definir el impacto y establecer mejoras en el proceso.

## 11- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chung, Wendy. "Teratogens and their effects." *The New Public Health: An Introduction for the 21st Century* (2015).
2. Petracchi, F. (2015). ACTUALIZACION SOBRE AGENTES TERATOGENOS
3. Niebyl J, Simpson, J, *Glob. libr. women's med.*, (ISSN: 1756-2228) 2 008; DOI 10.3843/GLOWM.10096
4. Obicán S, Scialli AR. 2011. Teratogenic exposures. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*
5. Gadow, E. C., Paz, J. E., López-Camelo, J. S., Dutra, M. D. G., Queenan, J. T., Simpson, J. L., ... & Castilla, E. E. (1998). Unintended pregnancies in women delivering at 18 South American hospitals. NFP-ECLAMC Group. Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Human Reproduction*, 13(7), 1991-1995.
6. Finer, L. B., & Zolna, M. R. (2011). Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception*, 84(5), 478-485.
7. Barbero P. *Curso Reacciones Adversas a Medicamentos en Pediatría. Farmacovigilancia en hospitales. Hospital Garrahan. 2014. Embarazo y notificación a farmacovigilancia: ¿cuándo, cómo y por qué?*
8. Buhimschi, C. S., & Weiner, C. P. (2009). Medications in pregnancy and lactation: part 1. *Teratology. Obstetrics & Gynecology*, 113(1), 166-188.
9. Adam, M. P., Polifka, J. E., & Friedman, J. M. (2011, August). Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 157, No. 3, pp. 175-182). Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
10. Dunlop, A. L., Gardiner, P. M., Shellhaas, C. S., Menard, M. K., & McDiarmid, M. A. (2008). The clinical content of preconception care: the use of medications and supplements among women of reproductive age. *American journal of obstetrics and gynecology*, 199(6), S367-S372.
11. Bastow B, Isaacs C. *Teratology and Drug Use During Pregnancy. Medscape, 2016*
12. Polifka, J. E., Faustman, E. M., & Neil, N. (1997). Weighing the risks and the benefits: a call for the empirical assessment of perceived teratogenic risk. *Reproductive Toxicology*, 11(4), 633-640.
13. Conover, E. A., & Polifka, J. E. (2011, August). The art and science of teratogen risk communication. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 157, No. 3, pp. 227-233). Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
14. Koren, G., Bologa, M., Long, D., Feldman, Y., & Shear, N. H. (1989). Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. *American journal of obstetrics and gynecology*, 160(5), 1190-1194.
15. Hancock, R. L., Koren, G., Einarson, A., & Ungar, W. J. (2007). The effectiveness of teratology information services (TIS). *Reproductive Toxicology*, 23(2), 125-132.
16. Pole, M., Einarson, A., Paireudeau, N., Einarson, T., & Koren, G. (2000). Drug labeling and risk perceptions of teratogenicity: a survey of pregnant Canadian women and their health professionals. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 40(6), 573-577.
17. Draper JC, Chelmsow D, *Teratology and use during pregnancy. MEDSCAPE DRUGS, DISEASE AND PROCEDURES. Jul 2013.*
18. In DRUGDEX Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics; 2017 [cited 11 may 2017]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Subscription required to view.
19. Mikhail V. Blagosklonny (2005) *Teratogens as Anticancer Drugs, Cell Cycle*, 4:11, 1518-1521
20. Cardonick E, Iacobucci A. *Use of chemotherapy during human pregnancy. 2004 Lancet Oncol.*
21. Paskulin GA, Gazzola Zen PR, de Camargo Pinto LL, Rosa R, Graziadio C. *Combined chemotherapy and teratogenicity. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73:634-7.
22. Technical update on treatment optimization: use of efavirenz during pregnancy: a public health perspective. *World Health Organization, 2012*
23. Pilmis, Benoît, et al. "Antifungal drugs during pregnancy: an updated review." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2014): dku355.
24. Barbero, P., Ricagni, C., Mercado, G., Bronberg, R., & Torrado, M. (2004). Choanal atresia associated with prenatal methimazole exposure: three new patients. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 129(1), 83-86.
25. Bartalena, L., Bogazzi, F., Braverman, L. E., & Martino, E. (2001). Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *Journal of endocrinological investigation*, 24(2), 116-130.



### Área de Farmacia

Combate de los Pozos 1881, 1º piso - (1246) CABA  
Tel: 4122-6000 Interno 6301