

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**ESTUDIO CASO-CONTROL DEL POTENCIAL EFECTO
TERATOGENICO DE LOS ANTIBIÓTICOS: USO
RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS DURANTE LA
GESTACIÓN**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

María Teresa Pavón de Paz

Bajo la dirección de la Doctora:

María Luisa Martínez-Frías

Madrid, 2003

ISBN: 84-669-2131-1

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



***Estudio caso-control del potencial efecto teratogénico
de los antibióticos. Uso racional de antibióticos
durante la gestación***

Memoria que presenta

M^a TERESA PAVÓN DE PAZ

Para optar al Grado de Doctor en Medicina.

Dirigida por

La Prof. Dra. MARIA LUISA MARTINEZ-FRIAS

MADRID, 2003

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



***Estudio caso-control del potencial efecto
teratogénico de los antibióticos. Uso racional
de antibióticos durante la gestación***

Vºbº
ML Martínez –Frías
Directora de la tesis

El interesado
Mª Teresa Pavón de Paz

A mis padres

A Jesús

A mis hijos, Ismael y Ángel

María Luisa Martínez-Frías, Profesor titular de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Directora del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) y del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo,

CERTIFICA:

Que ha dirigido el trabajo **“Estudio caso-control del potencial efecto teratogénico de los antibióticos. Uso racional de antibióticos durante la gestación”**, que será presentado por Dña. M^a Teresa Pavón de Paz para optar al Grado de Doctor en Medicina.

En Madrid, a 24 de Marzo de dos mil tres.

Fdo. Prof. Dra. María Luisa Martínez-Frías
Profesora titular de Farmacología

AGRADECIMIENTOS

A la **Prof. Dra. M^a Luisa Martínez-Frías**, directora de esta tesis, quien como buen maestro me inició en la ciencia de la Teratología. Sin su estímulo, su paciente dedicación y ayuda hubiese sido imposible la finalización de esta Memoria.

A la **Dra. Elvira Rodríguez Pinilla** por su comprensión e inestimable apoyo “en la retaguardia”. A la Dra. Consuelo Mejías Pavón y a la Dra. Griselda Dequino por su desinteresada colaboración.

A **Jesús, a mis padres y a mis hermanas**, por la confianza que me han demostrado, por su cariño, por su apoyo incondicional y porque no han dudado nunca en poner a mi entera disposición todos los medios para poder realizar esta Memoria y desarrollarme como médico.

A **D. Mariano Llorente Cerro** y **D. Emilio Sánchez Cerrato** por su ayuda en el tratamiento informático de los datos. Al **resto de mis compañeros del Grupo Coordinador del ECEMC** que dedican su trabajo y esfuerzos diarios a la prevención de defectos congénitos y que siempre me han prestado su colaboración.

A todos **los miembros del Grupo Periférico del ECEMC**, por su trabajo desinteresado en la recogida de la información.

Al **Dr. Antonio Valentín Huete** por su entusiasmo y el interés con el que ha seguido el desarrollo de esta Memoria.

A **los niños con defectos congénitos y a sus familias** por su entereza a la hora de aportar su dura experiencia en el camino de la prevención de defectos congénitos para que otros niños puedan nacer sanos.

A **todos los que creen en nosotros**, porque el futuro existe.

Este trabajo ha sido realizado, en parte, gracias a la ayuda de formación e investigación recibida por el Doctorando, a través de ASEREMAC (Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas) del FIS (Proyecto FIS nº 97/0111).

***Te construí con mimo
en mis entrañas,
te protegí de todo
con mi alma,
te soñé,
te deseé,
te imaginé sonriente y bello.***

***Te alcanzó el rayo,
te deformó la tormenta.
¡Ay mi niño, como te quiero!***

Jesús Ocaña Miguel

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Aspectos generales del uso de antibióticos durante la gestación	2
1.2 Aspectos históricos.....	3
1.3 Definición de los agentes antimicrobianos.....	4
1.4 Clasificación de los agentes antimicrobianos	5
• 1.4.1 Estructura química	6
• 1.4.2 Mecanismo de acción	6
1.5 Conceptos básicos sobre los potenciales efectos teratogénicos de los medicamentos	9
1.6 Revisión bibliográfica sobre los potenciales riesgos de los agentes antimicrobianos utilizados durante la gestación.....	21
• 1.6.1 Aminoglucósidos	21
Estreptomicina	24
Kanamicina	27
Neomicina.....	29
Amikamicina	31
Dibekamicina	32
Tobramicina	33
Gentamicina	34
Netilmicina	35
Sisomicina	36
Espectinomicina.....	37
• 1.6.2 Cefalosporinas	38
• 1.6.3 Cloranfenicol	43
• 1.6.4 Fosfomicina.....	47
• 1.6.5 Macrólidos y Lincosamidas	49
1.6.5.1 Macrólidos verdaderos	50
- Eritromicina.....	50
- Espiramicina	55
- Claritromicina.....	56
- Josamicina.....	57
- Midecamicina.....	58
- Roxitromicina.....	58

- Oleandomicina y Troleandomicina.....	59
- Azitromicina	60
1.6.5.2 Lincosamidas	61
- Lincomicina.....	61
- Clindamicina	63
• 1.6.6 Penicilinas.....	65
• 1.6.7 Quinolonas.....	69
1.6.7.1 Quinolonas no fluoradas de primera generación.....	70
- Acido nalidíxico.....	70
- Cinixacina	73
1.6.7.2 Quinolonas fluoradas de segunda generación	74
• 1.6.8 Rifampicinas	77
• 1.6.9 Tetraciclinas.....	81
• 1.6.10 Trimetoprim.....	85
2. OBJETIVOS	88
2.1 Objetivo general.....	89
2.2 Objetivos concretos	89
3. MATERIAL UTILIZADO PARA EL ESTUDIO. DESCRIPCION DEL ECEMC.....	90
4. METODOLOGIA SEGUIDA	105
4.1 Codificación de fármacos	106
4.2 Fármacos analizados.....	106
4.3 Análisis realizados	107
• 4.3.1 Estudio del perfil de consumo	107
• 4.3.2 Metodología para el estudio caso-control	112
4.3.2.1 Selección de casos	114
4.3.2.2 Selección de defectos	114
4.3.2.3 Selección de controles	115
4.3.2.4 Definición de expuestos	115

- 4.3.3 Metodología estadística del estudio multivariado..... 116
- 4.3.3.1 Selección de potenciales factores de confusión..... 116

5. RESULTADOS 118

5.1 Resultados del consumo de antibióticos durante la gestación..... 119

- 5.1.1 Consumo global 119
- 5.1.2 Consumo por años..... 125
- 5.1.3 Consumo por Comunidades Autónomas 157
- 5.1.4 Consumo por edad materna 179

5.2 Resultados del análisis de potenciales riesgos..... 182

• 5.2.1 Antibióticos sin mas especificación (J010) 182

- 5.2.1.A *Análisis global*..... 183
- 5.2.1.B *Análisis por entidades*..... 184
 - 5.2.1.B.1 *Con sus propios controles*..... 184
 - 5.2.1.B.2 *Con controles +/- 45 días*..... 185
- 5.2.1.C *Análisis multivariado* 186

• 5.2.2 Tetraciclinas (J01A) 188

- 5.2.2.A *Análisis global*..... 188
- 5.2.2.B *Análisis por entidades*..... 189
 - 5.2.2.B.1 *Con sus propios controles*..... 189
 - 5.2.2. B.2 *Con controles +/- 45 días*..... 190
- 5.2.2.C *Análisis multivariado* 191

• 5.2.3 Cloranfenicol (J01B) 192

- 5.2.3. A *Análisis global* 192

• 5.2.4 Penicilinas (J01C, J01H, J01L)..... 193

- 5.2.4.1 Penicilinas de amplio espectro 194
 - 5.2.4.1.A *Análisis global*..... 194
 - 5.2.4.1.B *Análisis por entidades*..... 195
 - 5.2.4.1.B.1 *Con sus propios controles*..... 195
 - 5.2.4.1.B.2 *Con controles +/- 45 días*..... 196
 - 5.2.4.1.C *Análisis multivariado* 199
- 5.2.4.2 Penicilinas de medio y reducido espectro 203
 - 5.2.4.2 A *Análisis global*..... 203
 - 5.2.4.2.B *Análisis por entidades*..... 204
 - 5.2.4.2.B.1 *Con sus propios controles*..... 204
 - 5.2.4.2.B.2 *Con controles +/- 45 días*..... 204
 - 5.2.4.2.C *Análisis multivariado* 205

5.2.4.3 Penicilinas de espectro reducido hacia Gram –	206
5.2.4.3.A Análisis global.....	206
• 5.2.5 Cefalosporinas (J01D)	208
5.2.5.A Análisis global.....	208
5.2.5.B Análisis por entidades.....	209
5.2.5.B.1 Con sus propios controles.....	209
5.2.5.B.2 Con controles +/- 45 días	209
5.2.5.C Análisis multivariado	210
• 5.2.6 Macrólidos y Lincosamidas (J01F).....	212
5.2.6.A Análisis global.....	212
5.2.6.B Análisis por entidades.....	213
5.2.6.B.1 Con sus propios controles.....	213
5.2.6.B.2 Con controles +/- 45 días	213
5.2.6.C Análisis multivariado	214
• 5.2.7 Aminoglucósidos (J01K)	216
5.2.7.A Análisis global.....	216
5.2.7.B Análisis por entidades.....	217
5.2.7.B.1 Con controles propios	217
5.2.7.B.2 Con controles +/- 45 días	217
5.2.7.C Análisis multivariado	218
• 5.2.8 Rifampicinas (J01M)	219
5.2.8.A Análisis global.....	219
• 5.2.9 Otros antibióticos expt. sulfamidas. Fosfomicina (J01N) 220	220
5.2.9.A Análisis global.....	220
5.2.9.B Análisis por entidades.....	221
5.2.9.B.1 Con sus propios controles.....	221
5.2.9.B.2 Con controles +/- 45 días	222
5.2.9.C Análisis multivariado	223
• 5.2.10 Quinolonas (J03B2A y G04A1A).....	225
5.2.10.A Análisis global.....	225
5.2.10.B Análisis por entidades.....	226
5.2.10.B.1 Con sus propios controles.....	226
5.2.10.B.2 Con controles +/- 45 días	227
5.2.10.C Análisis multivariado	228

6. DISCUSIÓN..... 231

A. Consumo de antibióticos durante la gestación	234
B. Resultados que confirman observaciones previas	242
C.Resultados que generan nuevas hipótesis sobre potenciales riesgos teratogénicos	247
D. Efectos adversos que, aún cuando no son objeto de este trabajo, están bien	

establecidos y no pueden olvidarse al tratar con antibióticos a las mujeres embarazadas.....	252
E. Grupos de antibióticos de los que no hay estudios y no ha sido posible analizar por su bajo consumo durante la gestación.....	254

7. CONCLUSIONES Y USO RACIONAL DE ANTIBIOTICOS DURANTE LA GESTACIÓN 259

8. BIBLIOGRAFÍA..... 264

INDICE DE TABLAS

Tabla nº 1: Material utilizado para el análisis del consumo de antibióticos durante la gestación (Primera Parte del Trabajo)	95
Tabla nº 2: Material utilizado para el análisis caso-control (Segunda parte del Trabajo)	96
Tabla nº 3: Material utilizado para el análisis multivariado (Tercera parte del Trabajo)	97
Tabla nº 4: Hospitales que han colaborado durante el periodo de estudio: Distribución por Comunidades Autónomas y Provincias	98
Tabla nº 5: Consumo de antibióticos sistémicos (J01) en cualquier momento de la gestación	123
Tabla nº 6: Consumo de antibióticos sistémicos (J01) en el primer trimestre de la gestación	124
Tabla nº 7: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1976	136
Tabla nº 8: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1977	137
Tabla nº 9: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1978	138
Tabla nº 10: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1979	139
Tabla nº 11: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1980	140
Tabla nº 12: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1981	141
Tabla nº 13: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1982	142
Tabla nº 14: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1983	143
Tabla nº 15: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1984	144
Tabla nº 16: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1985	145
Tabla nº 17: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la	

gestación durante el año 1986	146
Tabla nº 18: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1987	147
Tabla nº 19: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1988	148
Tabla nº 20: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1989	149
Tabla nº 21: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1990	150
Tabla nº 22: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1991	151
Tabla nº 23: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1992	152
Tabla nº 24: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1993	153
Tabla nº 25: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1994	154
Tabla nº 26: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1995	155
Tabla nº 27: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación durante el año 1996	156
Tabla nº 28: Consumo de antibióticos (J01) por Comunidades Autónomas (Periodo: 1995 –1996)	159
Tabla nº 29: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en Andalucía	161
Tabla nº 30: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en Aragón.....	162
Tabla nº 31: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en Asturias	163
Tabla nº 32: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en Baleares	164
Tabla nº 33: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en Canarias.....	165
Tabla nº 34: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en Cantabria.....	166
Tabla nº 35: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en Castilla – La Mancha.....	167
Tabla nº 36: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en Castilla – León.....	168
Tabla nº 37: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en Cataluña	169
Tabla nº 38: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en Comunidad Valenciana	170
Tabla nº 39: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en Extremadura.....	171
Tabla nº 40: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en Galicia	172
Tabla nº 41: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en La Rioja	173
Tabla nº 42: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la	

gestación en Madrid	174
Tabla nº 43: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en Murcia.....	175
Tabla nº 44: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en Navarra.....	176
Tabla nº 45: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en País Vasco	177
Tabla nº 46: Consumo de antibióticos (J01) en cualquier momento de la gestación en Andorra.....	178
Tabla nº 47: Distribución del consumo de antibióticos (J01) por grupos de edad materna (casos).....	180
Tabla nº 48: Distribución del consumo de antibióticos (J01) por grupos de edad materna (controles).....	181
Tabla nº 49: Exposición a Antibióticos sin mas especificación durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido	183
Tabla nº 50: Entidades malformativas relacionadas con la exposición a Antibióticos sin más especificación durante el primer trimestre de la gestación (Población control utilizada: controles propios.....	184
Tabla nº 51: Exposición a Antibióticos sin más especificación durante el primer trimestre de la gestación. Utilización de controles +/- 45 días	185
Tabla nº 52: Exposición a Antibióticos sin más especificación durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos.....	186
Tabla nº 53: Resultados del riesgo ajustado tras controlar los factores de confusión mediante un análisis de regresión logística para la exposición prenatal a Antibióticos sin más especificación durante el primer trimestre de la gestación	187
Tabla nº 54: Exposición a Tetraciclinas durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido.....	188
Tabla nº 55: Exposición a Tetraciclinas durante el primer trimestre de la gestación. Utilización de controles +/- 45 días.....	190
Tabla nº 56: Exposición a Tetraciclinas durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos	191
Tabla nº 57: Resultados del riesgo ajustado tras controlar los factores de confusión mediante un análisis de regresión logística para la exposición prenatal a Tetraciclinas durante el primer trimestre de la gestación.....	192
Tabla nº 58: Exposición a cloranfenicol durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido.....	193
Tabla nº 59: Exposición a Penicilinas de amplio espectro durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido	194
Tabla nº 60: Entidades de defectos congénitos relacionadas con la exposición a Penicilinas de amplio espectro durante el primer trimestre de la gestación	197
Tabla nº 61: Exposición a Penicilinas de amplio espectro durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos.....	199
Tabla nº 62: Resultados del riesgo ajustado tras controlar los factores de	

confusión mediante un análisis de regresión logística para la exposición prenatal a Penicilinas de amplio espectro durante el primer trimestre de la gestación	202
Tabla nº 63: Exposición a Penicilinas de medio y reducido espectro durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido	203
Tabla nº 64: Entidades de defectos congénitos relacionadas con la exposición materna a Penicilinas de medio y reducido espectro durante el primer trimestre de la gestación. Utilización de controles +/- 45 días.....	204
Tabla nº 65: Exposición a Penicilinas de medio y reducido espectro durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos	205
Tabla nº 66: Resultados del riesgo ajustado tras controlar los factores de confusión mediante un análisis de regresión logística para la exposición prenatal a Penicilinas de medio y reducido espectro durante el primer trimestre de la gestación	206
Tabla nº 67: Exposición a Penicilinas de reducido espectro hacia Gram – durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido	207
Tabla nº 68: Exposición a Cefalosporinas durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido.....	208
Tabla nº 69: Exposición a Cefalosporinas durante el primer trimestre de la gestación. Utilización de controles +/- 45 días.....	210
Tabla nº 70: Exposición a Cefalosporinas durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos	210
Tabla nº 71: Resultados del riesgo ajustado tras controlar los factores de confusión mediante un análisis de regresión logística para la exposición prenatal a Cefalosporinas durante el primer trimestre de la gestación.....	211
Tabla nº 72: Exposición a Macrólidos Y Lincosamidas durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido	213
Tabla nº 73: Exposición a Macrólidos y Lincosamidas durante el primer trimestre de la gestación. Utilización de controles +/- 45 días.....	214
Tabla nº 74: Exposición a Macrólidos y Lincosamidas durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos	215
Tabla nº 75: Resultados del riesgo ajustado tras controlar los factores de confusión mediante un análisis de regresioón logística para la exposición a Macrólidos y Lincosamidas durante el primer trimestre de la gestación.....	216
Tabla nº 76: Exposición a Aminoglucósidos durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido.....	217
Tabla nº 77: Exposición a Aminoglucósidos durante el primer trimestre de la gestación. Utilización de controles +/- 45 días.....	218
Tabla nº 78: Exposición a Aminoglucósidos durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos	218
Tabla nº 79: Exposición a Rifampicinas durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido.....	220
Tabla nº 80: Exposición a Otros antibióticos excepto sulfamidas durante el	

primer trimestre de la gestación: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido	221
Tabla nº 81: Entidades malformativas relacionadas con la exposición a otros antibióticos excepto sulfamidas durante el primer trimestre de la gestación	222
Tabla nº 82: Exposición a Otros antibióticos excepto sulfamidas durante el primer trimestre de la gestación. Utilización de controles +/- 45 días.....	223
Tabla nº 83: Exposición a otros antibióticos excepto sulfamidas durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos	224
Tabla nº 84: Resultados del riesgo ajustado tras controlar los factores de confusión mediante un análisis de regresión logística para la exposición prenatal a Otros antibióticos excepto sulfamidas durante el primer trimestre de la gestación	225
Tabla nº 85: Exposición a Quinolonas durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido.....	226
Tabla nº 86: Entidades malformativas relacionadas con la exposición a Quinolonas durante el primer trimestre de la gestación.....	227
Tabla nº 87: Exposición a Quinolonas durante el primer trimestre de la gestación. Utilización de controles +/- 45 días.....	228
Tabla nº 88: Exposición a Quinolonas durante el primer trimestre de la gestación: Riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos	229
Tabla nº 89: Resultados del riesgo ajustado tras controlar los factores de confusión mediante un análisis de regresión logística para la exposición prenatal a Quinolonas durante el primer trimestre de la gestación.....	230
Tabla nº 90: Uso racional de antibióticos durante la gestación.....	258

INDICE DE ESQUEMAS

Esquema nº 1: Estructura de las tablas de consumo	109
----------------------------------------------------------------	-----

INDICE DE GRAFICAS

Gráfica nº 1: Distribución anual del consumo de Antibióticos (J01) por vía sistémica.....	127
Gráfica nº 2: Distribución anual del consumo de Penicilinas de amplio espectro (J01C).....	128
Gráfica nº 3: Distribución anual del consumo de Otros antibióticos salvo sulfamidas (J01N).....	129
Gráfica nº 4: Distribución anual del consumo de Cefalosporinas (J01D) .	130
Gráfica nº 5: Distribución anual del consumo de Penicilinas de medio y reducido espectro (J01H)	131
Gráfica nº 6: Distribución anual del consumo de Tetraciclinas y combinaciones (J01A)	132
Gráfica nº 7: Distribución anual del consumo de Macrólidos (J01F)	133
Gráfica nº 8: Distribución anual del consumo de Aminoglucósidos (J01K)	134
Gráfica nº 9: Distribución anual del consumo de Penicilinas de espectro	

reducido hacia Gram negativos (J01L)	135
Gráfica nº 10: Consumo de Antibióticos sistémicos (J01) por Comunidades Autónomas en cualquier momento de la gestación	160

INDICE DE FIGURAS

Figura nº 1: Proceso disruptivo vascular debido a la hipertermia	236
Figura nº 2: Embriofetopatía por toxoplasmosis. Calcificaciones cerebrales	237
Figura nº 3: Embriofetopatía por toxoplasmosis. Hidrocefalia	237
Figura nº 4: Embriofetopatía por varicela	238

1. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

Dado que el presente trabajo es un estudio epidemiológico de tipo caso-control, para analizar el potencial efecto teratogénico de los antibióticos, como es lógico, no se va a entrar a considerar los aspectos farmacológicos de los antimicrobianos. Solo se expondrán algunos aspectos generales de una forma somera, por si fuera necesario para la interpretación de los resultados.

1.1. ASPECTOS GENERALES DEL USO DE ANTIBIOTICOS DURANTE EL EMBARAZO

Desde el descubrimiento del efecto que la talidomida producía sobre el desarrollo embrionario/fetal humano (Lenz, 1961), ha existido una constante preocupación ante la posibilidad de que otros fármacos, utilizados por la mujer durante la gestación, pudieran producir efectos adversos sobre el embrión y/o el feto. A partir de ese momento se abandona la vieja creencia de que todas las anomalías debían ser de origen genético y, por tanto inevitables, y se marca el inicio del estudio de agentes ambientales (esencialmente fármacos) en la búsqueda de la causalidad de los defectos congénitos.

La selección óptima y bien fundamentada de agentes antimicrobianos para curar enfermedades infecciosas es un complejo procedimiento que requiere un buen criterio. Cuando está indicado un agente antimicrobiano, el objetivo es elegir uno que sea selectivo para el microorganismo infeccioso y que tenga el menor potencial posible para causar toxicidad o reacciones adversas en el paciente tratado. A este respecto, la mujer embarazada o en edad reproductiva es un paciente muy especial. El tratamiento farmacológico de la mujer gestante presenta unas características particulares debido a los cambios fisiológicos que acompañan al embarazo y que afectan a la absorción, distribución, metabolización y eliminación de los fármacos, pudiendo obligar a un reajuste en la dosificación de los mismos. Por otro lado, existe

la posibilidad de que el medicamento administrado alcance al embrión y feto exponiéndolo a los efectos del fármaco, con el consiguiente riesgo de inducir diversas alteraciones morfológicas o funcionales.

1.2. ASPECTOS HISTORICOS

Uno de los objetivos fundamentales no sólo de la farmacología, sino también de la ciencia biomédica o biológica y la medicina en general a lo largo de la historia, ha consistido en la posibilidad de control y tratamiento de las enfermedades infecciosas.

El concepto de que sustancias derivadas de un microorganismo vivo pueden matar a otro es casi tan antiguo como la misma ciencia médica. Más aún, la aplicación de la terapéutica antibiótica, sin saber que era tal, es mucho más antigua. Hace más de 2.500 años, los chinos ya conocían las propiedades terapéuticas de la cáscara enmohecida de la soja aplicada a carbuncos, forúnculos e infecciones similares. Durante muchos siglos la literatura médica ha ofrecido descripciones de efectos beneficiosos para las infecciones tras la aplicación de tierra y diversos vegetales, en su mayoría probablemente fuentes de mohos y bacterias formadoras de antibióticos.

El verdadero desarrollo de esta parte de la terapéutica tuvo su punto de partida en las observaciones de Pasteur y Joubert, en 1877, sobre el origen microbiano de algunas enfermedades y la capacidad potencial de algunos microorganismos como agentes terapéuticos, fenómenos a los que Vuillenún y Ward dieron el nombre de antagonismo vital o "antibiosis" y en la formulación por parte de Paul Ehrlich de los principios generales de la quimioterapia antiinfecciosa (Pumarola A., 1975).

La moderna quimioterapia antimicrobiana, en la forma en la que la entendemos actualmente, se inicia con el descubrimiento y posterior introducción de la sulfanilamida (Domag, 1935) y alcanza su esplendor con la producción de la penicilina y su empleo en el hombre en el año 1941 por Fleming. En un cultivo en

placa de estafilococos patógenos donde se había producido una contaminación por un hongo *Penicillium notatum*, procedente del aire, Fleming observó que el desarrollo de una colonia del hongo había inhibido el crecimiento del estafilococo a su alrededor. La observación de Fleming determinó que el grupo de Oxford (Florey 1946; Abraham, 1949; Chain, 1954) aislara el primer antibiótico conocido, la *penicilina*. Es a partir de este momento cuando comienzan a obtenerse innumerables compuestos, sobre todo a partir de microorganismos, con potencial actividad antimicrobiana.

1.3. DEFINICION DE LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

Antimicrobiano es un término genérico que define tanto los compuestos obtenidos de forma natural o biosintética (antibióticos) como los obtenidos sintéticamente (quimioterápicos):

- a. **Antibiótico** es una sustancia química que desarrolla una actividad antimicrobiana, bien suprimiendo el crecimiento de microorganismos bien destruyéndolos. Su origen puede ser: a) natural o biológico, cuando se obtiene de cultivos de microorganismos que pueden ser hongos (*Cephalosporium*, *Penicillium*, *Micromonospora*) o b) semisintético, cuando se obtiene a partir de un núcleo básico de un agente obtenido de forma natural, y posteriormente se modifican algunas de sus características químicas para mejorar sus propiedades terapéuticas.
- b. **Quimioterápico** es un compuesto obtenido totalmente por síntesis química que también desarrolla actividad antimicrobiana.

En general, en la práctica clínica diaria se utiliza el término "antibiótico" para denominar a todos los agentes antimicrobianos. Así, un antibiótico, debe cumplir como mínimo tres condiciones (Pumarola y cols, 1975):

- 1ª. Poseer actividad antimicrobiana: se traduce en el denominado espectro de acción del antibiótico, consistente en su actuación frente a un grupo determinado y limitado de microorganismos (especificidad).
- 2ª. Poder desarrollar su actividad a bajas concentraciones (generalmente en el rango de los mcg/ml) y que suele expresarse como concentración mínima inhibitoria "CMI", capaz de inhibir el crecimiento bacteriano. Este concepto excluye a toda una gama de sustancias antibacterianas que son activas solamente a concentraciones muy elevadas y que tienen una procedencia muy diversa (vegetales superiores, reino animal, procesos de fermentación bacteriana o criptogámica, etc).
- 3ª. Ser tolerado por el huésped: es la base que permite la aplicación práctica en medicina. Los antibióticos, cuya toxicidad para las células del organismo debe ser mínima son, sin embargo, tan activos que pueden destruir las bacterias patógenas en el interior del organismo humano (sangre u otros tejidos).

1.4. CLASIFICACION DE LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

En la actualidad existen varias clasificaciones para agrupar a los agentes antimicrobianos dependiendo de la base que se utilice para cada una. En general, pueden clasificarse de acuerdo con su estructura química, su mecanismo de acción, su efecto bactericida o bacteriostático o su espectro de actividad. También pueden emplearse criterios tales como su utilización terapéutica, la producción de resistencias o la toxicidad. A continuación vamos a resumir exclusivamente las clasificaciones basadas tanto en la estructura química como en el mecanismo de acción, dado que estos dos aspectos van a facilitar la comprensión de los resultados de este estudio.

1.4.1. ESTRUCTURA QUIMICA

Esta suele ser la clasificación más utilizada, y puede introducir otros parámetros para una correcta adecuación clínicomicrobiológica. De acuerdo con ella existen los siguientes grupos (por orden alfabético): Aminoglucósidos o aminociclitoles aminoglucosídicos; Beta-lactámicos (Penicilinas, Cefalosporinas, Monobactámicos, Carbapenemes, Otros inhibidores de la beta-lactamasa); Cloranfenicol y derivados; Fosfomicina; Imidazólicos; Lincosamidas; Macrólidos; Nitrofurantoínas; Nitroimidazólicos; Pirimidinas; Poliénicos y Griseofulvina (antifúngicos); Polipeptídicos; Quinolonas; Rifampicinas; Sulfamidas y Tetraciclinas.

1.4.2. MECANISMO DE ACCION

La otra posible clasificación de los antimicrobianos (que se ha tenido en cuenta en este trabajo), en estrecha relación con su estructura química, se basa en los distintos mecanismos de acción. Desde el punto de vista molecular, los antimicrobianos de uso en clínica pueden ejercer su acción en las siguientes estructuras o funciones (Weinstein, 1968; Gale y Cunliffe, 1972):

a) **Inhibición de la síntesis de la pared celular** (Velasco y cols, 1992; Goodman y cols, 1988): forman parte de este grupo los antibióticos beta-lactámicos (penicilinas y cefalosporinas), la bacitracina, la cicloserina, la ristocetina y la vancomicina.

Todas las células vivas tienen membranas celulares o membranas plasmáticas que son imprescindibles para su integridad funcional. La membrana celular tiene una característica en común, su estructura lipoproteica, cualquiera que sea la especie de que se trate. Por tanto, los agentes que afecten a la membrana celular bacteriana posiblemente también lo harán con las membranas celulares de las células procariotas. No obstante, las bacterias tienen, aparte de la membrana celular, una pared celular externa rígida de la que carecen las células de los mamíferos. Sin ellas, las bacterias estallarían al encontrarse en el medio de la sangre o de los tejidos. Por otra parte, la presión interna de estas

células procariotas es de tres a cinco veces mayor en las bacterias gram-positivas que en las gram-negativas. La lesión de la pared celular o la inhibición de su formación, puede conducir a la lisis de la célula.

Durante el crecimiento y la división celular, la pared celular original debe alargarse y formar un septo entre las 2 células hijas, de manera que cuando éstas se separan, cada una tenga una pared externa completa. Esto requiere la síntesis de material nuevo de la pared, síntesis que deberá ser tanto más rápida cuanto más rápidos sean el crecimiento y la multiplicación. En consecuencia, la acción de los inhibidores de la síntesis será por una parte más eficaz cuanto más crezca y se multiplique la célula, y será selectiva, ya que la síntesis de la pared es característica de las bacterias pero no de las células de los mamíferos.

La síntesis de la pared celular tiene lugar en cuatro etapas: formación del precursor en el citoplasma, transporte del precursor a través de la membrana, formación del polímero lineal y la transpeptidación. Este último paso en la síntesis de la pared celular, la transpeptidación, es un entrecruzamiento de las cadenas de péptidoglicano mediante la unión de una D-ala de un azúcar-péptido de una cadena a una unidad de un azúcar péptido de un ácido diaminopimérico. Esta reacción de transpeptidación es catalizada por diferentes enzimas que son distintas según las especies bacterianas. Los antibióticos beta-lactámicos se fijan a los centros activos de la enzima en las especies sensibles y evitan la formación de los entrecruzamientos. La especificidad de penicilinas y cefalosporinas por las transpeptidasas que participan en la pared celular bacteriana, se debe a la semejanza de la estructura tridimensional de estos antibióticos a la D-alanil-alanina, que es el lugar de la cadena de peptidoglicano al que se fijan estos enzimas. La notable falta de toxicidad de los antibióticos beta-lactámicos para las células de los mamíferos se debe, sin duda, a la ausencia de esta pared celular con su peptidoglicano. Las diferencias en la susceptibilidad de las bacterias gram-positivas y gram-negativas a diferentes penicilinas o cefalosporinas depende probablemente de variaciones en la estructura de sus paredes celulares. Por otra parte, en las bacterias gram-negativas existe una membrana externa de naturaleza fosfolipídica que puede impedir el paso de estos fármacos.

- b) **Alteración en la función de la membrana celular:** Los fármacos que actúan por este mecanismo son: Nistatina, Polimixinas, Antibióticos antifúngicos, imidazoles y Anfotericina B.

La membrana celular es una barrera que mantiene la integridad de la célula llevando a cabo funciones de transporte activo. Si la integridad funcional de la membrana se altera, el equilibrio osmótico de la célula se altera y ésta muere.

El empleo de agentes que afectan a la membrana celular en la terapéutica antiinfecciosa se debe al hecho de que las membranas celulares de determinadas células y hongos se alteran con más facilidad que las membranas celulares de los mamíferos, lo que permite una actividad antibiótica relativamente selectiva.

- c) **Inhibición de la síntesis proteica:** Un numeroso grupo de antimicrobianos que incluye aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos y lincosamidas, ejerce su efecto antibacteriano inhibiendo la síntesis proteica en los organismos sensibles. En general, los antimicrobianos que inhiben la síntesis proteica tienen un efecto bacteriostático, a excepción de los aminoglucósidos que son bactericidas, quizá a través de otras acciones añadidas sobre la membrana celular. La síntesis proteica se produce gracias a la traducción de la información genética codificada en el ARNm.

La inhibición de la síntesis proteica es un complicado entramado de procesos de los que sólo se ha hecho en este apartado una pequeña mención (Pestka, 1971).

- d) **Inhibición de la síntesis o función de los ácidos nucleicos:** (Hitchings 1969; Grame, 1983). Hasta el momento actual se conocen tres mecanismos por los que los antimicrobianos pueden modificar la síntesis o la función de los ácidos nucleicos: 1) interfiriendo la replicación del ADN; 2) impidiendo la transcripción; 3) inhibiendo la formación de metabolitos esenciales. Las quinolonas actúan a

través del primer mecanismo, ya que inhiben el enzima ADN-girasa. Este enzima corta la doble hélice del ADN cromosómico en fragmentos a los que superenrolla en sentido negativo, para posteriormente proceder al sellado de los extremos de ADN que fueron cortados. Las quinolonas impedirían el cierre de los puntos de rotura anteriormente citados. Los fármacos que impiden la transcripción, como la rifampicina y la actinomicina, inhiben la ARN-polimerasa. La síntesis de ácidos nucleicos se interrumpe cuando se bloquea la formación de las bases púricas y pirimidínicas. El ácido fólico actúa como coenzima para la transferencia de unidades monocarbonadas de una molécula a otra, paso necesario para la formación tanto de timidina como de otros nucleótidos. Los mamíferos obtienen el ácido fólico de la dieta mientras que las bacterias deben sintetizarlo a partir del ácido p-aminobenzoico (PABA). Las diaminopiridinas (trimetoprín, pirimetamina, metotrexato) inhiben la dihidro-folato-reductasa, impidiendo el paso de ácido fólico a folínico, paso necesario para la síntesis de bases púricas y pirimidínicas. Las sulfamidias inhiben competitivamente la incorporación del PABA para la formación del ácido fólico y de ello se deriva su efecto antibacteriano.

1.5. CONCEPTOS BASICOS SOBRE LOS POTENCIALES EFECTOS TERATOGENICOS DE LOS MEDICAMENTOS

Como dijimos al principio de esta introducción, la selección óptima de agentes antimicrobianos para curar enfermedades infecciosas es especialmente compleja en el caso de la mujer embarazada o en edad reproductiva. Se trata, esencialmente, de elegir un fármaco que estando indicado para el control de la situación clínica materna, no produzca efectos adversos sobre el embrión y feto y que no altere su desarrollo. Pero ésto no es fácil. Por ello, es conveniente resumir la metodología que en el momento actual se desarrolla para el estudio de la teratogenicidad de los medicamentos, con el fin de clarificar los factores que dificultan predecir el riesgo que un determinado compuesto puede tener sobre el desarrollo embrionario/fetal humano.

Cualquier medicamento administrado durante la gestación es susceptible de dañar al embrión o feto. Por ello, las normas para su comercialización incluyen la necesidad de que sea investigado su potencial efecto teratogénico en los animales antes de ser utilizados en la clínica, aun cuando la experiencia ha demostrado que la ausencia de efectos dismorfogénicos en los animales no asegura que aquellos no puedan presentarse en los seres humanos ni viceversa. Por ejemplo, en los estudios realizados en las ratas y conejos con la talidomida no se mostró ningún efecto teratogénico (Delahunt CS y cols. 1966; Fritz H, 1966; Fabro S y cols., 1965) y, sin embargo, dió lugar al nacimiento de niños con graves defectos de extremidades y otros órganos y sistemas. Por otro lado, por los efectos mostrados en ratas (Klein KL y cols., 1981; Wilson JG y cols., 1977; Beall JR y col., 1985), la aspirina debería haber sido clasificada como potente teratógeno para el ser humano cuando realmente no lo es. Además, un mismo medicamento puede producir una multiplicidad de malformaciones diferentes y una determinada malformación puede ser causada por diferentes factores, incluídos distintos fármacos. Esta falta de especificidad entre causa y efecto, y la imposibilidad de extrapolar los hallazgos encontrados en estudios en animales de experimentación al ser humano, dificulta la posibilidad de establecer una relación entre las circunstancias que concurren en un embarazo humano y las posibles malformaciones que pueden observarse en el niño. Por otro lado, hay que considerar también que todas las parejas tienen un riesgo de un 5% en cada embarazo, de que el niño presente defectos congénitos. Más aún, con el desarrollo de las técnicas moleculares y del genoma humano, cada vez es más claro que los efectos teratogénicos están íntimamente relacionados con componentes genéticos y con ciertos polimorfismos.

Además, en los estudios con mujeres embarazadas nunca se puede alcanzar la situación de control que se obtiene en los estudios con animales de experimentación, en los que se definen claramente factores tales como la dosis, la vía de administración, la especie animal, el estado de la gestación y los métodos de examen entre otros, que pueden influir sobre la aparición de efectos tóxicos debidos a los medicamentos en estudio. Es fácil, pues, comprender las dificultades que entraña el reconocimiento de aquellos fármacos implicados en la aparición de

alteraciones congénitas en el niño, donde los factores que influyen en la gestación no están perfectamente controlados. Lamentablemente, hasta que el medicamento no ha sido utilizado extensamente y durante un largo periodo de tiempo en el ser humano, no se puede establecer su seguridad durante el embarazo. La dificultad para realizar estudios epidemiológicos y la pérdida de datos referentes a las historias de los embarazos que han finalizado en un aborto, en un feto o un niño malformado, son algunas de las razones fundamentales de la problemática existente para poder analizar si un determinado fármaco es o no, teratogénico.

En 1961 se reconoció que un medicamento, la talidomida (Lenz 1961), que había mostrado ser seguro en diversas especies de animales podía dar lugar a graves alteraciones en el embrión y feto humano. A partir de ese momento, se establecieron unas bases y metodología de la evaluación teratogénica de los fármacos. Estas fueron estructuradas por la "European Society of Study of Drug Toxicity" en 1965, la "Food and Drug Administration" americana un año después y por la "World Health Organization" (Organización Mundial de la Salud - OMS -) en 1967. En resumen, éstas fueron las siguientes:

La evaluación del poder teratogénico de los medicamentos corresponde a una de las fases de los estudios de reproducción que se llevan a cabo en animales. Estos estudios comprenden tres fases: a) estudio de la fertilidad, así como de las características del apareamiento; b) investigación de los posibles efectos dismorfológicos producidos por el fármaco administrado; c) supervivencia de las crías y desarrollo de éstas.

En los estudios teratológicos experimentales se recomienda utilizar al menos dos especies animales (una de ellas no roedor) y al menos dos dosis del fármaco. La dosis más alta debe ser cercana a la dosis máxima tolerada por la madre sin producirle efectos tóxicos.

La selección de la especie apropiada es uno de los graves problemas con los que tropieza la investigación teratológica. Las diferencias genéticas y constitucionales existentes entre las especies animales de experimentación y el ser

humano son una de las causas principales de la limitación que los estudios teratológicos tienen a la hora de extrapolar los resultados de experimentación a la especie humana.

Por otro lado, la selección de la especie animal está condicionada por la necesidad de disponer de un número elevado de animales, que sean fáciles de manejar, con periodos de gestación cortos y controlables adecuadamente y cuyo metabolismo sea lo más parecido al ser humano. La dificultad en disponer del número adecuado de primates, así como el costo de su mantenimiento y el largo periodo de gestación de los mismos, excluye a estos animales de su uso rutinario en la mayoría de los estudios teratológicos (Collins y Collins, 1976).

Desde el punto de vista biológico, la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco en las distintas especies animales, así como el mecanismo de acción del compuesto, sirven de base para establecer una relación entre las diferentes especies, y elegir así la más adecuada de acuerdo con las características físico-químicas del medicamento que se va a estudiar. Si éste presenta unas características de comportamiento cinético semejantes en el hombre y en una determinada especie animal, los resultados en el animal, aunque con reservas, podrían ser utilizados para establecer un posible efecto en el ser humano. Pero si el compuesto no es absorbido por el animal, o es absorbido pero no es distribuido a los tejidos fetales o embrionarios, o es rápidamente excretado o metabolizado de distinto modo que en el hombre y tiene un mecanismo de acción desconocido, será difícil establecer una correlación entre los animales y el ser humano. De acuerdo con la mayor o menor similitud de estas características podrá establecerse una mayor precisión a la hora de realizar estudios experimentales y tratar de realizar una aproximación de los posibles efectos sobre el embrión y feto humanos. A pesar de todo, la experiencia ha demostrado que esa extrapolación no es realista en la mayoría de los casos.

Teniendo en cuenta las consideraciones expuestas, lo deseable sería poder disponer de razas de animales que presentasen las características metabólicas necesarias para la evaluación de los distintos fármacos, y que éstos tuviesen

semejante comportamiento metabólico en el ser humano. Sin embargo, es conocido que en las crías recién nacidas de ratón, rata, cobaya y conejo (Bertelly y Casali, 1959) no están presentes los sistemas microsomales del hígado que son los que llevan a cabo las reacciones oxidativas de los medicamentos. En estos animales, aquellos sistemas oxidativos aparecen durante la primera semana de vida y alcanzan su normal funcionalidad alrededor de la octava semana, lo que no se corresponde con la especie humana. En ésta, ya se encuentra el sistema enzimático de oxidación hepática de los fármacos en una etapa temprana del desarrollo fetal. Por tanto, mediante la experimentación con estas especies animales, es imposible predecir la toxicidad en humanos de compuestos que desarrollan sus efectos a partir de los metabolitos procedentes de su oxidación. Este no es más que uno de los ejemplos de la dificultad de la extrapolación de los resultados de la experimentación animal al ser humano. Otro de los puntos importantes es el hecho de que no conocemos los mecanismos patogénicos básicos implicados en la inducción de los diferentes tipos de malformaciones. El conocimiento de los receptores moleculares de acción de los fármacos sería esencial en la determinación de las reacciones tóxicas, pero en la actualidad pocos han podido ser identificados. Si éstos fueran conocidos, se facilitaría la base para el reconocimiento de actividades tóxicas específicas, y de su ausencia o presencia, se podrían deducir las diferencias celulares, tisulares, individuales e incluso la variabilidad entre las especies en respuesta a un determinado fármaco.

Otra de las razones que influyen negativamente en la posibilidad de extrapolar correctamente los datos de la experimentación animal al ser humano, deriva del hecho de que el fármaco es administrado al hombre para tratar una condición patológica, mientras que en los estudios de toxicidad experimental el medicamento es administrado a animales totalmente sanos y en las mejores condiciones de control. La enfermedad modifica en gran medida la farmacocinética del medicamento y por ende su potencial toxicidad. No obstante, las características del animal sano y la metodología del estudio dificultan también la extrapolación de los datos animales a la mujer embarazada a través de otros factores, tales como las diferencias en la constitución genética del animal y de la especie humana, el influjo ambiental, la alimentación, la aparición espontánea de enfermedades, etc.

Aún con la breve exposición de los factores que influyen en la extrapolación de los resultados de la experimentación animal al ser humano, podemos apreciar que las dificultades son más la regla que la excepción.

Aunque a veces con la experimentación animal, cabe predecir el efecto de un fármaco en humanos, hay que considerar que muchos medicamentos se comportan de manera diferente en el hombre y en el animal. En este sentido, los *ensayos clínicos* podrían considerarse necesarios para determinar la eficacia y seguridad de los medicamentos en el hombre. Sir Austin Bradford Hill, considerado el padre del ensayo clínico, lo definió como "un experimento cuidadosa y éticamente diseñado con el fin de poder contestar a preguntas concretas formuladas previamente" (Bull, 1959). Estas preguntas buscan conocer el efecto de determinados procedimientos diagnósticos o terapéuticos en el ser humano. Su objetivo fundamental es evaluar la utilidad de cualquier procedimiento médico en el hombre, antes de la generalización de su uso. Los ensayos clínicos con medicamentos se incluyen, en la actualidad, en el proceso de investigación imprescindible para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas que contribuyan a mejorar la calidad y esperanza de vida de los pacientes. La necesidad de conciliar los intereses del individuo que recibe el tratamiento, preservándolo del abuso o la explotación, con el interés de la sociedad en el avance del conocimiento médico, marca las normas éticas y legales a las que debe ajustarse la experimentación en humanos. No obstante, en el caso de las mujeres gestantes, sólo podrán ser partícipes de ensayos clínicos cuando al medicamento se le suponga una acción beneficiosa en diversos cuadros propios de una situación vital y no para estudiar, específicamente, un potencial efecto teratogénico (Decreto 944/1978 sobre Ensayos Clínicos. Ministerio de Sanidad y Consumo).

Otra de las circunstancias relacionada con la dificultad de identificación de fármacos teratogénos, es la falta de estudios en abortos. Durante las primeras semanas del desarrollo, algunos fármacos conllevan un incremento del riesgo para la aparición de abortos espontáneos. La falta de un análisis sistemático de estos abortos, que incluya un estudio morfológico, ha sido uno de los motivos que se ha

observado entre las "dificultades" de identificación de teratógenos. Hoy en día, este problema se ve agravado con la posibilidad de la Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE) tras la identificación de malformaciones fetales. Así, si se introdujera en el mercado un medicamento altamente teratogénico cuyas malformaciones asociadas fueran detectables ecográficamente, y por consiguiente se pudiera producir una IVE, los sistemas de vigilancia sobre recién nacidos existentes no detectarían ningún incremento en la aparición de esos defectos congénitos, y por tanto no habría ninguna alarma que condujera al estudio de posibles efectos teratogénicos de ese fármaco. Es más, si se realizara un estudio epidemiológico en recién nacidos del tipo caso-control, no sólo no se detectaría el efecto teratogénico, sino que, paradójicamente, al no poder detectar los "casos" expuestos (ya que se habrían abortado), obtendríamos un efecto protector para las malformaciones asociadas al medicamento, ya que sólo estarían registrados aquellos recién nacidos expuestos no malformados, y por tanto, pertenecientes a la población sana "control" (Martínez Frías, 1995).

Las dificultades para extraer conclusiones de la investigación con animales de experimentación que sean aplicables al hombre, junto con la dificultad de realizar ensayos clínicos con mujeres gestantes y la falta de estudios en abortos, hacen necesario disponer de sistemas simultáneos a los experimentales que nos permitan detectar, lo más pronto posible, los efectos adversos de los fármacos sobre el embrión y feto humanos. Por ello, la estructuración de sistemas observacionales que permitan el estudio y vigilancia permanente de los posibles efectos de los fármacos, parecen ser los métodos más eficaces de detección del potencial efecto de un fármaco para producir defectos congénitos. Estos métodos son básicamente dos:

- a) Publicaciones de "*Case-Reports*" o Casos Clínicos aislados que pueden ser útiles para establecer hipótesis para la identificación de teratógenos. La sospecha de una posible relación causal aumenta si se ve apoyada con casos similares descritos, si existe plausibilidad biológica y con datos de experimentación animal.
- b) Los *estudios epidemiológicos* basados en sistemas de registro de datos sobre defectos congénitos son un excelente medio para detectar efectos adversos de

los medicamentos y cuantificar sus riesgos. Son, además, una buena alternativa para detectar y medir el efecto de otros agentes potencialmente teratogénicos de muy baja distribución, o de agentes ampliamente distribuidos pero que presentan escasos niveles de teratogenicidad. La obtención de los datos necesarios para el análisis teratogénico se efectúa, generalmente, a través de sistemas de registro de información sobre defectos congénitos. Estos sistemas pueden tener diferentes tipos de diseño, pero básicamente los podemos limitar a dos, dependiendo del lugar donde se sitúe el observador:

- 1) Prospectivos: en los que la información se recoge para toda una población (cohorte) de mujeres embarazadas a las que se controla y sigue hasta el nacimiento de los niños.
- 2) Retrospectivos, generalmente del tipo caso-control: en los que la información se va recogiendo a medida que van naciendo niños con defectos congénitos (casos) y se acumula hasta tener un número suficiente. Se va recogiendo también la misma información para una muestra de la población de niños sin defectos congénitos (controles), con los que se comparan los resultados que se obtienen del grupo de niños con defectos.

Aún con las dificultades ya comentadas para la extrapolación de los resultados de la experimentación animal, la evaluación del efecto teratogénico teniendo en cuenta los resultados experimentales y los datos sobre estudios observacionales en el hombre, se han utilizado para establecer varias categorías de posible riesgo para el hombre, con objeto de ofrecer al clínico la información existente sobre el riesgo teratogénico de cada fármaco. En estas clasificaciones se encuadra a cada fármaco dentro de una categoría de riesgo determinada. No obstante, dada la necesidad de realizar una evaluación individualizada teniendo en cuenta otros aspectos como: riesgo-beneficio, dosis, momento de la gestación, tipo de enfermedad, etc, hoy día no se consideran especialmente útiles ni adecuadas, sino sólo orientativas. De hecho, todas las clasificaciones implican una simplificación del problema de cada producto y aportan una información insuficiente, y frecuentemente alarmista, aún cuando hasta fechas recientes ha sido la única ayuda de la que disponía el clínico.

Entre estas clasificaciones, las dos más conocidas son las siguientes:

a) Clasificación de las categorías de riesgo establecidas por la "**Food and Drug Administration**" (Federal Register, FDA, 1980). Esta clasificación incluye a los diferentes fármacos en cinco categorías:

Categoría A: Incluye los fármacos para los que estudios controlados en embarazadas no han detectado que exista riesgo para el feto en el primer trimestre (y no hay evidencias de riesgo en segundo y tercer trimestre), por lo que la posibilidad de daño fetal es remota.

Categoría B: Incluye los fármacos que se encuentran en dos tipos de situaciones: - (1), aquellos en los que los estudios en animales de experimentación no han mostrado riesgo fetal y no disponemos de estudios controlados en mujeres embarazadas; - (2), aquellos medicamentos en los que los estudios experimentales con animales han mostrado un efecto adverso (distinto a disminución de fertilidad), pero que los estudios en embarazadas en el primer trimestre no lo han confirmado (y no hay evidencias de riesgo en trimestres posteriores).

Categoría C: Incluye fármacos que se encuentran en una de las dos siguientes situaciones: - (1), medicamentos que en los estudios de experimentación animal han mostrado efectos adversos fetales (teratogénicos, embriotóxicos u otros) y no hay estudios controlados en mujeres; - (2), medicamentos de los que no disponemos de estudios ni en experimentación animal ni en mujeres embarazadas. Los medicamentos incluidos en esta categoría sólo deberían ser utilizados durante la gestación en aquellas situaciones en las que el potencial beneficio materno justifique el potencial riesgo fetal.

Categoría D: Productos para los que existen evidencias positivas de efecto teratogénico en el hombre, no obstante, debido al riesgo (para la madre o el

embrión) que supone la enfermedad para la que deben ser utilizados, su uso en mujeres embarazadas puede estar justificado, sobre todo si no existen otros productos alternativos que no sean teratogénicos.

Categoría X: Incluye los fármacos que son considerados teratogénicos tanto en el hombre como en experimentación animal y en los que el riesgo fetal no justifica su utilización durante la gestación. El uso de estos medicamentos está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

b) La **Clasificación Australiana** incluye los distintos fármacos en las siguientes categorías de riesgo (Australian Drug Evaluation Committee, 1989):

Categoría A: Aquellos fármacos que no han mostrado un incremento en el riesgo para defectos congénitos ni otros efectos adversos en los estudios realizados sobre embarazos en seres humanos.

Categoría B: Existen tres posibilidades en esta categoría:

B1: los estudios realizados con animales de experimentación no han dado muestras de que el fármaco sea teratogénico;

B2: los estudios realizados con animales de experimentación son inadecuados, pero no han mostrado la existencia de algún tipo de efecto adverso sobre las crías expuestas prenatalmente;

B3: los estudios realizados con animales de experimentación han mostrado evidencias de riesgo fetal, pero se desconocen las repercusiones de los hallazgos en el hombre.

Categoría C: Están incluidos en esta categoría aquellos fármacos que, por sus características farmacológicas, causan o se sospecha que pudieran causar efectos adversos en el feto humano o en el recién nacido, sin producir malformaciones congénitas. Estos efectos pueden ser reversibles.

Categoría D: Se aplica para aquellos fármacos en los que se sospecha o

existe evidencia positiva de riesgo de malformaciones congénitas o daño irreversible para el feto en gestaciones humanas. Este tipo de fármacos pueden ser utilizados cuando la patología materna justifique el potencial riesgo fetal.

Categoría X: Incluye los fármacos que son considerados teratogénicos tanto en el hombre como en experimentación animal y en los que el riesgo fetal no justifica su utilización durante la gestación. El uso de estos medicamentos está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

El resultado final del efecto de un fármaco actuando sobre el desarrollo embrionario depende no sólo de la estructura y características del fármaco, sino de la susceptibilidad del individuo, que es de origen genético y por lo general desconocida. Por otra parte, la necesidad de utilizar ciertos medicamentos durante la gestación se deriva de la existencia de un problema médico. Esto complica la situación la mayoría de las veces, porque la enfermedad materna por la que la mujer requiere el tratamiento puede ser también teratogénica y, además, aunque no comportase un riesgo directo para el desarrollo, podría suponer un grave riesgo para la madre e, indirectamente para el producto de la gestación. Lo ideal para este tipo de situaciones, sería que el clínico pudiera disponer de información sobre el potencial efecto de las distintas enfermedades y de los diferentes medicamentos. De este modo, ante una mujer embarazada que padece una enfermedad, podría decidir con mayor seguridad, la actitud a seguir que comportase un menor riesgo tanto para la madre como para el feto. Sin embargo, la mayoría de las veces ésto no es posible por falta de estudios que analicen el riesgo teratogénico de los fármacos. Y este hecho es mucho más grave para los productos de nueva comercialización.

La responsabilidad en la prevención de los efectos adversos de los medicamentos sobre el embrión o feto es enorme e involucra a todos los individuos, y particularmente a los sanitarios e investigadores que están en las mejores condiciones de establecer relaciones causa-efecto entre la administración de fármacos y la aparición de alteraciones morfológicas o funcionales de origen prenatal. Por consiguiente, en la situación de embarazo, el uso racional de

medicamentos adquiere una particular importancia. Si entendemos por uso racional del medicamento que *"..los enfermos reciban los fármacos indicados para su situación clínica en dosis que satisfagan sus necesidades individuales, durante un periodo de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y la comunidad.."* (García Alonso y cols, 1988), en el caso de la gestante habría además que añadir, que la necesidad de la medicación materna debe justificar siempre el posible riesgo para el embrión o feto en desarrollo. Es decir, la evaluación riesgo/beneficio ha de ser especialmente cautelosa, ya que de ello se deriva un efecto irreparable en un segundo individuo que es el futuro niño. Consideramos por tanto, que se debería prestar una especial atención a la utilización de medicamentos (y entre ellos los antimicrobianos) durante la gestación.

El embarazo es pues un periodo en el cual se requiere un profundo conocimiento fisiopatológico y farmacológico, de forma que se tenga la precaución de no dañar al feto con el medicamento (Kozma y Araujo, 1980). En muchas ocasiones, la gestante no puede dejarse sin el tratamiento adecuado, ya que cualquier problema médico, por pequeño que parezca puede suponer un grave riesgo para el embrión y feto. Martínez-Frías y cols. (2001) han publicado el caso (Fig. 1, pg.237) de un feto que nació con graves defectos por amputación de las extremidades debido a un problema vascular generalizado que fue causado porque la madre tuvo fiebre de más de 40° C durante dos o tres días en el 4º mes del embarazo. Un tratamiento con el antipirético adecuado, hubiera evitado con toda seguridad este problema.

1.6. REVISION BIBLIOGRAFICA SOBRE LOS POTENCIALES RIESGOS DE LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS DURANTE LA GESTACION

1.6.1 AMINOGLUCOSIDOS

La ineficacia de la penicilina G en el tratamiento de infecciones por bacterias gram-negativas fue el primer estímulo que impulsó a los científicos a buscar un antibiótico eficaz frente a esos microorganismos. En 1944, Schatz, Bugie y Waskman anunciaron el descubrimiento del primer antibiótico aminoglucósido, la estreptomicina, a partir de una cepa de *Streptomyces griseus*. Posteriormente, utilizando otras especies del género *Streptomyces*, se han ido descubriendo el resto de los aminoglucósidos, con la excepción de la gentamicina, la sisomicina y la netilmicina que se han obtenido a partir de especies de otro actinomiceto, la *Micromonospora*.

a) **Estructura química y clasificación:** Bajo el nombre genérico de aminoglucósidos se encuentra englobado un grupo de antibióticos con una estructura química básica común. Como su nombre indica, cada aminoglucósido está formado por varios aminoazúcares ligados entre sí por enlaces glicosídicos. Son moléculas policatiónicas, siendo su polaridad en parte responsable de sus propiedades farmacocinéticas (Goodman y cols., 1988).

Los distintos aminoglucósidos comercializados en nuestro país en el momento actual pueden clasificarse en varias familias (Flórez y cols., 1983):

- Familia de la ESTREPTOMICINA: estreptomicina
- Familia de la NEOMICINA: neomicina, ribostamicina.
- Familia de la KANAMICINA: kanamicina, amikacina, dibekacina, tobramicina.
- Familia de la GENTAMICINA: gentamicina, netilmicina, sisomicina.
- Familia de la ESPECTINOMICINA: espectinomicina.

- b) **Mecanismo de acción de los aminoglucósidos**: Los fármacos aminoglucósidos interfieren en la biosíntesis de proteínas a nivel ribosómico en los microorganismos susceptibles (Shannon y Philips, 1982), es decir, inhiben la síntesis proteica y producen una lectura errónea del código genético a nivel ribosomal. Para que el antibiótico se una al ribosoma es necesario que penetre en la célula. Una vez en el interior, los aminoglucósidos se unen a los ribosomas y son capaces de alterar el ciclo normal de su función, o al menos de impedir el primer paso de la biosíntesis de proteínas que ocurre en dicho orgánulo (fase de iniciación) (Luzzato y cols., 1969). Por otro lado, existen evidencias de su capacidad para inducir errores en la codificación genética del triplete de ARNm, lo que conlleva la incorporación a la cadena polipeptídica de aminoácidos erróneos (Tai y cols., 1978).
- c) **Farmacocinética**: El hecho de que los aminoglucósidos sean cationes altamente polares, de naturaleza básica y con pka. entre 7.5 a 8, explica que su paso a través de membranas biológicas sea difícil. Los aminoglucósidos presentan escasa absorción por el tracto intestinal, concretamente, alrededor del 1-3% de la dosis administrada por vía oral o rectal es absorbida. Por el contrario, todos estos antibióticos son absorbidos rápidamente después de inyecciones intramusculares y subcutáneas. Se distribuyen de manera uniforme por todo el organismo. Llegan en concentraciones terapéuticas a pleura, peritoneo e incluso a espacio sinovial. En condiciones normales atraviesan mal la barrera hematoencefálica, pero con meninges inflamadas pueden alcanzar concentraciones suficientes en líquido cefalorraquídeo. Sólo se encuentran altas concentraciones en la corteza renal y en el sistema endo y perilinfático del oído interno. Presumiblemente, este hecho contribuye a su ototoxicidad y a su nefrotoxicidad. Los aminoglucósidos son excretados casi totalmente por filtración glomerular. Aunque la excreción de aminoglucósidos es similar en adultos y en niños mayores de 6 meses, en el neonato la vida media de estas sustancias puede prolongarse de forma significativa. Concretamente, en recién nacidos con un peso inferior a 2 Kg, los aminoglucósidos tienen una vida media de 8 a 11 horas durante la primera semana de vida. En los recién nacidos con pesos superiores a los 2 Kg la vida

media de estas sustancias es aproximadamente de 5 horas (Yow, 1977).

- d) **Toxicidad y efectos adversos:** En general, la utilización de los aminoglucósidos es muy limitada debido a la aparición de síntomas de toxicidad en individuos tratados con estos antibióticos. Todas las sustancias que pertenecen a este grupo tienen potencial para producir toxicidad ótica tanto a nivel auditivo como vestibular y coclear y a nivel renal, tanto reversible como irreversible. Si bien potencialmente todos los aminoglucósidos son capaces de producir oto- y nefrotoxicidad, existe cierto grado de toxicidad selectiva. Así, la neomicina es claramente el aminoglucósido con mayor potencia nefrotóxica y la estreptomina el de menor. A nivel de ototoxicidad, la gentamicina y la estreptomina tienen el mayor grado de toxicidad vestibular, mientras que la amikamicina, la kanamicina y la neomicina lo tienen más sobre la función auditiva (destrucción progresiva de células pilosas desde la base al apex de la cóclea). Sin embargo, determinar la frecuencia con la que se inducen efectos ototóxicos tras tratamientos con aminoglucósidos resulta extremadamente difícil. En este sentido, se ha estimado que la incidencia de ototoxicidad podría ser de hasta un 25% (Moore y cols., 1984). Los efectos ototóxicos pueden aparecer incluso varias semanas después de interrumpirse el tratamiento. Estudios en animales de experimentación han puesto de manifiesto la progresiva acumulación de los aminoglucósidos en el sistema peri y endolinfático del oído interno (Huy y cols., 1983). Dicha acumulación ocurre principalmente cuando las concentraciones en plasma son altas. Las vidas medias de los aminoglucósidos son 5 ó 6 veces mayores en los fluidos óticos que en el plasma. La ototoxicidad es el resultado de la progresiva destrucción de las células sensitivas cocleares y vestibulares, que son altamente sensibles a la acción de los aminoglucosidos. La nefrotoxicidad es, aparentemente, el resultado de la marcada acumulación y retención de los aminoglucósidos por las células tubulares proximales de la corteza renal (Aronoff y cols., 1983). Dichas células tienen la capacidad de regenerarse, por lo que los efectos nefrotóxicos de los aminoglucósidos son, en la mayoría de los casos, reversibles. La toxicidad está correlacionada con la dosis total administrada de estos antibióticos. Sin embargo, se ha estimado que aproximadamente entre el 8 y el 26% de los pacientes que reciben un aminoglucósido durante un periodo

largo de tiempo, desarrollan un leve deterioro renal, que, tal y como hemos comentado, casi siempre es reversible (Smith y cols., 1977). Por otra parte, los aminoglucósidos pueden actuar como bloqueantes neuromusculares produciendo parálisis muscular aguda y apnea. Aunque se han descrito casos en los que han aparecido estos efectos después de la administración intravenosa, intramuscular, e incluso oral de estos antibióticos (Holtzman, 1976), la mayoría de las veces se producen después de su administración intraperitoneal o intrapleural. También se han descrito otros efectos mucho menos frecuentes de los aminoglucósidos sobre el Sistema Nervioso Central, como disfunción del nervio óptico, neuritis periférica y parestesias, más comúnmente periorales (Goodman y cols., 1988). Por último, debe mencionarse que los aminoglucósidos poseen un pequeño potencial alergénico, que es el causante de la aparición de reacciones de hipersensibilidad de forma aislada.

e) **Estudios sobre la teratogenicidad de los aminoglucósidos**

En general, los aminoglucósidos atraviesan la barrera placentaria, observándose que la concentración en sangre fetal después de la administración materna de alguno de estos antibióticos es más baja que su concentración en sangre materna (Berkowitz y cols., 1986; Kelley-Buchanann, 1989).

Los trabajos publicados hasta el momento sobre los posibles efectos teratogénicos de cada uno de los principios activos de este grupo se detallan a continuación:

Estreptomicina

La estreptomicina es un aminoglucósido que se utiliza generalmente por vía parenteral para el tratamiento de la tuberculosis y de otras infecciones de origen bacteriano. La estreptomicina cruza rápidamente la placenta y pasa a la circulación fetal y al líquido amniótico, alcanzando unas concentraciones que son menores del 50% de las obtenidas en el suero materno (Woltz y Wyley, 1945; Heilman y cols., 1952).

Estudios de teratología en experimentación animal

El primer trabajo de experimentación animal sobre la posible teratogenicidad de la estreptomina del que se tiene referencias es de 1952. En este trabajo, Riskaer y cols. no observaron anomalías funcionales o histológicas en el aparato vestibular de las crías de chinchillas tratadas con estreptomina durante la gestación en dosis similares a las que se utilizan en los tratamientos humanos. Posteriormente, en 1961 Suzuki y Takenchi observaron un retraso en el crecimiento postnatal (durante el primer mes después del nacimiento) en crías de ratón expuestas prenatalmente a este antibiótico. La respuesta auditiva no se encontraba afectada en la descendencia de las hembras de rata y de ratón tratadas con dosis de estreptomina muy superiores a la dosis terapéutica humana.

En dos trabajos llevados a cabo en experimentación animal en 1963 y 1984 (Erickson-Strandvik y Gyllesten y Nomura y cols., respectivamente) no se observó un incremento de la frecuencia de malformaciones congénitas entre la descendencia de ratonas tratadas durante la gestación con estreptomina en dosis 5 ó 6 veces superiores a las que se utilizan en la práctica clínica humana.

Estudios epidemiológicos en el hombre

Los primeros investigadores que trabajaron con este antimicrobiano no observaron ototoxicidad en niños expuestos intraútero a estreptomina (Schatz y cols., 1944; Watson y Stow, 1948; Rubín y cols., 1950). Fue en 1950 cuando Leroux publicó la primera observación de sordera detectada en el hijo de 2 meses y medio de una mujer tratada con 30 mgr/día de estreptomina durante el octavo mes de la gestación. En otro trabajo posterior (Kern, 1962) se mostraba el caso de un recién nacido con sordera tras un tratamiento materno con 20 mgr. diarios de hidroestreptomina durante los cuatro primeros meses de la gestación. En 1964, Robinson y Cambon publicaron otros dos casos con sordera congénita tras la exposición materna durante la gestación a este aminoglucósido. Ambas mujeres estuvieron expuestas a 1 gramo diario de estreptomina, en un caso durante los dos

últimos meses, y en el otro de la 6^a a la 14^a semana de la gestación. Como ya hemos comentado anteriormente, uno de los efectos tóxicos mejor conocidos de los aminoglucósidos es el daño del nervio auditivo, por lo que no resulta extraño que pudiese conllevar efectos tóxicos similares en exposiciones antenatales.

Conway y Birt en 1965 publicaron un trabajo sobre 13 niños expuestos a fármacos aminoglucósidos durante cualquier momento de la gestación, que nacieron aparentemente normales. Tras un estudio de la función auditiva, los autores observaron que el test calórico era anormal en 6 de ellos, así como el audiograma era anormal en 4 de estos niños.

Marynowsky y Sianozecka (1972) reunieron un grupo de 1.619 recién nacidos cuyas madres habían seguido tratamiento antituberculoso durante la gestación con múltiples principios activos incluyendo la estreptomina. La incidencia de malformaciones congénitas en el grupo de expuestos a estreptomina fue la misma que en el grupo control que se estableció en este estudio (2,34% frente al 2,56%).

Por lo que respecta a estudios epidemiológicos prospectivos llevados a cabo sobre la teratogenicidad de la estreptomina en el hombre, el Proyecto Colaborativo Perinatal realizado por Heinonen y cols. en 1977, englobó los casos de 335 mujeres tratadas durante la gestación con estreptomina, de las cuales 135 habían estado expuestas a este aminoglucósido durante el primer trimestre. No se observó un incremento de la frecuencia de malformaciones congénitas. En este trabajo no se incluyó la sordera dentro de las anomalías estudiadas.

En relación con la frecuencia de aparición de ototoxicidad en el neonato expuesto prenatalmente a estreptomina, se han observado anomalías asintomáticas de la función auditiva o vestibular en una proporción superior al 10% en recién nacidos (Robinson y Cambon, 1964). No obstante, se cree que las anomalías sintomáticas de la función del octavo par craneal aparecen de forma mucho menos frecuente, especialmente cuando las dosis se calculan cuidadosamente, y la duración del tratamiento es limitada (Varpela y cols., 1969; WarKani, 1979; Donald y Sellors, 1981). Estos estudios encontraron una clara

dificultad en la exploración de las funciones auditiva y vestibular en el recién nacido, lo que suponía una complicación importante a la hora de abordar el estudio de los efectos ototóxicos de los aminoglucósidos en el feto y recién nacido. No obstante, estos trabajos son antiguos, por lo que los autores no contaban con las técnicas de exploración de la función auditiva y vestibular de las que se dispone en el momento actual.

Existen varios trabajos que resultaron negativos para la aparición de toxicidad fetal. A este respecto, un trabajo publicado en 1964, llevó a Lowe a concluir que el tratamiento con estreptomina para la tuberculosis en mujeres embarazadas no debe considerarse de riesgo para la aparición de ototoxicidad ni malformaciones en el embrión y/o feto. También Varpela y cols. en 1969 realizaron el estudio en un grupo de 50 hijos de mujeres que habían estado expuestas durante la gestación a estreptomina o hidroestreptomina, y no encontraron en ninguno de ellos problemas de audición. No obstante, el grupo de casos estudiados era muy pequeño.

Hasta el momento actual, en los estudios que hemos localizado y que han sido comentados anteriormente, aparte del efecto ototóxico, no se ha observado la aparición de ningún otro tipo de defecto congénito resultante de la exposición prenatal a estreptomina. Sin embargo, dado que sí parece que existe una relación entre la utilización de este agente durante la gestación y la aparición de ototoxicidad en los niños expuestos prenatalmente (Leroux, 1950; Kern, 1962; Robinson y Cambon 1964; Conway y Birt, 1965; Varpela y cols., 1969; Warkani, 1979; Donald y Sellors, 1981; Chan y Ng, 1985), se considera que la estreptomina es un antimicrobiano cuyo uso debería ser muy limitado (y tras una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio) durante la gestación. A pesar de todo, los estudios sobre malformaciones congénitas y estreptomina son muy escasos.

Kanamicina

La kanamicina es un antibiótico aminoglucósido que se utiliza fundamentalmente por vía parenteral para el tratamiento de infecciones bacterianas

producidas por gram negativos en condiciones de aerobiosis. La kanamicina atraviesa rápidamente la placenta humana (Good y Johnson, 1971).

Estudios de teratología en experimentación animal

El primer trabajo realizado con animales de laboratorio fue llevado a cabo en 1962 por Bevelander y Cohlán. Los autores no observaron defectos congénitos mayores entre la descendencia de ratas tratadas durante la gestación con kanamicina utilizando dosis superiores a las dosis terapéuticas humanas. Posteriormente (1975a), Matsuzaki y cols. describieron un incremento de la frecuencia de deformaciones de las extremidades en la descendencia de ratonas expuestas durante la gestación a kanamicina con dosis superiores a las que se suelen utilizar en la práctica clínica humana. También observaron un incremento de la frecuencia de muertes fetales, aunque no de malformaciones congénitas, entre la descendencia de conejas igualmente expuestas (Matsuzaki y cols., 1975b).

En estudios posteriores se han encontrado evidencias histológicas y electrofisiológicas de daño en el oído interno en chinchillas cuyas madres habían estado expuestas a kanamicina durante la gestación (Akiyoshi y cols., 1977; Dumas y Charachón, 1982). También en estudios realizados con cobayas por Raphael y cols. en 1983, se observó daño coclear y déficit acústico entre la descendencia de hembras tratadas durante la gestación. Yanagihara en 1986 realizó un trabajo donde se observó un incremento de defectos urogenitales en la descendencia de hembras de ratas expuestas durante la gestación a kanamicina.

Por otra parte, en estudios experimentales llevados a cabo en monos y conejos, la kanamicina no ha demostrado ser teratogénica (Madisso y cols., 1967; Courtney y cols., 1967). Onejeume y Khan (1984) administrando kanamicina a ratas preñadas no encontraron evidencias histológicas de daño ótico en la descendencia. Únicamente aparecían estos efectos en las crías tratadas postnatalmente.

Estudios epidemiológicos en el hombre

La primera referencia sobre la posible teratogenicidad de la kanamicina fue

puesta de manifiesto en una comunicación de Takase en 1965, en la que se describió una serie de cinco embarazadas expuestas a este aminoglucósido, y no se encontró relación con malformaciones en los recién nacidos expuestos prenatalmente. No obstante, la serie es demasiado pequeña para poder extraer conclusiones.

Por otra parte, Jones publicó en 1973 el caso de un niño con signos de ototoxicidad característicos de los aminoglucósidos, cuya madre había estado en tratamiento con kanamicina en la semana 28ª de la gestación. En este caso, la propia madre había desarrollado sordera a causa de dicho tratamiento.

Posteriormente, Nishimura y Tanimura (1976) realizaron un estudio retrospectivo sobre 391 mujeres expuestas durante periodos prolongados de la gestación a kanamicina, de las que 9 tuvieron niños que presentaban pérdidas en la audición. Según estos datos, la incidencia de ototoxicidad en el feto fue del 2,3%. Además, 5 de estos embarazos en los que se había producido la exposición entre la 6ª y la 8ª semana concluyeron con un aborto en las semanas 11-12 de la gestación. El estudio de los embriones mostró la ausencia de anomalías macroscópicas.

Por lo anteriormente expuesto, en el momento actual se considera que la kanamicina debe ser evitada durante la gestación, siempre que no exista una clara indicación médica. No obstante, debido a la escasez de trabajos de los que disponemos así como a la antigüedad de los mismos, se hace relevante la necesidad de realizar estudios epidemiológicos sobre este agente antimicrobiano, con técnicas de análisis más modernas.

Neomicina

La neomicina es un antibiótico aminoglucósido que se utiliza generalmente por vía tópica para el tratamiento de una gran variedad de infecciones de la piel y las mucosas. Las preparaciones de administración oral se utilizan para eliminar la flora intestinal en periodos preoperatorios y para el tratamiento del coma de causa hepática.

Hasta el momento actual no se han publicado estudios que confirmen el paso de neomicina a través de la placenta, pero dado su parecido estructural con el resto de los aminoglucósidos, que sí son capaces de atravesar la barrera placentaria, es posible que la neomicina también sea capaz de hacerlo.

Estudios de teratología en experimentación animal

En un trabajo realizado por Skalko y Gold en 1974, no se encontró un incremento de la frecuencia de malformaciones congénitas entre la descendencia de ratonas que habían bebido agua mezclada con neomicina durante la gestación. Tampoco se ha observado teratogenicidad en crías de conejas expuestas durante la gestación a este aminoglucósido (Nurazyán, 1973).

Estudios epidemiológicos en el hombre

El Proyecto Colaborativo Perinatal (Heinonen y cols., 1977) es el único estudio que, hasta el momento, ha abordado el análisis de los posibles efectos teratogénicos de la neomicina sobre el feto humano. Concretamente, los autores de este proyecto prospectivo contaban con datos de 30 mujeres expuestas a neomicina durante el primer trimestre de la gestación, y observaron que la frecuencia de malformaciones en la descendencia no era mayor que la esperada. Sin embargo, la serie estudiada era muy pequeña.

Por otra parte, hasta el momento actual no existen evidencias clínicas de que la utilización de neomicina durante la gestación conlleve un incremento del riesgo para la aparición de defectos congénitos en los recién nacidos expuestos prenatalmente. No obstante, dada la escasez de datos de los que disponemos sobre la utilización de este aminoglucósido durante el embarazo, y dadas las sospechas de ototoxicidad que existen para otros aminoglucósidos similares (estreptomina y kanamicina), se recomienda su uso con precaución y exclusivamente en aquellas circunstancias en las que no exista otra alternativa terapéutica mejor estudiada.

Amikamicina

La amikamicina es un aminoglucósido semisintético utilizado generalmente por vía parenteral para el tratamiento de infecciones bacterianas, sobre todo aquellas producidas por bacilos gram negativos e infecciones urinarias producidas por *Proteus*. Este antimicrobiano atraviesa rápidamente la placenta (Matsuda y cols., 1978).

Estudios de teratología en experimentación animal

Por lo que respecta a los estudios realizados en experimentación animal, Matsuzaki y cols. (1975a) no encontraron un incremento de la frecuencia de anomalías congénitas entre las crías de ratón y rata, cuyas madres habían estado expuestas durante la gestación a altas dosis de amikamicina. En el caso de los ratones, observaron un descenso en el peso, mientras que en las ratas se describió un incremento de la frecuencia de muertes fetales, edemas y hemorragias subcutáneas. A dosis extremadamente altas en las que también se producía toxicidad materna (alrededor de 27 veces superiores a las que se utilizan habitualmente en la práctica clínica), empezó a observarse una mayor frecuencia de malformaciones esqueléticas. En otro trabajo realizado por los mismos autores en conejos (Matsuzaki y cols., 1975b), se puso de manifiesto un incremento de la proporción de muertes fetales, pero no se observaron anomalías en la descendencia superviviente. Por su parte, Akutsu y cols. (1982) no observaron la inducción de efectos embriotóxicos después de administrar dosis altas de este antibiótico por vía intraperitoneal a ratas preñadas, durante los 7 días posteriores a la fecundación.

Estudios epidemiológicos en el hombre

Estudios realizados por Bernard y cols. en 1974 y 1977 en embriones y fetos humanos abortados electivamente en el primer y segundo trimestre de la gestación, cuyas madres habían estado previamente expuestas a amikamicina, han puesto de manifiesto que este antibiótico se distribuye por la mayoría de los tejidos fetales, con la excepción del cerebro y el líquido cefalorraquídeo. Las concentraciones más altas

de amikamicina se detectan en riñones y en orina pero se desconocen las posibles consecuencias de este hallazgo (Mallie y cols., 1984).

No se han realizado estudios epidemiológicos controlados en relación con la aparición de defectos congénitos en la descendencia de mujeres expuestas a este aminoglucósido durante la gestación, por lo que se desconocen sus posibles efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal humano.

Dibekamicina

La dibekamicina es un aminoglucósido que se utiliza por vía parenteral para el tratamiento de diversas infecciones de origen bacteriano.

Estudios de teratología en experimentación animal

Hemos localizado un único trabajo realizado en 1973 por Koeda y Moriguchi en el que administraron diariamente dosis altas de este antibiótico a ratas y ratonas preñadas durante el periodo de la organogénesis embrionaria, por vía intraperitoneal o intramuscular. No se observó un incremento de malformaciones congénitas.

Estudios epidemiológicos en humanos

No existen estudios epidemiológicos, ni casos aislados publicados sobre los posibles efectos teratogénicos de la dibekamicina en el feto humano, por lo que desconocemos sus posibles efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal humano.

Tobramicina

La tobramicina es un aminoglucósido que se utiliza generalmente por vía parenteral para el tratamiento de diversas infecciones de origen bacteriano, sobre todo en aquellas producidas por *Pseudomonas*. La tobramicina atraviesa bien la placenta humana (Bernard y cols., 1974).

Estudios de teratología en experimentación animal

La primera referencia acerca del potencial efecto teratogénico de la tobramicina en experimentación animal fue descrita por Welles y cols., en un trabajo realizado en 1973. Los autores administraron por vía subcutánea dosis altas de tobramicina a ratas y conejas durante la gestación, y no observaron que dicha exposición materna conllevara un incremento de la frecuencia de defectos congénitos en la descendencia. Posteriormente, en 1979 Hasegawa y cols. tampoco encontraron que este aminoglucósido tuviera efectos teratogénicos ni en ratas, ni en ratones. Sin embargo, en un trabajo realizado por Mantovani y cols. en 1992, se observó la aparición de defectos a nivel renal en ratas expuestas durante 10 días de la organogénesis a dosis que oscilaban entre 30 y 60 mg/kg/día.

Estudios epidemiológicos en el hombre

En 1991, Bourget y cols. no observaron la aparición de efectos adversos en una serie de embarazadas expuestas a una sola dosis diaria de tobramicina durante el segundo o el tercer trimestre de la gestación.

En el Programa de vigilancia de defectos congénitos de Michigan, sobre un total de 229.101 embarazos a término controlados entre 1985 y 1992, 81 recién nacidos estuvieron expuestos a tobramicina en el primer trimestre de la gestación. En este estudio no se encontró relación alguna entre la utilización de este aminoglucósido y la aparición de defectos congénitos (F. Rosa, 1993).

Debido a la escasez de datos en el momento actual sobre defectos congénitos

en recién nacidos expuestos prenatalmente a tobramicina, se desconocen sus posibles efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal humano.

Gentamicina

La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido que se usa por vía tópica y parenteral para el tratamiento de diversas infecciones. Este antibiótico atraviesa la placenta humana distribuyéndose fácilmente por los tejidos fetales (Yoshioka y cols., 1975; Kauffman y cols., 1975).

Estudios de teratología en experimentación animal

Se han realizado varios trabajos sobre los posibles efectos teratogénicos de la gentamicina en animales de experimentación. Así, Chahoud y cols. en 1986 realizaron un trabajo en el que se administró gentamicina en dosis de 110 mg/kg/día a ratas preñadas, observándose la aparición de nefrotoxicidad en la descendencia. En el mismo año, Mallie y cols. realizaron un trabajo experimental con hembras de ratas y cobayas preñadas a las que se administró 75 mg/kg y 4 mg/kg de gentamicina, respectivamente. Los autores de este trabajo observaron también la aparición de nefrotoxicidad en las crías. Más tarde, Gilbert y cols. en 1987 describieron efectos tóxicos a nivel renal entre la descendencia de ratas expuestas a dosis elevadas (75 mg/kg) de esta sustancia durante la gestación. Además del daño renal observado en las crías expuestas intraútero, encontraron un aumento en la presión arterial sanguínea en la descendencia, que se mantuvo al año de vida. Nishio y cols. en 1987 en un estudio realizado en ratones, describieron un incremento de la frecuencia de pérdidas fetales cuando se administraban dosis altas de gentamicina a hembras preñadas. En otro trabajo experimental realizado en el mismo año por Lelievre-Pergorier y cols., el estudio de los riñones de las crías expuestas intraútero a gentamicina reveló que su peso no era menor que en las no expuestas.

Estudios epidemiológicos en el hombre

En 1972 se llevó a cabo un trabajo por Freeman y cols. sobre una serie de 11 mujeres a las que se había inyectado gentamicina intra-amniótica por rotura espontánea de membranas en el último estadio de la gestación. Diez de las mujeres estuvieron expuestas a dosis de 25 mg. cada 12 horas y una de ellas a 25 mg. cada 8 horas. No se observaron efectos adversos en los recién nacidos que habían estado expuestos localmente a altas dosis de este aminoglucósido.

Por otra parte, Chan y Ng en 1985, describieron el caso de un recién nacido que presentó un cuadro de nefropatía tras el tratamiento materno con gentamicina.

En un estudio epidemiológico caso-control realizado en Hungría entre 1980 y 1996 se han incluido datos de 38.151 mujeres cuyos hijos no presentaban defectos congénitos (grupo control) y datos de 22.865 mujeres cuyos fetos o recién nacidos presentaban malformaciones congénitas (casos). Dentro del grupo control, 38 (0,10%) estuvieron expuestas a gentamicina o neomicina, mientras que 42 casos (0,18%) estuvieron expuestas a un aminoglucósido. En este trabajo no se ha observado una relación entre la administración de aminoglucósidos durante la gestación con la aparición de malformaciones congénitas en la descendencia de mujeres tratadas durante el embarazo (Czeizel y cols., 2001).

Netilmicina

La netilmicina es un aminoglucósido que se utiliza por vía parenteral para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas.

Estudios de teratología en experimentación animal

La primera referencia que se conoce sobre el posible efecto teratogénico de la netilmicina en animales de experimentación data del año 1978 a través de un trabajo de Esaki y cols. Los autores pusieron de manifiesto un descenso en el peso fetal después de la administración materna de netilmicina. Un año después, en 1979,

Bamonte y cols. observaron nefrotoxicidad entre la descendencia de ratas preñadas tratadas con este antibiótico durante el periodo de la organogénesis, pero no encontraron un incremento de la frecuencia de anomalías congénitas. Weinberg y cols. en 1981 administraron netilmicina a dosis de 35 a 100 mg/kg/día a hembras de conejo preñadas observando también nefrotoxicidad y alteraciones en la audición en las crías expuestas intraútero. En otro estudio posterior realizado en estas mismas especies por Furuhashi y cols. (1982) se describieron alteraciones similares en la función renal y auditiva tras la administración de 100 mg/kg/día del aminoglucósido. Kawasaki y cols. (1982) realizaron un trabajo con cobayas preñadas a las que se les administró dosis de 90 mg/kg/día de netilmicina, y describieron alteraciones en las células pilosas auditivas aunque sin déficits funcionales.

El último estudio experimental localizado es el realizado en 1983 por Fermín e Igarashi, quienes administraron dosis de 100 mg/día (25 veces mayor que la dosis recomendada en humanos) de netilmicina a huevos de pollo. Los autores observaron ototoxicidad en las crías expuestas cuya gravedad era menor a la toxicidad ótica encontrada tras sus estudios con kanamicina.

Estudios epidemiológicos en el hombre

No hemos localizado estudios epidemiológicos controlados ni casos aislados sobre defectos congénitos en recién nacidos expuestos prenatalmente a netilmicina, por lo que desconocemos sus posibles efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal humano.

Sisomicina

La sisomicina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos que se utiliza tanto por vía intramuscular como por vía intravenosa para el tratamiento de infecciones bacterianas, aunque en la actualidad no es un antibiótico de primera línea en la práctica clínica.

Estudios de teratología en experimentación animal

Tanioka y cols. (1978) y Taniguchi y cols. (1984) han publicado dos trabajos en experimentación animal, en los que no encontraron un incremento de la frecuencia de malformaciones congénitas en la descendencia de hembras de ratón, mono, rata y conejo expuestas a sisomicina durante la gestación.

Estudios epidemiológicos en el hombre

No hemos localizado estudios epidemiológicos, ni casos aislados publicados sobre los posibles efectos adversos de este antibiótico sobre el feto humano.

Espectinomicina

La espectomicina es un aminoglucósido que se utiliza por vía parenteral fundamentalmente para el tratamiento de la gonorrea.

No hemos localizado estudios sobre sus posibles efectos teratogénicos en animales de experimentación. Respecto a estudios en el hombre, en 1993, Cavenee y cols. no observaron la aparición de efectos adversos en una serie de 69 embarazadas expuestas a espectomicina para el tratamiento de un cuadro de gonorrea. Del total de mujeres expuestas, 20 fueron tratadas con espectinomicina durante el primer trimestre de la gestación.

Los aminoglucósidos son agentes antimicrobianos que están considerados dentro de dos categorías de la clasificación de factores de riesgo de la FDA. Los aminoglucósidos neomicina, amikamicina, tobramicina y gentamicina están incluidos en la categoría C, lo que significa que está demostrado que producen efectos adversos en experimentación animal, pero no existen estudios suficientes en humanos que confirmen dichos efectos. Por ello, deben administrarse a las mujeres embarazadas sólo si el beneficio justifica el potencial riesgo para el feto. Los aminoglucósidos estreptomycinina y kanamicina están considerados dentro de la categoría D, es decir son productos para los que existen evidencias positivas del

efecto teratogénico en el hombre, no obstante, debido al riesgo (para la madre o el embrión) que supone la enfermedad para la que deben ser utilizados, su uso en mujeres embarazadas puede estar justificado, sobre todo si no existen otros productos alternativos que no sean teratogénicos.

1.6.2. CEFALOSPORINAS

Características

Las cefalosporinas fueron descubiertas en Cerdeña en el año 1945 por Giuseppe Brotzu, quien relacionó el autodepurado del agua de la costa de Cerdeña con el abundante crecimiento de hongos del género *Cephalosporium*, siendo la especie *acremonium* la primera fuente de cefalosporinas (Velasco y cols., 1992).

Las cefalosporinas son sustancias de carácter ácido con actividad antibacteriana que presentan un anillo beta-lactámico y un anillo dihidrotiazínico en su molécula. Son activas contra la mayor parte de las bacterias gram positivas y poseen una mayor eficacia que las penicilinas contra las bacterias gram negativas. Son antibióticos bactericidas. La mayor parte de las cefalosporinas tienen una escasa absorción oral, ya que pueden sufrir hidrólisis ácida en el estómago. Los únicos derivados que se absorben por vía oral son la cefalexina, la cefaloglicina y la cefadrina. Los principios activos englobados en este grupo pasan mal la barrera hematoencefálica aun en presencia de meninges inflamadas.

Las cefalosporinas se eliminan preferentemente por vía renal por filtración glomerular y secreción tubular activa. En pequeña proporción se eliminan también por la bilis.

En base a su espectro antibacteriano y a sus características farmacológicas se utilizan como fármacos de primera elección en las infecciones por *Klebsiella* (Goodman y cols., 1988). Las cefalosporinas de primera generación deben ser

empleadas para el tratamiento o la prevención de infecciones por gérmenes gram positivos y particularmente como profiláctico en intervenciones quirúrgicas de colocación de prótesis óseas y osteoarticulares. Las cefalosporinas de segunda generación se pueden utilizar para el tratamiento o prevención de infecciones por gérmenes gram negativos, especialmente las producidas por enterobacteriaceae, debido a que son muy activas y a que estos gérmenes generalmente son resistentes a las primeras cefalosporinas. En la actualidad, se dispone ya en la práctica clínica de cefalosporinas de tercera y de cuarta generación.

Las cefalosporinas presentan como inconveniente una mayor toxicidad que los principios activos del grupo de las penicilinas. Las reacciones tóxicas más frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad. Debido a su semejanza estructural, los pacientes alérgicos a las penicilinas pueden presentar reacciones cruzadas con cefalosporinas. También se ha descrito nefrotoxicidad y alteraciones de la coagulación.

Estudios de teratología en experimentación animal

Se han publicado múltiples trabajos sobre la utilización de cefalosporinas en animales de experimentación y sus posibles repercusiones sobre el desarrollo embrionario/fetal. En dichos estudios no se han observado efectos teratogénicos derivados de la administración a ratas preñadas de distintas cefalosporinas como la ceftizoxima (a dosis de 100 mg/Kg/día), ceftriaxona (dosis de 750 mg/kg/día), cefprozil (a dosis 14 veces superiores a las administradas terapéuticamente en el hombre), cefuroxima, cefamandol (administrado en dosis hasta 200 veces superiores a la dosis humana recomendada que es de 50 mg/kg/día), cefazolina (a dosis de 2000 mg/kg/día), cefalexina, cefadroxilo, cefoperazona (administración subcutánea de dosis de 1000 mg/kg/día) y cefmetazolona (Aoyama y cols., 1969; Welles y cols., 1985; Birkhead y cols., 1973; Hasegawa y Yoshida, 1977; Matsuda y cols., 1978; Capel-Edwards y cols., 1979; Nakada y cols., 1980; Fukuhara y cols., 1981; Shimizu y cols., 1984;). Sobre las dos últimas cefalosporinas citadas (cefoperazona y cefmetazolona), también se han llevado a cabo estudios con otras especies de mamíferos sin que se hayan puesto de manifiesto efectos teratogénicos en las crías

expuestas intraútero. Concretamente, en el caso de la cefoperazona se ha experimentado en hembras preñadas de monos rhesus a las que se les administró 500 mg/kg/día entre los días 23 y 47 de la gestación (Tanioka y Koizumi, 1979), y en el caso de la cefmetazolona, los estudios han sido realizados en perros (Esaki y Yoshikawa, 1980).

Se han estudiado los efectos teratogénicos tanto en ratas como en ratones de otras cefalosporinas como la cefalexina (Aoyama y cols., 1969; Welles y cols., 1969), la cefradina (Hassert y cols., 1973) y la cefoxitina (Watanabe y cols., 1978) obteniéndose en todos ellos resultados negativos respecto a la teratogenicidad de estos compuestos.

En conejos se utilizó el cefamandol administrado a dosis de 60 mg/kg/día (Hasegawa y cols., 1979), la cefuroxima (Capel-Edwards, 1979; Furuhashi y cols., 1979b), la cefotaxima (Sugisaki, 1981) y la cefpodoxima a dosis de 30 mg/kg/día (Tanase e Hiroshi, 1988, no observándose efectos adversos sobre el desarrollo embrionario y/o fetal de los individuos expuestos intraútero.

Las cefalosporinas de las que más estudios se han realizado en experimentación animal en relación con la posibilidad de que produjeran malformaciones congénitas han sido el cefadroxilo (Hickey y cols., 1980; Tauchi y cols., 1980ab), la cefazolina (Birkhead y cols., 1973) y el cefaclor (Markham y cols., 1978; Nomura y cols., 1979; Furuhashi y cols., 1979a). En dichos trabajos, realizados en ratas, ratones y conejos, tras administrar grandes dosis de estos principios activos a hembras preñadas (hasta 200 veces la dosis diaria recomendada en humanos), no se detectó un incremento de la frecuencia de anomalías congénitas entre las crías. En el caso del cefaclor, también se han llevado a cabo estudios en hembras preñadas de hurones a las que se les administró dosis superiores a 2 gr/kg/día (Markham y cols., 1978), en los que tampoco se pusieron de manifiesto efectos teratogénicos tras la administración de esta cefalosporina.

Sin embargo, en un trabajo realizado en 1976 por Nomura y cols., los autores relacionaron la exposición a cefalotina con la aparición de malformaciones

congénitas entre la descendencia de hembras de ratón preñadas a las que se administró dosis altas de esta cefalosporina.

En 1979, Hasegawa y cols. estudiaron los efectos de dosis tóxicas maternas (superiores a 60 mg/kg/día) de cefamandol en conejas preñadas, observando en los fetos expuestos un retraso del crecimiento intrauterino (CIR). Tauchi y cols. en 1980, también observaron un CIR sobre el desarrollo de los fetos de conejas expuestas prenatalmente a altas dosis de cefadroxilo. Otra cefalosporina, la ceftazidima, no parece ser teratogénica en el conejo (Furuhashi y Nakayoshi, 1983). No obstante, en estudios realizados utilizando esta cefalosporina en ratas, se han descrito otros efectos adversos como retraso en la osificación embrionaria tras la exposición materna durante el periodo de organogénesis a dosis altas de este principio activo (Furuhashi y Nakayoshi, 1983). En otro estudio experimental realizado por Tanase e Hiroshi en 1992, se observó que la administración de 500 mg/kg/día de cefpodoxima a ratas, también podría alterar el desarrollo óseo de los embriones expuestos prenatalmente.

Estudios epidemiológicos en el hombre

Se ha comprobado que la mayoría de las cefalosporinas pueden atravesar la barrera placentaria humana (Berkowitz y cols., 1986).

La primera referencia en la literatura sobre el potencial efecto teratogénico de la utilización de cefalosporinas durante la gestación, se corresponde con una publicación de 1969 en la que no se describió efecto adverso alguno sobre el embrión y/o el feto humano tras la exposición a cefalexina en una gestante durante el primer trimestre del embarazo (Mizuno y cols., 1969). Existen tres casos aislados publicados posteriormente sobre el uso de cefalexina, en los que tampoco se ha observado la aparición de defectos congénitos en los recién nacidos expuestos prenatalmente a esta cefalosporina (ChuChen y Sabeti, 1970; Pedler y Bint, 1985; Peterson y cols., 1992).

En una serie publicada sobre la utilización de cefuroxima por cinco mujeres

embarazadas no se ha encontrado un incremento del riesgo para la aparición de malformaciones congénitas o efectos adversos en los fetos expuestos intraútero (Craft y cols., 1981).

En dos series de cuatro y siete embarazadas recogidas en 1983 por Landers y cols., no se observó que la cefazolina y otras cefalosporinas fueran agentes teratogénicos en el hombre.

Sin embargo, de casos sueltos y series pequeñas no se pueden extrapolar conclusiones causales.

En el Programa de vigilancia de defectos congénitos de Michigan realizado entre 1985 y 1992, se estudió la exposición a cefalosporinas durante la gestación. En este estudio, 1.325 recién nacidos estuvieron expuestos prenatalmente a cefaclor durante el primer trimestre. Se observó que la frecuencia de aparición de defectos congénitos era ligeramente superior a la esperada en la población general. Se describieron un total de 75 niños (5,7%) con defectos congénitos frente a los 56 niños con defectos congénitos que se esperaban podrían aparecer según la frecuencia de la población general. Las malformaciones que fueron asociadas a la utilización de esta cefalosporina fueron defectos cardiovasculares y fisuras del paladar. En este mismo estudio realizado para la administración de cefalexina a 3.613 mujeres gestantes durante el primer trimestre, se observó de nuevo, un incremento en la frecuencia de aparición de los mismos defectos congénitos descritos para el cefaclor. Los resultados eran también positivos para la aparición de defectos cardiovasculares y fisuras del paladar cuando la cefalosporina estudiada era la cefradina (339 gestantes expuestas). No obstante, F. Rosa sugirió que la enfermedad materna por la que se prescribía la medicación, así como la administración de otros fármacos concomitantes, podrían tener un importante papel en la aparición de dichos defectos (F. Rosa, 1993).

Se ha publicado un estudio retrospectivo llevado a cabo por el "Boston Collaborative Drug Surveillance Program" en el que no se observó un incremento de la frecuencia de malformaciones congénitas en una serie de 54 recién nacidos cuyas

madres habían estado expuestas a cefradina en el primer trimestre de la gestación (Aselton y cols., 1985).

En un estudio epidemiológico caso-control realizado en Hungría entre 1980 y 1996 se incluyeron datos de 38.151 mujeres cuyos hijos no presentaban defectos congénitos (grupo control) y datos de 22.865 mujeres cuyos fetos o recién nacidos presentaban malformaciones congénitas (casos). Dentro del grupo control, 440 (1,15%) estuvieron expuestas a cefalosporinas, mientras que 308 casos (1,35%) estuvieron expuestas a este tipo de antibióticos. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En este trabajo no se ha observado pues, una relación entre la administración de cefalosporinas durante la gestación con la aparición de malformaciones congénitas en la descendencia de mujeres tratadas durante el embarazo (Czeizel y cols., 2001).

Las cefalosporinas están incluidas dentro de la categoría B de la clasificación de factores de riesgo de la FDA, lo que significa que los estudios de experimentación animal han mostrado que existe cierto riesgo para el feto, pero los estudios controlados sobre mujeres en el primer trimestre de la gestación no lo han confirmado. No obstante, existe la sospecha de un efecto sobre el sistema cardiovascular y sobre la aparición de fisuras orales que habría que comprobar. Cabría la posibilidad de que el riesgo para este tipo de defectos fuera muy pequeño o inexistente. Sin embargo, este riesgo solo se podría detectar con grandes poblaciones. De ahí la necesidad de realizar un estudio epidemiológico controlado sobre la utilización de cefalosporinas durante la gestación.

1.6.3. CLORANFENICOL

Características

El cloranfenicol es un antibiótico producido por el *Streptomyces venezuelae*, un microorganismo aislado por primera vez por Burkholder en 1947 de una muestra de suelo tomada en Venezuela. Más tarde, en 1948, se consiguió aislar una

substancia antibiótica cristalina a la que se llamó cloromicetín porque contenía cloro y se obtuvo de un acenomiceto. Cuando se determinó la fórmula estructural del material cristalino, el antibiótico se preparó sintéticamente (Velasco y cols., 1992).

El cloranfenicol es un agente antimicrobiano único entre los compuestos naturales por contener un resto de nitrobenzeno y ser un derivado del ácido dicloroacético. Solo la forma *levo* presenta actividad antimicrobiana. El cloranfenicol actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas.

A determinadas concentraciones, el cloranfenicol es capaz de inhibir la síntesis de proteínas por los ribosomas en muchas especies de bacterias gram-negativas, en Rickettsias, así como en mitocondrias de mamíferos (Hara y cols., 1978). La acción inhibitoria de la síntesis proteica del cloranfenicol afecta no solo a las células bacterianas, sino también a las células de los mamíferos, siendo fundamentalmente tóxico en el sistema hematopoyético. A este respecto, las células de la eritropoyesis de los mamíferos son especialmente sensibles a este antibiótico, ya que estas células en formación son muy susceptibles de captar el cloranfenicol a nivel de los ribosomas en competición con el ARNm, por lo que, tras prolongadas exposiciones, pueden aparecer claros signos de toxicidad medular como trombocitopenia, granulocitopenia e incluso, anemia aplásica (Sande y cols., 1980).

Se han realizado estudios que demuestran la genotoxicidad del cloranfenicol tanto en roedores como en líneas celulares humanas. Este tipo de efectos sólo aparecen cuando se alcanzan concentraciones 25 veces superiores a las recomendadas como máximas en la práctica clínica (Martelli y cols., 1991).

Estudios de tratología en experimentación animal

La mayoría de los trabajos llevados a cabo en animales de experimentación no han mostrado que el cloranfenicol tenga efecto teratogénico en experimentos llevados a cabo en ratas (Havelka y cols., 1968; Fritz y Hess, 1971), monos macaca mulatta (Courtney y cols., 1968) y conejos (Fritz y Hess 1971). En embriones de pollo expuestos a cloranfenicol, se observó una inhibición del crecimiento así como

defectos de la esplacnopleura y tubo neural (Billet y cols., 1965). Por otra parte, en estudios realizados con ratas durante la segunda mitad de la gestación expuestas a una dieta que contenía un 2-4% de este fármaco, mostraron la aparición de edema en las crías expuestas intraútero (Mackler y cols., 1975).

Estudios epidemiológicos en el hombre

La primera referencia del potencial efecto del cloranfenicol sobre el desarrollo embrionario/fetal humano se corresponde con un estudio realizado sobre 22 gestantes en tratamiento con cloranfenicol por un cuadro de pielonefritis aguda (Cunningham y cols., 1973). En este estudio no se pudo encontrar ninguna asociación entre la exposición prenatal a cloranfenicol en cualquier momento de la gestación y la aparición de malformaciones congénitas en los recién nacidos. Por otra parte, el Estudio Colaborativo Perinatal (Heinonen y cols., 1977) controló a 98 mujeres que estuvieron expuestas a cloranfenicol en el primer trimestre de la gestación y a un total de 348 que tuvieron esta exposición en cualquier momento del embarazo. En ninguno de los casos se encontró evidencia alguna que sugiriera una relación entre la ingesta de este antibiótico y la aparición de defectos congénitos mayores o menores.

El cloranfenicol atraviesa rápidamente la placenta humana, sobre todo en los últimos estadios de la gestación. Por ello, los autores recomiendan que se utilice con cautela al final del embarazo, ya que en estos momentos pasa a través del cordón umbilical, y llega a alcanzar en el feto niveles de cloranfenicol entre el 30 y el 100% de los niveles séricos maternos (Scott y Warner, 1950; Ross y cols., 1950). A este respecto, hay un informe en el que se relaciona la ingesta de cloranfenicol en mujeres embarazadas a término, con colapso cardiovascular en el recién nacido (Oberheuser, 1971), síntoma que puede aparecer en el "Síndrome Gris" en neonatos tratados con altas dosis de este producto. El Síndrome Gris consiste en un cuadro patológico debido a hiperdosificación relativa, puesto que los recién nacidos presentan no solo una disminución fisiológica del poder de glucuronoconjugación (mecanismo fundamental de eliminación del fármaco), sino también una disminución en los procesos de excreción renal. De hecho, las concentraciones plasmáticas de

cloranfenicol en estas situaciones se encontraron habitualmente por encima de 70 mg/L (Velasco y cols., 1992). El síndrome se desarrolla generalmente a partir de los 2-9 días tras el tratamiento con cloranfenicol. Los síntomas incluyen vómitos, respiración irregular, distensión abdominal, color gris-ceniza de la piel, hipotermia, colapso circulatorio y muerte (Sutherland, 1959; Weiss y cols., 1960). No obstante, y aunque existen también casos publicados de tratamientos con cloranfenicol durante la gestación en los que no se evidenciaron efectos adversos en el recién nacido (Ravid y Roaff, 1972; Cunningham y cols., 1973; Schiffman y cols., 1977), las evidencias son aún escasas y no avaladas por amplios estudios epidemiológicos.

En el estudio epidemiológico caso-control realizado en Hungría entre 1980 y 1996 se han incluido datos de 38.151 mujeres cuyos hijos no presentaban defectos congénitos (grupo control) y datos de 22.865 mujeres cuyos fetos o recién nacidos presentaban malformaciones congénitas (casos). Dentro del grupo control, 51 (0,13%) estuvieron expuestas a cloranfenicol, mientras que 52 casos (0,23%) estuvieron expuestas a este tipo de antibiótico. Las diferencias no fueron significativas. Así, en este trabajo no se ha observado una relación entre la administración de cloranfenicol durante la gestación con la aparición de malformaciones congénitas en la descendencia de mujeres tratadas durante el embarazo (Czeizel y cols., 2001).

El cloranfenicol es un agente antimicrobiano que está considerado dentro de la categoría C de la clasificación de factores de riesgo de la FDA, lo que significa, que está demostrado que produce efectos adversos en experimentación animal, pero no existen estudios suficientes en humanos que confirmen dichos efectos. Por ello, deben administrarse a las mujeres embarazadas sólo si el beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

En resumen, y como ya hemos comentado, no existen estudios epidemiológicos amplios que avalen la seguridad de utilización de cloranfenicol durante la gestación. Por otro lado, los estudios sobre su uso en el hombre son muy antiguos. Todo ello, hace que sea especialmente relevante realizar un análisis epidemiológico sobre el potencial riesgo teratogénico de este antibiótico.

1.6.4 FOSFOMICINA

Características

La fosfomicina se descubrió en España en el año 1966 en el curso de un programa de investigación realizado conjuntamente por la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos S.A. y Merck Sharp and Dohme de EEUU.

La fosfomicina tiene una estructura química totalmente distinta de los demás grupos de antibióticos actualmente en uso. La molécula de fosfomicina tiene dos características inéditas en el campo de los antibióticos, a saber, la de poseer un grupo epóxido, que es el determinante de su actividad antibacteriana, y la de tener el átomo de fósforo unido directamente a uno de carbono y no a través de un puente de oxígeno, como es lo habitual en los compuestos fosforados orgánicos.

La fosfomicina interfiere con la primera etapa de la biosíntesis de la pared celular de las bacterias, ligándose covalentemente con la transferasa que incorpora el fenolpiruvato a la uridínfosfo-N-acetilglucosamina, impidiendo así la formación del ácido N-acetilglucosamina.

La fosfomicina se administra en forma de sal cálcica por vía oral y de sal sódica por vía parenteral, tanto intramuscular como intravenosa. Su absorción ocurre a todo lo largo del tracto intestinal, aunque es mayor en el duodeno. La fosfomicina no se fija a proteínas plasmáticas, distribuyéndose en forma libre, lo que le permite difundir muy bien por todos los tejidos y líquidos corporales, y así atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y la placenta.

La fosfomicina es hoy en día uno de los antibióticos más utilizados para el tratamiento de las infecciones urinarias de vías bajas en las mujeres gestantes.

Estudios de teratología en experimentación animal

Se han publicado varios trabajos sobre la utilización de fosfomicina en animales de experimentación y sus posibles repercusiones sobre el desarrollo embrionario/fetal. En dichos estudios no se han observado efectos teratogénicos derivados de la administración de fosfomicina a ratas y conejas preñadas con dosis por vía oral superiores a 1.400 y 420 mg/Kg/día, respectivamente (Koeda T y cols., 1979). En otros trabajos, tras la administración intraperitoneal de dosis superiores a 1.500 y 800 mg/Kg/día, tampoco se observan efectos teratogénicos (Koeda y cols., 1979). Los mismos autores, administraron vía oral dosis de 2.800 mg/Kg/día en el tercer trimestre de la gestación a ratas preñadas, sin que se pusieran de manifiesto efectos teratogénicos en las crías expuestas intraútero (Koeda T y cols., 1980).

Se han estudiado en ratas y conejas los efectos teratogénicos de la administración de fosfomicina con dosis muy superiores a las dosis recomendadas en humanos, no objetivándose efectos adversos sobre el desarrollo embrionario y/o fetal de las crías expuestas intraútero (Forest Laboratories, 1997).

Estudios epidemiológicos en el hombre

La fosfomicina puede atravesar con facilidad la barrera placentaria (Ferrerres L y cols., 1977).

En la literatura se han publicado varios trabajos sobre la seguridad y eficacia de fosfomicina por vía oral durante la gestación. Este antibiótico ha sido utilizado en todos los estadios de la gestación sin observarse efectos teratogénicos en los recién nacidos expuestos intraútero (Gobernado M y cols., 1977; De Cecco L y cols., 1987; Marone P y cols., 1988; Thoumsin H y cols., 1990; Zinner S, 1990; Ragni N, 1992; Reeves DS, 1992; Forest Laboratories, 1997).

Schneier publicó en 1997 el caso de una gestante hospitalizada tras sufrir un accidente de tráfico, a la que se le administró una dosis única de 3 gr. de fosfomicina por presentar durante su ingreso en el hospital una infección de vías urinarias. A los 10 días tras el tratamiento se le realizó a la embarazada una ecografía rutinaria de control, en la que se objetivó la ausencia de latido cardíaco fetal. Tras la autopsia, se

confirmó que la causa de la muerte fetal se debió a la aparición de múltiples infartos placentarios y no se encontró relación causal con la administración de fosfomicina (Schneier, Forest Laboratories, 1997).

La fosfomicina está considerada dentro de la categoría B de la clasificación de factores de riesgo de la FDA.

1.6.5. MACROLIDOS Y LINCOSAMIDAS

Características

Este grupo de agentes antimicrobianos comprende dos subgrupos de antibióticos de estructura química diferente, pero con muchas semejanzas en cuanto a su mecanismo de acción: los **Macrólidos verdaderos**, y las **Lincosamidas**.

Ambos subgrupos están compuestos por antibióticos bacteriostáticos que adquieren propiedades bactericidas a dosis elevadas, y que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas mediante su unión a la subunidad 50S de los ribosomas. Por lo que se refiere a su espectro antibacteriano, son activos frente a microorganismos gram-positivos, aunque también hay algunos gram-negativos sensibles. Precisamente el espectro de acción marca una diferencia entre los dos subgrupos que hemos citado, ya que los macrólidos verdaderos son más activos frente a *Neisseria*, *Haemophilus* y *Borderella pertussis*, mientras que las lincosamidas son más eficaces al actuar sobre *Bacteroides fragilis* y otros anaerobios (Flórez y cols., 1983).

En general se ha considerado que los macrólidos son la medicación alternativa en casos de resistencia o hipersensibilidad a las penicilinas en infecciones por gram-positivos, con la ventaja además de tener menos efectos secundarios importantes. Asimismo se consideran de elección en casos de neumonía atípica (por *Mycoplasma*), neumonía por *Legionella*, tosferina, difteria, infecciones por *Chlamidia trachomatis*, gastroenteritis por *Campylobacter Jejuni*, y eritrasma por *Corynebacterium Minutissimum*.

En lo que respecta a las lincosamidas, no tienen demasiada aplicación terapéutica, y su interés principal se basa en la profilaxis y tratamiento de infecciones por anaerobios (que son muy poco frecuentes fuera del medio hospitalario), ya que el resto del espectro es superponible al de los macrólidos y otros agentes que no tienen los efectos secundarios que se han descrito en relación con este subgrupo de fármacos (fundamentalmente colitis pseudomembranosa).

Los **macrólidos** comercializados en este momento en España son: Eritromicina, Espiramicina, Acetilespiramicina, Josamicina, Diacetato de midecamicina y Roxitromicina.

Las **lincosamidas** comercializadas en la actualidad en nuestro país son: Lincomicina y Clindamicina.

1.6.5.1. MACROLIDOS VERDADEROS

Eritromicina

Características

El descubrimiento de este antibiótico tuvo lugar en 1952, y se debe a los trabajos de McGuire y cols., quienes identificaron la eritromicina entre los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus* obtenida de una muestra de suelo de las Islas Filipinas. Estos mismos autores determinaron por primera vez el rango de toxicidad y demostraron la efectividad del fármaco en infecciones naturales y experimentales por cocos gram-positivos (Goodman y cols., 1988).

La eritromicina está considerada como la representante del grupo de los macrólidos, siendo además la más utilizada y la que presenta mejor relación eficacia/coste. Por este motivo expondremos más en detalle sus propiedades.

Como ya hemos comentado, su acción es principalmente bacteriostática, aunque puede ser bactericida a concentraciones elevadas frente a organismos de división rápida. Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas al unirse reversiblemente a la subunidad 50S de los ribosomas de microorganismos sensibles.

En cuanto a su espectro antibacteriano, es activa contra bacterias gram-positivas, aunque actúa también frente a algunos bacilos gram-negativos. Dicho espectro es muy similar al de la penicilina, si bien es algo más amplio.

La eritromicina tiene la propiedad de inactivarse rápidamente en el medio ácido del estómago, por lo que se suele administrar en forma de estearato o etilsuccinato, que son parcialmente sensibles a la inactivación ácida, y es aconsejable que su ingesta tenga lugar al menos una hora antes de las comidas para mejorar su absorción. En su forma de estolato es mucho más resistente a dicha inactivación y su acción es independiente del contenido gástrico, aunque tiene el inconveniente de producir ictericia colestática en algunos casos. La dosis normal para el adulto es de 0,5 a 1 gr. cada 6-8 horas. Una vez absorbido en los primeros tramos del intestino delgado, se distribuye al resto del organismo uniéndose a proteínas plasmáticas en un 70-90%, pudiendo llegar a la pleura, peritoneo, y el líquido cefalorraquídeo en situaciones de inflamación de las meninges (Velasco y cols., 1992). Se sabe también que atraviesa la barrera placentaria, y la concentración de eritromicina en el plasma fetal es del 5-20% con respecto a la observada en la circulación materna, no alcanzándose niveles suficientes para tratar la mayoría de las infecciones fetales (Kiefer y cols, 1955; Philipson y cols., 1973). Si se mantiene durante el embarazo la dosis habitual para individuos adultos, la concentración de eritromicina en el suero materno es menor que la que se observa en mujeres no embarazadas y varones, y ésta podría ser la causa de los bajos niveles que se aprecian en el feto, y de su ineficacia para combatir las infecciones fetales (Philipson y cols., 1976). El fármaco se concentra en el hígado, y se elimina de forma activa por la bilis, aunque también en pequeña proporción por la orina. Su vida media oscila entre los 90 y 120 minutos.

En cuanto a las reacciones adversas, se ha descrito una toxicidad muy

escasa, principalmente eosinofilia, daño auditivo transitorio, irritación local dependiendo de la vía de administración, y reacciones de hipersensibilidad poco frecuentes produciendo colestasis hepática reversible, que aparece fundamentalmente con el estolato de eritromicina a los 15-20 días de iniciar el tratamiento, y que podría estar relacionada con un mecanismo inmunológico. También se ha descrito estenosis hipertrófica del píloro en 5 niños que estaban siendo tratados con estolato de eritromicina (Filippo, 1976).

Sus principales indicaciones terapéuticas son las infecciones por gérmenes sensibles en pacientes alérgicos a penicilina, y en infecciones respiratorias o de otro tipo, no graves, por estafilococo o neumococo. Su uso profiláctico podría estar indicado en algunos casos de fiebres reumáticas recurrentes en individuos alérgicos a la penicilina.

Estudios de teratología en experimentación animal

La primera referencia que hemos localizado sobre el potencial efecto teratogénico de la eritromicina en animales de experimentación fue en un trabajo realizado por Takaya en 1965 sobre ratas preñadas tratadas con dosis hasta 20 veces superiores a las utilizadas en la práctica clínica en el hombre. En dicho trabajo el autor observó un incremento en la aparición de anomalías urogenitales en las crías expuestas prenatalmente.

Posteriormente, en un estudio experimental efectuado por Moriguchi y cols. (1972b) sobre ratonas preñadas tratadas con dosis hasta 40 veces superiores a las utilizadas en humanos, no se encontró un aumento significativo en la frecuencia de defectos congénitos en las crías expuestas intraútero.

Estudios epidemiológicos en el hombre

En el momento actual se dispone de pocos datos publicados en relación con los posibles efectos de la exposición a eritromicina sobre el desarrollo prenatal. En 1975 Jaffe y cols. describieron el primer caso de un niño con un síndrome de ausencia de tibia afectando al lado izquierdo, cuya madre había sido tratada con eritromicina en la cuarta semana de gestación. No obstante, la madre había recibido además otros tratamientos farmacológicos, y parece poco probable que exista una relación causal entre la exposición al antibiótico y el cuadro clínico que presentaba el niño. Además, hoy se sabe que muchos de los casos con ese defecto son debidos a genes generalmente dominantes.

En el Proyecto Colaborativo Perinatal (Heinonen y cols., 1977) se recogieron datos de 50.282 pares madre-hijo, 79 de los cuales estuvieron expuestos a eritromicina en el primer trimestre del embarazo, y 230 recibieron este tratamiento en cualquier momento de la gestación. En los dos grupos de niños expuestos no se encontró una frecuencia de defectos congénitos (mayores o menores) superior a la esperada en la población general.

La eritromicina se ha empleado durante el tercer trimestre de la gestación para reducir la colonización por *Streptococcus* β -hemolítico de la embarazada y del feto, sin observarse un incremento en la aparición de efectos adversos en los recién nacidos (Merenstein y cols., 1980; Easmon y cols., 1983).

En los estudios cohorte del "Boston Collaborative Drug Surveillance Program" (Jick y cols., 1981; Aselton y cols., 1985), que incluían datos de 260 mujeres que fueron tratadas con eritromicina durante el primer trimestre de la gestación, no se encontró un aumento significativo de la frecuencia de defectos congénitos en sus hijos.

En un estudio adicional llevado a cabo por McCormack y cols. en 1987, tampoco se observó una frecuencia de defectos congénitos superior a la esperada en los hijos de un grupo de 398 mujeres tratadas con eritromicina en el segundo y

tercer trimestre del embarazo como terapia antibiótica por infección vaginal.

La eritromicina se ha utilizado durante el embarazo para el tratamiento de infecciones producidas por micoplasma genital, observándose una reducción de la frecuencia de pérdidas embrionarias/fetales y de niños con bajo peso en los grupos de madres tratadas con este macrólido (Kass y McCormack, 1984; Schachter y cols., 1986; McGregor y cols., 1986; FitzSimmons y cols., 1986; Ryan y cols., 1990).

Respecto a la aparición de efectos adversos tras la utilización de eritromicina, existen datos de un estudio llevado a cabo por McCormack y cols. en 1987 sobre 161 mujeres gestantes que recibieron por vía oral 250 mg. de estolato de eritromicina 4 veces al día en el segundo trimestre durante un período variable de 3 a 6 semanas, y se detectaron leves elevaciones de transaminasas, concretamente SGOT en 16 (10%) de las embarazadas; en 4 de ellas la actividad de la transaminasa volvió a la normalidad tras la retirada del tratamiento.

En el estudio epidemiológico caso-control realizado en Hungría entre 1980 y 1996 se han incluido datos de 38.151 mujeres cuyos hijos no presentaban defectos congénitos (grupo control) y datos de 22.865 mujeres cuyos fetos o recién nacidos presentaban malformaciones congénitas (casos). Dentro del grupo control, 175 (0,46%) estuvieron expuestas a eritromicina, mientras que 113 casos (0,49%) estuvieron expuestas a este antibiótico. En este trabajo no se ha observado una relación entre la administración de eritromicina durante el primer trimestre de la gestación con la aparición de malformaciones congénitas en la descendencia de mujeres tratadas durante el embarazo (Czeizel y cols., 2001).

La eritromicina está incluida dentro de la categoría B de la clasificación de factores de riesgo de la FDA, lo que significa que los estudios de experimentación animal han mostrado que existe cierto riesgo para el feto, pero los estudios controlados sobre mujeres en el primer trimestre de la gestación no lo han confirmado, y no hay evidencias de riesgo en fases posteriores del embarazo.

Espiramicina

Características

La espiramicina es un macrólido obtenido a partir de *Streptomyces ambofaciens*. Resulta menos activo que la eritromicina; sin embargo, esta menor actividad puede verse compensada por sus especiales propiedades farmacocinéticas, que permiten que se alcancen concentraciones elevadas en ciertos órganos. Se utiliza como antimicrobiano, y además para el tratamiento de infecciones protozoarias (toxoplasmosis y criptosporidiosis). Los efectos adversos descritos en relación con este antibiótico son similares a los que muestran el resto de los macrólidos, incluyendo hepatotoxicidad, diarrea, náuseas, vómitos, dolor epigástrico y erupciones cutáneas.

Estudios de teratología en experimentación animal

No hemos localizado estudios de teratogenicidad en experimentación animal en los que se haya evaluado el potencial riesgo teratogénico de este fármaco.

Estudios epidemiológicos en el hombre

La espiramicina atraviesa fácilmente la placenta humana alcanzando al feto (Remington y cols., 1983; Cook, 1992). Los datos que hemos localizado sobre embarazadas expuestas a espiramicina se refieren fundamentalmente a su utilización en el tratamiento de la infección por *Toxoplasma gondii*. En un estudio realizado en 1974 por Desmonts y Couvreur sobre una serie de mujeres a las que se administraron dosis diarias de 2-3 gr. durante 3 semanas, repitiendo el tratamiento a intervalos de 2 semanas, se observó una reducción de la incidencia de infecciones fetales al comparar esta cifra con la de un grupo de mujeres no tratadas, pero no modificó la evolución de las infecciones fetales ya establecidas en el momento de instaurarse el tratamiento. Algunos autores han sugerido la terapia con espiramicina en mujeres que sufren seroconversión durante el embarazo (Fleck, 1981; Carter y Frank, 1986). Esta misma conclusión es apoyada por el estudio efectuado por

Daffoss y cols. en 1988. De hecho, actualmente se considera a la espiramicina como el tratamiento de elección de la infección por *Toxoplasma* durante la gestación.

Por otro lado, hemos localizado un caso descrito por Stramba-Badiale en 1993 sobre un recién nacido expuesto prenatalmente a espiramicina que presentaba al nacimiento una anomalía cardíaca funcional, concretamente un alargamiento en el intervalo QT y fallo cardíaco. No obstante, un solo caso no es suficiente para relacionar la ingesta de este macrólido con la aparición de alteraciones de la función cardíaca.

La espiramicina se encuentra incluida dentro de la categoría C de la clasificación de factores de riesgo de la FDA, lo que significa, que está demostrado que produce efectos adversos en experimentación animal, pero no existen estudios suficientes en humanos que confirmen dichos efectos. Por ello, deben administrarse a las mujeres embarazadas sólo si el beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

Claritromicina

La claritromicina es un macrólido derivado de la eritromicina.

Estudios de teratología en experimentación animal

Las únicas referencias que hemos localizado sobre el potencial efecto teratogénico de la claritromicina en animales de experimentación son las obtenidas en los trabajos realizados en 1994 por los laboratorios que comercializan este antimicrobiano (Abbot laboratories, 1994). En el estudio realizado sobre ratas preñadas se utilizaron dosis de claritromicina de 150 mg/kg/día durante la embriogénesis y se observó un incremento en la aparición de anomalías cardiovasculares en las crías expuestas prenatalmente. En los estudios realizados por los propios laboratorios sobre hembras de ratones preñadas tratadas con dosis de hasta 500 y 1000 mg/kg/día, se ha encontrado un aumento significativo en la frecuencia de fisuras del paladar en las crías expuestas intraútero. En conejos y

monos, las dosis utilizadas fueron de 70 y 150 mg/kg/día respectivamente, observándose retraso del crecimiento intrauterino (Weisberg, 1992; Abbot laboratories, 1994).

Estudios epidemiológicos en el hombre

En el momento actual se dispone de muy pocos datos publicados en relación con los posibles efectos de la exposición a claritromicina sobre el desarrollo prenatal. Hemos localizado una serie de 34 mujeres expuestas a claritromicina durante el primer o segundo trimestre de la gestación, sin evidencias de que este macrólido sea un agente teratogénico en el hombre (Schick y cols., 1996). También se ha publicado un estudio prospectivo sobre 157 mujeres expuestas a claritromicina en cualquier momento de la gestación. De ellas, 122 mujeres estuvieron expuestas a este macrólido durante el primer trimestre del embarazo, sin que se observara un incremento del riesgo para la producción de abortos espontáneos ni defectos congénitos (Einarson y cols., 1998).

La claritromicina se encuentra incluida dentro de la categoría C de la clasificación de factores de riesgo de la FDA.

Josamicina

La josamicina es un antimicrobiano muy semejante a la eritromicina y, por tanto, puede utilizarse como alternativa a este fármaco, presentando además la ventaja de poseer mayor actividad que la eritromicina frente a *Bacteroides fragilis* y frente a algunas cepas de estafilococos resistentes a eritromicina.

Estudios de teratología en experimentación animal

Sólo hemos localizado un estudio publicado en el que se describe un experimento efectuado con ratas y ratonas preñadas a las que se administraron por vía oral dosis hasta de 2 mg/kg/día durante 7 días en el período de organogénesis, y no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo de los fetos (Oshima e

Iwadare, 1973).

Estudios epidemiológicos en el hombre

No hemos localizado estudios epidemiológicos ni casos aislados sobre defectos congénitos en recién nacidos expuestos prenatalmente a josamicina, por lo que desconocemos sus posibles efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal humano.

Midecamicina

La midecamicina es un antimicrobiano producido por *Streptomyces mycarofacien* que se parece químicamente a la josamicina, y por sus propiedades bacteriológicas, a todos los macrólidos. Sin embargo, presenta la ventaja de que sólo se precisa su administración en dos tomas diarias en lugar de las cuatro habituales para el resto de los miembros del grupo.

Estudios de teratología en experimentación animal

No hemos localizado estudios sobre el posible efecto teratogénico en animales de experimentación.

Estudios epidemiológicos en el hombre

No hemos localizado estudios epidemiológicos controlados ni casos aislados de defectos congénitos en recién nacidos expuestos prenatalmente a midecamicina, por lo que desconocemos sus posibles efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal humano.

Roxitromicina

Es un derivado semisintético de la eritromicina que tiene mejor estabilidad que ésta en medio ácido y que presenta mejores propiedades farmacocinéticas, lo cual permite su administración dos veces al día. Sin embargo, las ventajas

farmacocinéticas no parecen traducirse en una ventaja clínica significativa.

Estudios de teratología en experimentación animal

No hemos localizado estudios sobre el posible efecto teratogénico de la roxitromicina en animales de experimentación.

Estudios epidemiológicos en el hombre

No hemos localizado estudios ni casos aislados publicados en relación a los posibles efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal tras la exposición prenatal a roxitromicina.

Oleandomicina y Troleandomicina

La oleandomicina es un fosfato de una sustancia antimicrobiana producida por una cepa de *Streptomyces antibioticus*. Es un macrólido muy semejante a la eritromicina en cuanto a su acción y usos, aunque presenta mayor toxicidad que ésta, y se concentra mucho en la bilis. La troleandomicina es un triacetil éster de la oleandomicina que no tiene indicaciones en la práctica terapéutica actual (Velasco y cols., 1992).

Estudios de teratología en experimentación animal

Sólo hemos localizado un trabajo efectuado por Dolgova y Savitskaja en 1989, en el que se evaluaron los efectos sobre dos camadas de ratas Wistar preñadas a las que se inyectaron dosis de 20 mg/kg por vía intramuscular entre los días 8 a 14, y 15 a 20 de la gestación, respectivamente. Los autores examinaron posteriormente los nódulos linfáticos traqueobronquiales y mesentéricos de los fetos y ratas de 5, 14 y 30 días de edad. Para llevar a cabo dicho estudio se utilizaron métodos anatómicos, histológicos y de microscopía electrónica, observándose cambios morfológicos y en la composición celular, por lo que cabría asumir que dosis terapéuticas de oleandomicina podrían alterar el desarrollo y función inmunológica de

los nódulos linfáticos. Los autores indicaron que no se conocían las posibles repercusiones de este hallazgo.

Estudios epidemiológicos en el hombre

No hemos localizado estudios epidemiológicos ni casos aislados sobre defectos congénitos en niños expuestos prenatalmente a oleandomicina o troleandomicina, por lo que desconocemos sus posibles efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal humano.

Azitromicina

La azitromicina es un antimicrobiano que pertenece al grupo de los macrólidos y presenta una especial afección por los tejidos prostáticos y por el tracto genital femenino (Foulds y cols., 1991; Krohn, 1991). Actualmente es un fármaco de primera línea en la práctica clínica en el tratamiento de la uretritis por Chlamydia o Neisseria gonorrhoeae.

Estudios de teratología en experimentación animal

La única referencia sobre estudios en animales de experimentación que hemos localizado es de un trabajo realizado por los laboratorios que comercializan la azitromicina y que administraron dosis tóxicas (200 mg/kg/día) a ratas y ratonas preñadas. No se encontraron evidencias de teratogenicidad en las crías expuestas intraútero (Edwards y cols., 1994; Bush y Rosa, 1994).

Estudios epidemiológicos en el hombre

No hemos localizado estudios epidemiológicos controlados sobre defectos congénitos en recién nacidos expuestos prenatalmente a azitromicina. Se han publicado dos series que incluían a 31 mujeres en tratamiento con azitromicina por infecciones producidas por Chlamydias (desconocemos los momentos de las exposiciones), en los que no se encontraron evidencias de riesgo para la gestación

(Bush y Rosa, 1994; Kelsey y cols., 1994).

La azitromicina se encuentra incluida dentro de la categoría B de la clasificación de factores de riesgo de la FDA.

1.6.5.2. LINCOSAMIDAS

Lincomicina

Características

La lincomicina es producida por un actinomiceto, el *Streptomyces lincolnensis*, denominado así por haber sido aislado en una muestra de suelo procedente de Lincoln, en el estado de Nebraska. Fue el primer lincosánido utilizado en la práctica clínica. Su mecanismo de acción es igual que el de la eritromicina, pero su espectro antibacteriano es muy limitado, y siempre se considera como antibiótico alternativo, y no de primera elección. Su prescripción está indicada en infecciones graves por gérmenes sensibles en enfermos alérgicos a penicilina. La dosis oral más usual es de 10-25 mg/kg/día repartida en 4 tomas.

Su distribución es buena, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 7%, y alcanza todos los tejidos y líquidos del organismo, incluyendo el tejido óseo. Se elimina fundamentalmente por la bilis, y también por vía renal. Tiene una vida media de 5 horas y actúa inhibiendo la síntesis de proteínas (Goodman y cols., 1988).

Como reacciones adversas se han descrito irritación local, diarrea reversible en un 10-30% de los pacientes tratados, colitis pseudomembranosa, y flebitis cuando se administra a grandes dosis por vía intravenosa.

Estudios de teratología en experimentación animal

En los experimentos llevados a cabo por Gray y cols. en 1964 y en 1966 con

hembras de ratas y perros preñadas, respectivamente, no se observó que la lincomicina sea un fármaco teratogénico. Los resultados también fueron negativos tras los estudios realizados en 1967 por Courtney y cols., tras la administración de lincomicina a monos. En estudios posteriores llevados a cabo en 1987 por Chakurov y cols., los autores observaron embriotoxicidad en ratas y pollos tras la administración de dosis tóxicas de lincomicina.

Estudios epidemiológicos en el hombre

No hemos localizado trabajos en los que se haya descrito una asociación entre el uso de lincomicina durante la gestación y la aparición de defectos congénitos en el recién nacido. Sin embargo, sí se sabe que el antibiótico atraviesa la placenta a término, y que en el cordón umbilical se alcanzan niveles séricos del 25% en relación con la concentración sérica materna (Medina y cols., 1963). En 1973, Duignan y cols. describieron el caso de una gestante en la que, tras la inyección intramuscular reiterada de 600 mg. de lincomicina, no se produjo acumulación de este fármaco en el líquido amniótico, y tampoco se observaron efectos negativos sobre el neonato.

Existe un estudio caso-control del año 1975 efectuado por Mickal y Panzer, en el cual se estudió la frecuencia de defectos congénitos en los hijos de 302 mujeres que recibieron tratamiento con lincomicina a dosis de 2 g/día durante 7 días en diversos momentos de la gestación, y no se encontraron diferencias significativas con la frecuencia de anomalías en el grupo control de niños no expuestos. Asimismo, al efectuar el seguimiento de estos niños hasta la edad de 7 años, tampoco se detectó que tuvieran un retraso objetivable del desarrollo.

Este antibiótico está considerado dentro de la categoría B de la clasificación de factores de riesgo de la FDA, lo que significa, como ya hemos comentado, que los estudios de experimentación animal en el caso concreto de la lincomicina han mostrado que existe cierto riesgo para el feto, pero los estudios controlados sobre mujeres en el primer trimestre de la gestación no lo han confirmado, y no hay evidencias de riesgo en fases posteriores del embarazo.

Clindamicina

Características

La clindamicina es un derivado clorado de la lincomicina, que tiene una mejor y más rápida absorción por vía oral, mayor eficacia en su acción bacteriostática, y menos efectos adversos que su congénere, y es claramente el fármaco de elección del subgrupo de las lincosamidas.

Al igual que la lincomicina, la clindamicina se distribuye bien por todos los tejidos, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 90-95%, y almacenándose en los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos alveolares. Es capaz de atravesar la barrera placentaria (Philipson y cols., 1973). Su eliminación se produce por vía biliar, y en menor grado que la lincomicina, también por vía renal. Su vida media es de 2-3 horas, y suele administrarse por vía oral en dosis de 150 a 450 mg. cada 6 horas. En cuanto a sus indicaciones terapéuticas, son similares a las de la lincomicina, siendo muy eficaz (más aún que la eritromicina) en infecciones por bacterias anaerobias, que son poco frecuentes en el ámbito extrahospitalario. Aunque la estructura química de la clindamicina es muy diferente a la de los macrólidos, se parece a la eritromicina en su espectro de acción.

Las reacciones adversas descritas en relación con la clindamicina son las mismas que para la otra lincosamida. Se ha observado diarrea en alrededor del 8% de los pacientes tratados, y entre el 0,01 y el 10% han desarrollado colitis pseudomembranosa como consecuencia de la secreción de una toxina por cepas de *Clostridium difficile* resistentes a la clindamicina. Aproximadamente el 10% de los pacientes han mostrado rash cutáneo tras la administración de este antibiótico. Asimismo se han observado alteraciones hematológicas, elevación de las transaminasas, reacciones anafilácticas, y alteraciones de la transmisión neuromuscular como consecuencia de este tratamiento.

Estudios de teratología en experimentación animal

No se ha observado que la clindamicina tenga un efecto teratogénico en ratas o

ratones tras la administración de hasta 180 mg/kg/día entre los días 6 y 15 de la gestación (Gray y cols., 1972; Bollert y cols., 1974).

Estudios epidemiológicos en el hombre

Un estudio sobre fetos abortados mostró que cuando se administra clindamicina por vía oral, el fármaco atraviesa rápidamente la placenta (Weinstein y Gibbs, 1976; Gilstrap y cols., 1988) y se concentra en los tejidos fetales, fundamentalmente en el hígado. Se ha llegado a determinar que una vez que el fármaco atraviesa la placenta, los niveles séricos en el cordón umbilical alcanzan un máximo de aproximadamente el 50% con respecto a los niveles séricos maternos, y los niveles fetales son considerados como terapéuticos frente a patógenos sensibles (Weinstein y Gibbs, 1976). Por lo que respecta a los niveles séricos de la mujer embarazada, son similares a los de las mujeres no gestantes, no modificándose la farmacocinética de este antibiótico durante el embarazo (Philipson y cols., 1976).

Hemos localizado un estudio sobre el posible potencial teratogénico de la clindamicina en el hombre, basado en un ensayo controlado sobre la terapia preventiva del bajo peso al nacimiento en los hijos de 104 mujeres que fueron tratadas con clindamicina en el segundo y tercer trimestre de la gestación (McCormack y cols., 1987). Los autores no observaron variaciones en el peso de los recién nacidos expuestos intraútero a clindamicina.

En el Programa de vigilancia de defectos congénitos de Michigan (F.Rosa, 1993), sobre un total de 229.101 embarazos a término controlados durante el periodo comprendido entre 1985 y 1992, 647 recién nacidos estuvieron expuestos a clindamicina durante el primer trimestre de la gestación. No se observó un incremento en la frecuencia de aparición de defectos congénitos.

En los últimos años se está estudiando el uso de clindamicina para impedir el nacimiento de niños prematuros debido al debilitamiento de las membranas fetales producido por infecciones uterinas bacterianas (Mc Gregor y cols., 1990). No obstante, hasta el momento actual no se han obtenido resultados claros a este

respecto.

La clindamicina está incluida dentro de la categoría B de la clasificación de factores de riesgo de la FDA.

1.6.6. PENICILINAS

Características

El descubrimiento de la penicilina ha sido sin duda uno de los hechos más trascendentes de la Medicina, tanto por lo que significó en el terreno terapéutico, como por abrir camino a un campo de investigación enorme y a la denominada era antibiótica, con el descubrimiento posterior de numerosos agentes terapéuticos con actividad antimicrobiana.

Como ya hemos comentado en un apartado anterior, la penicilina fue descubierta en 1928 por Sir Alexander Fleming. Posteriormente, Clutterbuck, Lowell y Raitrick (1931-1932) demostraron la posibilidad de cultivar el *Penicillium* de Fleming en medios sintéticos e iniciaron los trabajos para aislarlo. Florey y Chain en 1940, demostraron de una manera definitiva las propiedades terapéuticas de la penicilina, aunque no se empezó a utilizar en la clínica hasta 1946 (Goodman y cols., 1988).

Todas las penicilinas tienen una estructura básica similar. Constan de un anillo tiazolínico y un anillo betalactámico que forman el núcleo fundamental para su actividad farmacológica.

La resistencia de las bacterias a la acción de los antibióticos puede ser natural o adquirida, y esta última ha aumentado considerablemente debido al abuso que se hace de los fármacos, empleo de dosis inadecuadas, tratamientos muy cortos y a su utilización en veterinaria y conservación de alimentos. El mecanismo principal de presentación de resistencias bacterianas es la producción de enzimas inactivantes

por parte de las bacterias, las beta-lactamasas, que hidrolizan el anillo betalactámico de las penicilinas, lo que les hace perder su actividad antimicrobiana.

En general, las penicilinas se absorben bien por todas las vías y se encuentran disponibles en nuestro país en todas las formas galénicas. Se eliminan rápidamente del organismo sin metabolizar, principalmente por el riñón y en pequeñas cantidades por saliva, bilis, leche, etc.

Estudios de teratología en experimentación animal

La primera referencia sobre el estudio de los posibles efectos de la penicilina y sus derivados sobre el desarrollo embrionario/fetal en animales de experimentación, es a través de un trabajo realizado por Bray y cols. en 1966 que fue llevado a cabo con hembras preñadas de ratas y ratonas expuestas a un derivado de la penicilina, la carbenicilina. En este trabajo no se observaron efectos teratogénicos en la descendencia.

En 1968, Brown y cols. realizaron un estudio sobre conejas preñadas a las que se les administró dosis de 100 mg/kg de cloxacilina, sin que los autores observaran la aparición de malformaciones congénitas ni efectos adversos en las crías expuestas intraútero. Más tarde, en 1977, los trabajos llevados a cabo por Takai y cols. sobre ratas preñadas expuestas a piperacilina, tampoco mostraron evidencias de teratogenicidad.

Existen dos estudios realizados con hembras preñadas de ratón y rata expuestas a ticarcilina, en los que tampoco se observó la aparición de malformaciones congénitas entre la descendencia (Bachev y cols., 1974; Kraybill y cols., 1980). Estos dos grupos de investigadores también realizaron en 1981 experimentos en ratas utilizando altas dosis de ampicilinas por vía oral, no encontrando efectos teratogénicos. No obstante, en un tercer estudio realizado en 1976 por Nishimura y Tanimura también con ratas, los autores encontraron una relación entre la exposición a ampicilinas, y un incremento de la frecuencia de defectos de extremidades en las crías expuestas prenatalmente. Sin embargo, los

resultados de este trabajo no han podido ser reproducidos posteriormente.

En 1989, Hamada e Imanishi realizaron un trabajo de experimentación animal en el que administraron dosis de 100 y 1000 mg/kg/día de mezlocilina a hembras preñadas de ratas y monos rhesus respectivamente, sin observar un incremento en la aparición de defectos congénitos en las crías expuestas prenatalmente, de ambas especies animales.

Estudios epidemiológicos en el hombre

Actualmente se sabe que las penicilinas y sus derivados se acumulan en el líquido amniótico en grandes cantidades durante el tratamiento materno con este tipo de antibióticos. Esto es debido a la excreción urinaria fetal del antibiótico al líquido amniótico, hecho que continúa hasta que finaliza la ingesta materna de este grupo de antimicrobianos. Posteriormente, el feto va reabsorbiendo el antibiótico (probablemente por deglución del líquido amniótico) y lo va eliminando a través del paso transplacentario hacia la madre. Hasta el momento, no hay evidencias de riesgo fetal derivado de este proceso (Bray y cols., 1966; MacAulay y cols., 1966; Philipson, 1977; Jordhein y Hagen, 1980; Kraybill y cols., 1980).

A pesar de la extensa utilización de las penicilinas, los estudios realizados sobre sus posibles efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal humano son, como veremos a continuación, escasos.

En un estudio que englobaba una serie de 25 mujeres embarazadas expuestas a pivmecilina y 25 gestantes expuestas a una cefalosporina, concretamente a cefadrina (todas ellas en tratamiento durante 7 días por bacteriuria materna), se observó que el peso de los recién nacidos de ambos grupos de tratamiento no difería de forma significativa (New Zealand Committee on Adverse Drugs Reaction, 1971).

Se ha publicado una serie de 41 mujeres en tratamiento con pivmecilina por bacteriuria durante cualquier momento de la gestación. Para 39 de ellas, el

embarazo concluyó con el nacimiento de un niño sano, mientras que en los dos casos restantes, uno terminó en un aborto y el otro en un recién nacido con paladar hendido. Ninguna de estas complicaciones pudo atribuirse al tratamiento materno con la penicilina (Nishimura y Tanimura, 1976).

En general, no hay evidencias de que las penicilinas y sus derivados sean agentes teratogénicos en el hombre. En el Proyecto Colaborativo Perinatal (Heinonen y cols., 1977), se controlaron 50.282 pares madre-hijo, de las que 3.546 madres estuvieron expuestas a derivados de la penicilina durante el primer trimestre y 7.171 en cualquier momento de la gestación. No hubo evidencia alguna que sugiriera relación entre este grupo de agentes antimicrobianos con la aparición de malformaciones congénitas mayores o menores, o con la presencia de efectos adversos en los recién nacidos expuestos prenatalmente.

En el estudio de vigilancia de defectos congénitos de Michigan, se estudiaron 8.538 y 10.011 recién nacidos que habían estado expuestos a amoxicilina y ampicilina, respectivamente, durante el primer trimestre de la gestación. De la misma forma, se recogieron los resultados de 46, 31 y 30 recién nacidos expuestos a cloxacilina, carbecilina y bacampicilina, respectivamente, en el primer trimestre del embarazo. Los autores del estudio no encontraron evidencias de que este tipo de agentes antimicrobianos derivados de las penicilinas conllevaran un incremento del riesgo para defectos congénitos (F. Rosa, 1993).

Cox y Cunningham en 1988 y Johnston y cols. en 1990 publicaron sendos estudios sobre recién nacidos expuestos prenatalmente a dosis terapéuticas de mezlocilina con motivo de la aparición de pielonefritis materna previa al parto y por rotura prematura de membranas, respectivamente, sin observar la presencia de efectos adversos en los recién nacidos expuestos intraútero.

Lockwood y cols. en 1993 describieron los casos de varios recién nacidos cuyas madres estuvieron expuestas a piperacilina entre las semanas 24^a y 35^a de gestación por rotura prematura de membranas. Los autores no observaron la aparición de efectos adversos sobre los niños expuestos prenatalmente.

Las embarazadas tratadas con penicilinas y sus derivados pueden mostrar una disminución de la secreción urinaria de estriol, probablemente debido a alteraciones de la flora intestinal en la madre (Willman y Pulkkinen, 1971; Aldercreutz y cols., 1977). No obstante, no hay evidencias de que esta disminución del estriol en orina en pacientes tratadas con penicilinas esté relacionada con algún efecto adverso sobre el funcionamiento del desarrollo fetal (Van Look y cols., 1981).

Las penicilinas y sus derivados pueden producir anafilaxia durante la gestación. Si el shock anafiláctico es severo y no es inmediatamente controlado, puede comprometer la circulación placentaria, y causar daño del cerebro fetal o incluso la muerte del feto (Gallagher, 1988).

La mayoría de los derivados de las penicilinas se encuentran englobados dentro de la categoría B de la clasificación de factores de riesgo de la FDA, lo que significa que, aún cuando existe algún estudio en experimentación animal que relaciona la exposición intraútero a penicilinas con la aparición de defectos congénitos (concretamente defectos por reducción de extremidades), los estudios realizados sobre exposiciones en gestantes en el primer trimestre no lo han confirmado, y no hay evidencias de riesgo en fases posteriores del embarazo.

1.6.7. QUINOLONAS

La actividad antibacteriana de las quinolonas se observó por primera vez en las sustancias que se obtenían en la purificación de la cloroquina, de las que más tarde se aisló el ácido nalixídico. Este ácido puede considerarse el primer miembro del grupo de las quinolonas. Se sintetizó en 1962 en los laboratorios Sterling-Winthrop y se introdujo en la práctica clínica ese mismo año como quimioterápico sintético.

a) **Estructura y clasificación:** En 1984, Smith propuso la denominación 4-

quinolonas para todos los análogos sintéticos del ácido nalixídico en los que el ácido 4-quinolona-3-carboxílico constituye la estructura básica. En dicha estructura, el átomo de oxígeno cercano a un ácido carboxílico es esencial para la actividad antimicrobiana (Goodman y cols., 1988).

b) Mecanismo de acción: Las quinolonas son agentes bactericidas que impiden el normal funcionamiento del ADN bacteriano. En general, el mecanismo de acción de estos agentes consiste en inhibir la síntesis de ADN durante la replicación bacteriana.

Desde la aparición del ácido nalixídico ha ido progresivamente en aumento la importancia de los compuestos quinolónicos, y en el momento actual pueden clasificarse en base a su estructura y a su utilidad terapéutica en dos grupos. Al primero pertenecen las quinolonas no fluoradas de la primera generación, y el segundo engloba a todas las modernas fluoroquinolonas de la segunda generación.

1.6.7.1 QUINOLONAS NO FLUORADAS DE PRIMERA GENERACION

Dentro de este grupo, las quinolonas más estudiadas son el ácido nalidíxico y la cinoxacina.

Acido nalidíxico

Fue sintetizado en 1962 por Lesher y ese mismo año se introdujo en la práctica médica como quimioterápico semisintético. Es un fármaco bactericida eficaz contra la mayoría de las infecciones urinarias producidas por bacterias gram-negativas (*E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Próteus*), siendo menos eficaz contra los microorganismos gram-positivos (Velasco y cols., 1992).

La mayor parte de la dosis oral administrada de ácido nalixídico se absorbe, uniéndose de forma importante a las proteínas plasmáticas (más del 90%). Parte de este agente se convierte en un metabolito activo, el ácido hidroxinalidíxico, y ambos

se excretan por orina. La vida media plasmática es de alrededor de 8 horas, pero en casos de fallo renal puede incrementarse hasta 21 horas.

Por lo general, la tolerancia al ácido nalixídico es bastante buena, pero puede producir náuseas, vómitos y dolor abdominal. También puede dar lugar a reacciones alérgicas y alterar los tests de función hepática y el hemograma cuando el tratamiento dura más de dos semanas. Menos frecuentemente puede afectar al SNC y en pacientes con insuficiencia vascular cerebral y en niños a los que se administre dosis altas puede producir convulsiones (Goodman y cols., 1988).

Estudios de teratología en experimentación animal

La primera referencia que hemos localizado de los posibles efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal del ácido nalixídico en experimentación animal, es un trabajo realizado por Courtney en 1967, en el que se administraron dosis de hasta 300 mg/kg/día a hembras preñadas de monos cinomolgus durante el periodo de la organogénesis. En este trabajo experimental no se observó evidencia alguna sobre la teratogenicidad de esta quinolona.

Posteriormente, en 1971 Pagnini y cols., en un trabajo realizado con hembras preñadas de conejos y ratas, no evidenciaron un incremento de la frecuencia de anomalías congénitas entre las crías expuestas intraútero a la acción del fármaco. Sin embargo, si observaron que se producía retraso del crecimiento fetal en las crías de conejo y un aumento significativo de muertes perinatales en las ratas. Otros autores (Sato y cols. en 1980a/1980b) encontraron los mismos resultados en experimentos similares con ratas y conejas.

Los estudios experimentales de genotoxicidad que incluían la inducción de mutagenicidad en ratones, han resultado negativos (Shimada y cols., 1980).

Estudios epidemiológicos en el hombre

El ácido nalixídico atraviesa la placenta humana y puede alcanzar

concentraciones importantes en el feto (Peiker y Traeger, 1983).

Los estudios realizados en laboratorio sobre cultivos de linfocitos humanos no han evidenciado que el ácido nalixídico pueda causar alteraciones cromosómicas (Stenchever y cols., 1967).

La primera referencia que hemos localizado sobre la utilización de ácido nalixídico durante la gestación es la publicación de un caso aislado descrito por Asscher en 1977. Este autor describe un recién nacido cuya madre estuvo expuesta a ácido nalixídico en el último periodo de la gestación y que presentó al nacimiento un cuadro de hidrocefalia e hipertensión craneal. Aunque un sólo caso es insuficiente para extraer conclusiones, el autor llama la atención sobre el posible riesgo teórico de inducir hipertensión craneal en los recién nacidos expuestos intraútero.

Posteriormente, en 1981, Murray publicó un trabajo en el que se analiza una serie clínica de 63 mujeres tratadas con ácido nalixídico durante el embarazo. De las 63 mujeres expuestas a la quinolona, tres de ellas fueron tratadas durante el primer trimestre, 29 en el segundo y 31 en el tercero. Sólo uno de los niños expuesto en el segundo trimestre del embarazo presentó una cardiopatía congénita, sin evidenciarse otros defectos congénitos ni hipertensión craneal en el resto de los recién nacidos.

En el estudio epidemiológico caso-control realizado en Hungría entre 1980 y 1996 se han incluido datos de 38.151 mujeres cuyos hijos no presentaban defectos congénitos (grupo control) y datos de 22.865 mujeres cuyos fetos o recién nacidos presentaban malformaciones congénitas (casos). Dentro del grupo control, 377 (0,99%) estuvieron expuestas a ácido nalixídico, mientras que 242 casos (1,06%) estuvieron expuestas a esta quinolona. En este trabajo se observó una relación entre la administración de ácido nalixídico durante la gestación con la aparición de estenosis pilórica en la descendencia de mujeres tratadas durante los últimos meses del embarazo (Czeizel y cols., 2001).

Por todo ello, dado que esta quinolona puede atravesar la placenta y es

eliminada muy lentamente por el recién nacido, y teniendo en cuenta el riesgo teórico de inducir hipertensión intracraneal en el niño expuesto prenatalmente, se ha sugerido que este agente no debe administrarse a la gestante. No obstante, es necesario realizar estudios epidemiológicos con un mayor número de recién nacidos expuestos a esta quinolona de primera generación.

Cinoxacina

Tiene una estructura similar al ácido nalixídico. Las reacciones adversas, también similares al ácido nalixídico, son infrecuentes, y las resistencias son menos comunes.

Estudios de teratología en experimentación animal

Solo hemos localizado dos trabajos en experimentación animal sobre los posibles efectos de la utilización de cinoxacina durante la gestación. Ambos trabajos fueron realizados en 1980 por Sato y cols. quienes administraron esta quinolona tanto a hembras preñadas de rata como de conejo, sin observarse un incremento de la frecuencia de malformaciones congénitas en las crías expuestas prenatalmente a la acción de este agente farmacológico.

Estudios epidemiológicos en el hombre

No hemos localizado estudios epidemiológicos controlados en relación con los posibles efectos adversos que sobre el desarrollo embrionario/fetal podría tener la administración de cinoxacina a la embarazada, por lo que desconocemos sus posibles efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal humano. Se han publicado dos casos aislados de recién nacidos sanos cuyas madres estuvieron expuestas a cinoxacina durante el primer trimestre de la gestación (Schaefer y cols., 1996).

1.6.7.2. QUINOLONAS FLUORADAS DE SEGUNDA GENERACION

Son un grupo de agentes antimicrobianos de reciente aparición que incluye al norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, enoxacino y pefloxacino. Estos agentes presentan una potente actividad *in vitro* frente a un gran número de microorganismos tanto gram-negativos como gram-positivos.

Estudios de teratología en experimentación animal

La primera referencia sobre el estudio de los efectos de las quinolonas fluoradas sobre el desarrollo embrionario/fetal en animales de experimentación es un trabajo realizado en 1976 por Nishimura y Tanimura sobre hembras preñadas de perro, a las que se les administró 60 mg/kg de enoxacino durante la embriogénesis, sin observar la presencia de malformaciones congénitas en las crías expuestas prenatalmente.

En los trabajos realizados por Irikura en 1981 con roedores (ratas, ratones y conejos) no se ha observado un incremento en la frecuencia de defectos congénitos entre las crías expuestas prenatalmente a la acción del norfloxacino. Estos mismos resultados fueron obtenidos un año más tarde por Aruga y cols. (1982).

En un estudio realizado en 1985 por Schluter sobre una serie de perros jóvenes a los que se administró ciprofloxacino, se observó que esta quinolona producía artropatía con erosión del cartílago en crecimiento. De hecho, tanto el ciprofloxacino como otros compuestos estructuralmente relacionados, han mostrado su capacidad para inducir lesiones en el cartílago y artropatía en animales inmaduros de distintas especies (Corrado y cols., 1987).

En 1986, Clark y cols. observaron signos de toxicidad materna (sobre todo alteraciones gastrointestinales) y un aumento de muertes fetales en conejos cuando se administraba norfloxacino en dosis únicas de hasta 100 gramos por vía subcutánea. En este mismo año, Takayama y cols. administraron ofloxacino en dosis de 1600 mg/kg a ratas preñadas y en dosis de 160 mg/kg a hembras preñadas de conejo, sin observar efectos adversos ni defectos congénitos en las crías expuestas intraútero.

Los experimentos llevados a cabo con la especie de mono cynomolgus han dado similares resultados, no observándose mayor frecuencia de malformaciones congénitas pero sí toxicidad materna y embrioletalidad cuando se administraban dosis de hasta 200 mg/kg/día de ciprofloxacino (Schluter, 1985), y dosis de hasta 500 mg/kg/día de norfloxacino (Cukierski y cols., 1989).

En los distintos trabajos realizados sobre los posibles efectos genotóxicos y mutagénicos de las quinolonas no se han obtenido resultados concluyentes (Shimada y cols., 1980; Mayer y Bruch, 1986; Mitelman y cols., 1988; Pino y cols., 1991).

Estudios epidemiológicos en el hombre

Los estudios sobre defectos congénitos en hijos de madres tratadas con estas quinolonas durante la gestación son aún muy escasos por lo que desconocemos sus posibles efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal humano.

Las quinolonas fluoradas atraviesan la placenta humana y se pueden medir sus niveles en el feto (Giamarellou y cols., 1981).

Desde la comercialización del ciprofloxacino en 1987, los laboratorios Bayer han conseguido una serie de alrededor de 130 mujeres tratadas durante la gestación (la mayoría durante el primer trimestre), en la que no se ha observado un incremento de malformaciones congénitas.

El hecho de que en los estudios experimentales realizados con quinolonas se hayan observado artropatías y lesiones a nivel del cartílago de crecimiento (Schluter, 1985; Corrado y cols., 1987), ha hecho sospechar que las quinolonas pudieran ser causa de lesiones en el cartílago del feto en desarrollo, aunque hasta el momento, no se ha realizado ningún trabajo en el que se evalúe este posible efecto adverso. A este respecto, en un informe sobre 38 mujeres embarazadas expuestas a quinolonas (28 a norfloxacino y 10 a ciprofloxacino), realizado por Berkovitch y cols. en 1994, no

se ha observado un incremento de malformaciones congénitas ni de alteraciones musculoesqueléticas. El desarrollo de los recién nacidos fue seguido hasta los 34 meses de edad. No obstante, en esta serie, la mayoría de las exposiciones ocurrieron en estadíos muy iniciales (antes de la 6ª semana de gestación), por lo que no es posible descartar que en exposiciones en momentos posteriores del embarazo, las quinolonas pudieran tener algún tipo de efecto sobre otros órganos y sobre el cartílago fetal.

Bach y cols. (1993) han publicado en nuestro país dos casos de recién nacidos con graves defectos congénitos de la pared abdominal cuyas madres estuvieron expuestas en estadíos iniciales de la gestación (en el periodo postconcepcional inmediato) a fluoroquinolonas (una a norfloxacino y otra a enoxacino) por presentar una infección urinaria. No obstante, con sólo dos casos no puede establecerse una relación causa-efecto entre los defectos de la pared abdominal y la utilización de quinolonas.

En 1995, Daryl y cols. publicaron los casos de tres embarazadas tratadas con ciprofloxacino por fiebre tifoidea. Los tratamientos tuvieron lugar en el cuarto, en el quinto y en el octavo mes de la gestación, respectivamente. En ninguno de los casos el recién nacido presentó anomalías congénitas.

En ese mismo año 1995, Parvaiz y cols. publicaron una pequeña serie de siete mujeres gestantes tratadas con dosis de 500 mg/12 horas de ciprofloxacino por presentar fiebre entérica resistente a otros antibióticos mejor estudiados en gestantes. Todos los tratamientos tuvieron lugar en el segundo o tercer trimestre del embarazo. Los autores no observaron efectos adversos ni evidencias de daño en el cartílago de crecimiento de los niños expuestos intraútero, a los cuales se les realizó el seguimiento hasta los 5 años de vida.

Además de los casos citados anteriormente de las siete gestantes, Parvaiz y cols. (1995), publicaron los seguimientos de tres recién nacidos cuyas madres estuvieron expuestas a dosis terapéuticas de ciprofloxacino durante el primer trimestre de la gestación. Los tres recién nacidos fueron sanos y no presentaron

defectos congénitos.

Recientemente (1996), Schaefer y cols. han publicado un estudio prospectivo sobre una serie de 549 casos de mujeres expuestas a quinolonas durante la gestación recogidos por servicios de información telefónica sobre teratógenos de diferentes países europeos. En este estudio no se ha observado un incremento del riesgo para aborto espontáneo, retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro o malformaciones congénitas. No obstante, la muestra estudiada de mujeres expuestas a quinolonas es aún pequeña y muy seleccionada, por lo que son necesarios estudios epidemiológicos controlados que evalúen la seguridad o no de utilización de estos principios activos durante el embarazo.

Las fluoroquinolonas están incluídas dentro de la categoría C de la clasificación de factores de riesgo de la FDA, lo que significa que aunque son fármacos que producen efectos adversos en experimentación animal, no existen estudios en humanos que confirmen dichos efectos.

1.6.8. RIFAMPICINAS

Características

Las rifampicinas son un grupo de antimicrobianos producidos por el *Streptomyces mediterranei* o derivados sintéticos de éstos, que tienen una estructura similar a los macrólidos (Goodman y cols., 1988).

La rifampicina inhibe el crecimiento de la mayoría de las bacterias gram-positivas, así como de muchos microorganismos gram-negativos (Atlas y Turck, 1968; Kunin y cols., 1969). Junto con la isoniazida es uno de los tuberculostáticos más efectivos por su capacidad para inhibir el crecimiento de varias especies del género *Mycobacterium*, causantes de la tuberculosis. Se ha demostrado *in vitro* que los microorganismos sensibles a rifampicina, incluida la micobacteria,

pueden desarrollar rápidamente procesos de resistencia. Parece que de la misma forma ocurriría *in vivo*. Por ello, el tratamiento de la tuberculosis se administra generalmente en politerapia. La rifampicina es, asimismo, el antimicrobiano de elección para la quimioprofilaxis de la meningitis debida al meningococo y de la meningitis debida a *Haemophilus influenzae* en pacientes en contacto doméstico con estos microorganismos. También puede utilizarse para el tratamiento de enfermedades que no son causadas por micobacterias. Por ejemplo, en combinación con antibióticos beta-lactámicos o vancomicina, puede ser útil para tratar la endocarditis por estafilococos o la osteomielitis (Goodman y cols., 1988).

La rifampicina inhibe la acción de la ARN polimerasa dependiente de ADN en la fase de iniciación de la síntesis de RNA, no interviniendo en el proceso de elongación. Por ello, el antibiótico impide que comience la síntesis de ARN, pero no altera el proceso que está previamente en marcha. Este antimicrobiano es extraordinariamente selectivo frente a las bacterias, ya que no afectan a la enzima ARN-polimerasa de células de organismos superiores.

La rifampicina se absorbe bien por vía oral. Después se une a proteínas y pasa con facilidad la barrera hematoencefálica. Puede encontrarse en otros líquidos vitales, como la saliva. Después de la absorción por el tracto intestinal, es eliminada fundamentalmente en la bilis. La vida media de este antituberculoso varía de 1 hora y media a 5 horas.

Es infrecuente que la rifampicina produzca efectos adversos en las personas adultas. Administrada en las dosis terapéuticas para el tratamiento de la tuberculosis (dosis de hasta 600 mg. diarios), se ha observado que sólo el 4% de los pacientes tratados desarrollaron reacciones adversas, siendo las más comunes: rash, fiebre, náuseas y vómitos, e incluso ha llegado a producir ictericia (Grosset y Levetis, 1983).

A dosis superiores a las terapéuticas (del orden de los 1.200 mg por día, o incluso mayores) aparece en el 20% de los pacientes tratados con rifampicina un síndrome caracterizado por fiebre, escalofríos y mialgias. Además puede

complicarse con eosinofilia, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica y shock (Flynn y cols., 1974; Girling y Hitze, 1979).

Estudios de teratología en experimentación animal

La primera referencia que hemos localizado sobre la utilización de rifampicina en experimentación animal es a través de un trabajo publicado en 1966 por Strafford. Este trabajo se llevó a cabo con hembras preñadas de ratas y ratonas expuestas a rifampicina en dosis superiores a las que se utilizan en la práctica clínica humana. No se relacionó dicha exposición materna con un incremento de la frecuencia de anomalías congénitas entre la descendencia. Mas tarde, los trabajos llevados a cabo en 1969 por Tuchmann-Duplessis y Mercier-Parot en hembras de conejos, tampoco mostraron efectos teratogénicos sobre los fetos de esta especie expuestos intraútero. Sin embargo, estos mismos autores sí encontraron un incremento del riesgo para la aparición de espina bífida y paladar hendido en las crías de ratas y ratonas, respectivamente, expuestas durante la organogénesis a dosis de 150 mg/kg/día de rifampicina. En ratas, además, se ha descrito que las crías de hembras expuestas por vía inhalatoria a rifampicina pueden presentar anomalías orgánicas funcionales (Anufrieva y cols., 1980). También se ha descrito un retraso en el crecimiento fetal en las crías de esta especie expuestas intraútero a rifampicina (Greenaway y cols, 1981).

Estudios epidemiológicos en el hombre

La rifampicina es capaz de atravesar la barrera placentaria humana y alcanzar al feto (Kenny y Strates, 1981; Holdiness, 1987).

Hasta el momento actual, se han publicado varios trabajos sobre series de

mujeres expuestas a rifampicina durante la gestación. La primera de estas series fue recogida por Steen y Stainton-Ellis en 1977. Los autores encontraron 9 malformados entre un grupo de 204 recién nacidos cuyas madres habían sido tratadas con rifampicina durante el embarazo. Concretamente, estos niños presentaban los siguientes defectos: 1 anencefalia, 2 hidrocefalia, 2 anomalías del sistema genitourinario, 1 luxación congénita de cadera y 3 anomalías esqueléticas por reducción. La presencia de tres casos de niños con anomalías esqueléticas por reducción en un grupo tan pequeño resulta inusual, sugiriendo una asociación entre este tipo de defectos y la exposición materna. No obstante, este trabajo tenía ciertas limitaciones metodológicas, por lo que sus resultados deben ser corroborados por estudios epidemiológicos controlados.

En 1979, Warkani realizó un trabajo que englobaba una serie de 82 embarazadas tratadas con rifampicina, y no observó un incremento de la frecuencia de malformaciones congénitas entre la descendencia. Sin embargo, la serie de casos es muy pequeña y no tiene poder estadístico suficiente.

Snider y cols. en 1980 realizaron el análisis conjunto de los datos recogidos de las gestaciones de 442 mujeres que habían seguido un tratamiento con rifampicina durante el embarazo. Los autores observaron que la frecuencia de malformaciones congénitas en los recién nacidos expuestos intraútero no era mayor que la esperada entre la población general. Concretamente la frecuencia de malformaciones congénitas en el grupo de niños expuestos prenatalmente fue del 3,35%, y la de abortos fue del 1,67%. No obstante, la normalidad en la frecuencia global de defectos no excluye que exista riesgo para alguno en concreto.

En el estudio de vigilancia de defectos congénitos de Michigan, se estudiaron 20 recién nacidos cuyas madres estuvieron expuestas a rifampicina durante el primer trimestre de la gestación. No se observó un incremento de la frecuencia de aparición de defectos congénitos entre los niños expuestos prenatalmente (F. Rosa, 1993).

Respecto a la aparición de efectos adversos, el tratamiento materno con rifampicina durante la gestación ha sido relacionado con la aparición de enfermedad

hemorrágica en el neonato (Eggermont y cols., 1976). Estos autores recogieron 3 casos de recién nacidos con complicaciones de este tipo. Aunque en uno de ellos, las evidencias del daño hemorrágico sólo podían obtenerse en el laboratorio, en los otros dos casos podían observarse evidencias clínicas. De hecho, en el momento actual, se recomienda la administración profiláctica de vitamina K para la prevención de este tipo de complicaciones.

La rifampicina se encuentra englobada en la Categoría C de la Clasificación Australiana de Factores de Riesgo, lo que significa que es una sustancia que aunque sí produce efectos adversos en experimentación animal, no existen estudios en humanos suficientes que confirmen dichos efectos. Debe, pues, administrarse a las mujeres embarazadas sólo si el beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

1.6.9. TETRACICLINAS

Características

Las tetraciclinas son un grupo de antimicrobianos bacteriostáticos cuyo mecanismo de acción se produce a través de la inhibición de la síntesis proteica de los microorganismos susceptibles. Recibieron su nombre genérico de grupo en función de su constitución química, ya que poseen cuatro anillos (tetra-ciclo). Las tetraciclinas son agentes antimicrobianos derivados de la naftacenocarboxamida, y dada su estrecha semejanza estructural y similar espectro antimicrobiano, pueden estudiarse en general como grupo. Tras su comercialización alrededor de los años 50, fueron frecuentemente utilizados por las mujeres embarazadas (Posner y cols. 1956).

Estudios de teratología en experimentación animal

Los estudios realizados en animales de laboratorio respecto a la teratogenicidad de las tetraciclinas, han mostrado resultados contradictorios. Así,

en un estudio con ratas preñadas expuestas a dosis de 40 a 80 mg/Kg de estos productos, se observó un incremento de la incidencia de paladar hendido y anomalías de extremidades entre las crías expuestas (Fillipi, 1967). Otros tres trabajos llevados a cabo a este respecto no mostraron, sin embargo, efectos teratogénicos derivados de la utilización de tetraciclinas (Cohlan y cols., 1961; Bevelander y Cohlan, 1962; Hurley y Tuchmann-Duplessis, 1963).

Se ha publicado un estudio en el que se observó un incremento en la aparición de hidroureter en los fetos de rata expuestos prenatalmente a tetraciclinas (McColl y cols., 1965). No obstante, estos datos no han sido reproducidos posteriormente.

En 1968, Savini y cols. analizaron los efectos de la administración a perros de una tetraciclina, la oxitetraciclina, en el que se observaba la aparición de efectos teratogénicos en los cachorros tratados prenatalmente. En estudios posteriores, no se ha podido encontrar dicha asociación en otros animales de experimentación como ratones, ratas y conejos (Mela y Filippi, 1957; Morrissey y cols., 1986). Estudios realizados en 1980 por Krejci y cols. han observado que la exposición a tetraciclinas durante el desarrollo embrionario de fetos de rata, produce tinción de la cornea y del cristalino (Krejci y cols., 1980).

Por otra parte, se han publicado dos estudios experimentales (Savitskaia, 1984; Petrova, 1984), en los que los autores han sugerido que el tratamiento con tetraciclinas en ratas preñadas podría alterar los tejidos linfático y tímico, alterando así la inmunorregulación de los individuos expuestos.

Estudios epidemiológicos en el hombre

Aún cuando en 1950 Guilbeau y cols. demostraron que las tetraciclinas atravesaban la placenta humana, la utilización durante la gestación de este grupo de agentes antimicrobianos fue considerada segura tanto para la madre como para el feto durante la década que siguió a su descubrimiento. No fue hasta 1961, cuando a través de una autopsia se detectó el primer caso de tinción amarillenta del esqueleto de un feto cuya madre estuvo expuesta a una tetraciclina antes del parto (Cohlan y

cols., 1961). Este efecto de las tetraciclinas sobre el desarrollo óseo y dental fue también descrito en 1962 por Rendle-Short y por Harcourt y cols., quienes describieron el caso de un niño de dos años y medio cuyos dientes presentaban una pigmentación amarilla brillante. Los autores de los trabajos relacionaron dicha pigmentación con la exposición materna a tetraciclinas durante el tercer trimestre de la gestación. Posteriormente, Kline y cols. en 1966, confirmaron que existe el peligro de inhibición del crecimiento óseo fetal y en el niño, tras exposiciones a tetraciclinas durante la gestación.

El mecanismo mediante el cual este tipo de antimicrobianos puede producir defectos en la coloración dental es explicado por la capacidad que presentan estos fármacos para actuar como quelantes de metales y minerales, fundamentalmente, el calcio. Las tetraciclinas se incorporan al esmalte dentario y forman complejos de tetraciclina-ortofosfato de calcio que son los responsables de la pigmentación amarillenta. Inicialmente esta pigmentación produce fluorescencia, pero a posteriori da paso a una coloración marrón no fluorescente muy característica (Velasco y cols., 1992). Este proceso es reversible si el tiempo de exposición a tetraciclinas ha sido corto.

En el Proyecto Colaborativo Perinatal, único estudio epidemiológico realizado hasta el momento actual sobre defectos congénitos en recién nacidos expuestos prenatalmente a tetraciclinas, no se pudo identificar que el uso de este grupo de agentes antimicrobianos durante el embarazo estuviera relacionado con un incremento del riesgo para defectos congénitos mayores (Heinonen y cols., 1977). Una posible asociación con defectos menores fue sugerida en el citado estudio, aunque el pequeño número de casos afectados (la mayoría de ellos con hernia inguinal aislada), no permitió concluir que las tetraciclinas fuesen agentes teratogénicos.

Schultz y cols., ya en 1963, observaron la aparición de un hígado graso y posterior necrosis hepática en una embarazada tras la administración intravenosa de tetraciclinas. Estos efectos adversos fueron también descritos en 1966 por Allen y Brown. Los síntomas del fallo hepático incluyen ictericia con hiperbilirrubinemia,

acidosis, azotemia e incluso shock irreversible por fallo multiorgánico. El feto podría no afectarse directamente en los casos leves, pero se ha observado un aumento en la incidencia de partos prematuros y recién nacidos muertos (Wenk y cols., 1981). El mecanismo de producción de la necrosis hepática tiene lugar cuando se administran tetraciclinas a dosis altas o durante periodos prolongados, ya que estos principios activos pueden producir degeneración grasa del hígado por déficit de la síntesis de lipoproteínas. En las mujeres gestantes, especialmente si tienen la función renal alterada con disminución de los procesos de eliminación, las tetraciclinas pueden producir con frecuencia este efecto adverso. Esta complicación es más frecuente tras la administración del antimicrobiano por vía parenteral y en dosis superiores a los 2 gramos/día (Velasco y cols., 1992).

En resumen, la administración de tetraciclinas durante el segundo y tercer trimestre de la gestación puede causar tinción de los dientes en el niño, así como producir depresión de hasta un 40% del crecimiento óseo (especialmente del peroné en recién nacidos pretérmino). Por ello, no se recomienda la utilización de tetraciclinas durante el periodo de la mineralización de los dientes y desarrollo óseo. Es decir, segundo y tercer trimestre del embarazo, período neonatal y los ocho primeros años de vida. De hecho, las tetraciclinas están incluidas dentro de la categoría D de la clasificación de factores de riesgo de la FDA, lo que significa, que existen evidencias positivas del efecto teratogénico en el hombre, si bien, debido al riesgo (para la madre o para el embrión) que podría suponer la enfermedad para la que deben ser utilizadas, su uso en mujeres embarazadas podría estar justificado si no existen otros productos alternativos que no sean teratogénicos.

1.6.10 TRIMETOPRIM

Características

El trimetoprim es un antimicrobiano que pertenece al grupo de las diaminopirimidinas. Se trata de un análogo de la pteridina y del antipalúdico

pirimetamina, con capacidad para inhibir competitivamente el enzima dihidrofolato reductasa bacteriano que participa en el paso de ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico.

La resistencia al trimetoprim depende también de la transferencia de factor R, lo que podría condicionar la síntesis de un enzima dihidrofólico reductasa con menor afinidad por el fármaco (Flórez y cols., 1983).

La absorción del antimicrobiano por vía oral es buena alcanzando el máximo de concentración en 2 horas y con una vida media de 16 h.

El espectro de acción es similar al del sulfametoxazol, siendo sensibles la mayoría de los microorganismos gram positivos y gram negativos. Cuando se administra en monoterapia se pueden desarrollar resistencias con relativa facilidad, por lo que suele utilizarse en asociación con una sulfonamida.

Estudios de teratología en experimentación animal

La primera referencia publicada sobre el estudio de los posibles efectos del trimetoprim sobre el desarrollo embrionario/fetal en animales de experimentación es de 1976. Este año, Helm y cols. realizaron un trabajo sobre ratas preñadas, a las que se les administraba trimetoprim y sulfametoxazol entre los días 8 y 15 de la gestación. La frecuencia de aparición de defectos congénitos, concretamente fisuras del paladar, micrognatia y acortamiento de los miembros era mayor de la esperada entre las crías expuestas prenatalmente al agente antimicrobiano. En este mismo trabajo, la administración de dosis aisladas de sulfametoxazol no fue embriotóxica.

En un trabajo posterior realizado en 1981 por Kreutz, el autor observó que la administración de trimetoprim inducía un aumento de la frecuencia de malformaciones congénitas y muertes embrionarias en las crías de ratas expuestas prenatalmente. Concretamente, en este estudio se ha mostrado que la administración de altas dosis de trimetoprim durante el periodo de organogénesis podría producir los defectos característicos de los antagonistas del ácido fólico,

fundamentalmente defectos del tubo neural.

Estudios epidemiológicos en el hombre

El trimetoprim es un fármaco que atraviesa la placenta produciendo niveles similares en los compartimientos materno y fetal (Barker, 1938; Speert, 1940; Ylikorkala y cols., 1973; Reid y cols., 1975).

En 1982, Koutras y Fisher publicó el caso de un niño malformado expuesto a trimetoprim. El cuadro que presentaba el recién nacido se caracterizaba básicamente por retraso mental y del crecimiento con malformaciones craneo-faciales (síndrome de Niikawa-Kuroki). Aparte de cualquier posible efecto adverso que pudiera tener la administración del fármaco en cuestión, las infecciones combinadas vírico-bacterianas que padeció la madre en el segundo mes de gestación podrían haber jugado cierto papel en la etiología del cuadro que presentó el recién nacido (Koutras y Fisher, 1982). No obstante, con un solo caso no es posible extrapolar una relación causa-efecto entre este síndrome y la administración del antimicrobiano.

En el estudio de vigilancia de defectos congénitos de Michigan, se han recopilado 2.296 casos de recién nacidos cuyas madres estuvieron expuestas a la combinación de trimetoprim con sulfametoxazol durante el primer trimestre de la gestación. Un total de 126 (5,5%) niños con defectos congénitos fueron observados frente a los 98 casos de niños con defectos congénitos esperados. Este dato sugiere una ligera asociación entre la administración de esta combinación de fármacos y la aparición de malformaciones congénitas (defectos cardiovasculares e hipospadias). No obstante, los responsables de este trabajo consideran que otros factores como la propia enfermedad materna o la administración conjunta de otras medicaciones podrían ser los responsables de la mayor incidencia de aparición de los defectos congénitos (F. Rosa, 1993).

La FDA incluye este principio activo dentro de la categoría C de la clasificación de factores de riesgo. Esto implica que, aunque en experimentación animal se ha evidenciado que pueden producir daño fetal, existen estudios de grupos (no muy

numerosos) de mujeres expuestas durante el embarazo en los que no se ha relacionado claramente dicha exposición con la aparición de malformaciones congénitas ni otros efectos adversos en la descendencia.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de este trabajo es analizar el potencial efecto de los diferentes agentes antimicrobianos sobre el desarrollo embrionario/fetal humano. De esta forma podremos identificar aquellos que comporten un riesgo teratogénico y los que no lo supongan, cuantificando los riesgos existentes.

El objetivo final del presente trabajo es aportar información que contribuya a incrementar el uso racional de los antimicrobianos en la mujer embarazada, con el fin de salvaguardar la salud tanto de la madre como de su futuro hijo. Esto incidirá de forma directa en la **prevención primaria de defectos congénitos causados por fármacos**, propiciando que el niño nazca sano.

2.2 OBJETIVOS CONCRETOS

- 1º.- Analizar y cuantificar el consumo de antibióticos durante el embarazo a lo largo de 20 años en nuestro país, tanto global como por Comunidades Autónomas.
- 2º.- Efectuar el análisis caso-control para estudiar el potencial efecto teratogénico de los distintos antibióticos sobre el desarrollo embrionario/fetal en el ser humano cuantificando los riesgos observados.
- 3º.- Establecimiento de pautas de actuación sobre el uso de los distintos antibióticos durante el embarazo.

3. MATERIAL

3. MATERIAL UTILIZADO

Para la realización de este trabajo hemos utilizado la información contenida en la base de datos del **Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)**.

El ECEMC es un programa de investigación clínica y epidemiológica sobre defectos congénitos en el hombre que se inició en 1976, cuyo objetivo final es la identificación de causas de defectos congénitos. Está diseñado como un sistema permanente de registro de datos sobre recién nacidos, con recogida retrospectiva de la información, de tipo caso-control y de base hospitalaria.

Aun cuando la descripción detallada de la metodología operacional del programa del ECEMC está ampliamente documentada (Martínez-Frías, 1995), vamos a comentar algunos de sus aspectos más importantes y esenciales para la mejor comprensión de los resultados obtenidos en este trabajo.

Según la definición operacional, la unidad espacial del registro es el hospital a través de su maternidad. La unidad temporal es el mes. Esto significa que todos los hospitales que colaboran con el programa deben enviar mensualmente los datos referentes a los niños malformados y a sus controles sanos nacidos durante el mes anterior. Cada hospital también debe enviar de forma mensual el número total de nacimientos ocurridos en su maternidad (total de recién nacidos con y sin defectos congénitos) y la distribución de todos ellos por sexo.

El ECEMC tiene una estructura de recogida de datos en tipo caso-control, porque recoge datos para niños malformados y controles sanos. Se define como **caso**, a todo recién nacido que presente algún defecto congénito mayor y/o menor detectable durante los tres primeros días de vida. Por cada caso, se selecciona un

control que se define como el siguiente recién nacido vivo después de un caso, que nazca en la misma maternidad, que sea del mismo sexo y que por definición no sea un caso, es decir, no presente defectos congénitos.

Los protocolos usados por todos los colaboradores incluyen datos sobre la exploración clínica del recién nacido, información demográfica, datos de las profesiones de los padres, historia familiar, historia reproductiva y antecedentes del embarazo. En este último apartado de antecedentes del embarazo se incluyen datos sobre enfermedades maternas (tanto crónicas como agudas), náuseas y vómitos durante la gestación, metrorragia, oligo o polihidramnios, exposiciones a factores físicos (rayos X, radioscopia, radioterapia, shock eléctrico, traumatismos, ecografías, etc.), medicamentos, alcohol, tabaco, cafeína, drogas, hipertermia, así como una serie de preguntas sobre número de visitas al tocólogo durante la gestación y pruebas de diagnóstico prenatal que le fueron practicadas. Excepto la descripción de las malformaciones del caso, el resto de la información es recogida en forma retrospectiva en los protocolos del ECEMC, tanto para los casos como para los controles, por un médico que colabora en el programa (generalmente neonatólogo y obstetra), mediante una entrevista directa a la madre realizada durante los tres primeros días de hospitalización posteriores al parto.

Respecto a los datos que se recogen sobre la **utilización de medicamentos** durante el embarazo, la entrevista a la madre está estructurada, en primer lugar, con una serie de preguntas específicas sobre el consumo en concreto de 12 grupos de fármacos. Estos grupos son: **antibióticos**, antieméticos, hormonas, tranquilizantes, anticonvulsivantes, analgésicos, antidiabéticos, hipotensores, antigripales, vitaminas, hierro y minerales. También hay una pregunta específica sobre el consumo en concreto de Aspirina^R durante el embarazo. Luego se efectúa una pregunta abierta sobre si ha tomado otros fármacos durante la gestación y cuáles han sido.

Para cada medicamento utilizado por la embarazada se debe especificar el nombre comercial y presentación de la especialidad farmacéutica, la dosis, y el momento del inicio y finalización del tratamiento.

El presente trabajo se ha estructurado en tres partes.

En la primera parte estudiamos el perfil del consumo de antibióticos por vía sistémica por la mujer embarazada. En esa parte incluimos los datos correspondientes al período comprendido entre **abril de 1976** y **septiembre de 1996** (ambos inclusive), de la base de datos del ECEMC. En este intervalo de tiempo, se controlaron un total de 1.356.968 nacimientos, de los cuales 24.963 (1,8%) fueron niños malformados y 24.382 recién nacidos sin defectos fueron seleccionados como controles. El menor número de controles es debido a que algunos de ellos no han sido tenidos en cuenta por no ajustarse exactamente a la definición de control.

Para el análisis se utilizaron aquellas historias (tanto de casos como de controles), en las que estaban especificados los datos sobre ingesta de medicamentos durante la gestación (Tabla 1). En un 98,00% de los casos incluidos en el periodo estudiado (en 24.466 de 24.963), dispusimos de datos especificados sobre ingesta de medicamentos. Entre los controles, un 98,57% (es decir, 24.035) tienen los datos sobre medicamentos especificados.

En la segunda parte del trabajo, efectuamos el estudio caso-control global, para analizar si la ingesta materna de los distintos antibióticos durante la gestación suponía un incremento del riesgo para la aparición de defectos congénitos en general en los recién nacidos expuestos intraútero. Para ello, y con objeto de incrementar los tamaños muestrales, incluimos los datos correspondientes al periodo comprendido entre **abril de 1976 y marzo de 1997** (ambos inclusive), es decir, se añadieron los datos de un semestre (de octubre de 1996 a marzo de 1997). En el nuevo intervalo de tiempo, el total de nacimientos controlados fue de 1.405.392, de los cuales 25.607 (1,82%) fueron niños malformados y 24.989 recién nacidos vivos fueron seleccionados como controles. La diferencia entre los casos y los controles se debe a que se excluyeron 618 historias de controles porque no se ajustaban exactamente a la definición de control.

En un 97,13% de los casos incluidos en el nuevo periodo a estudiar y en un 97,86% de los controles dispusimos de datos especificados sobre ingesta de

medicamentos.

Por último, en la tercera parte, realizamos el análisis multivariado controlando los posibles factores de confusión que pudieran alterar los resultados obtenidos en la segunda parte. Para ello, se incluyeron una serie de variables que podrían relacionarse tanto con la aparición de defectos congénitos como con los fármacos estudiados y que podrían estar actuando como factores de confusión. Estas variables se especifican en el apartado de Métodos.

En esta tercera parte, para realizar el análisis multivariado, hemos incluido los datos correspondientes al periodo comprendido entre **abril de 1976 y junio de 1998** (ambos inclusive). En este intervalo de tiempo, el ECEMC controló un total de 1.527.579 recién nacidos vivos, de los cuales 27.277 fueron malformados y 26.542 recién nacidos vivos fueron seleccionados como controles.

Para el análisis de los datos, hemos utilizado aquellas historias (tanto de casos como de controles), en las que están especificados los datos sobre ingesta de medicamentos durante la gestación (Tabla 3). En todos los análisis de esta tercera parte del estudio hemos excluido los síndromes porque son niños con defectos congénitos de causas ya conocidas. Por tanto, en el resto de los 23.490 (98,05%) casos incluidos en el periodo que vamos a estudiar disponemos de datos especificados sobre ingesta de medicamentos, y son los que van a ser analizados. Respecto a la población de controles, una vez excluidos los síndromes, disponemos de datos sobre medicamentos especificados en 23.035 (98,61%).

En la Tabla 4 ofrecemos la relación de los hospitales que durante el periodo incluido en la tercera parte están colaborando con el ECEMC y, por tanto, aportan datos para el presente trabajo.

Tabla 1

Material utilizado para el análisis del consumo de antibióticos durante la gestación (Primera parte del trabajo)

MATERIAL UTILIZADO	Abril 1976 – Septiembre 1996	
Total nacimientos controlados (incluidos síndromes)	1.356.968	
Total de RN malformados	24.963	
- con fármacos especificados (Incluidos síndromes)	24.466	(98,00%)
Total de RN controles	24.382	
- con fármacos especificados (incluidos síndromes)	24.035	(98,57%)

Tabla 2
Material utilizado para el análisis caso-control global
(Segunda parte del trabajo)

MATERIAL UTILIZADO	Abril 1976 - Marzo 1997
Total nacimientos controlados (incluidos síndromes)	1.405.392
Total de RN malformados	25.607
- con fármacos especificados (incluidos síndromes)	24.872 (97,13%)
Total de RN controles	24.989
- con fármacos especificados (incluidos síndromes)	24.455 (97,86%)

Tabla 3

Material utilizado para el análisis multivariado (Tercera parte del trabajo)

MATERIAL UTILIZADO	Abril 1976 – Junio 1998
Total nacimientos controlados (incluidos síndromes)	1.527.579
Total de RN malformados (incluidos síndromes)	27.277
Total de RN malformados (excluidos síndromes):	23.957
- con fármacos especificados (excluidos síndromes)	23.490 (98,05%)
Total de RN controles (incluidos síndromes)	26.542
Total de RN controles (excluidos síndromes):	23.358
- con fármacos especificados (excluidos síndromes)	23.035 (98,61%)

Tabla 4**Hospitales que han colaborado durante el periodo de estudio:
Distribución por Comunidades Autónomas y Provincias**

Comunidad Autónoma: ANDALUCIA

Residencia Sanitaria "Fernando Zamacola" (Cádiz).
Hospital de la S.S. JEREZ DE LA FRONTERA (Cádiz)
Hospital "Punta de Europa". ALGECIRAS (Cádiz)
Hospital "José María Guerra Zunzunegui". LA LINEA DE LA
CONCEPCION (Cádiz)
Hospital Naval de "San Carlos". SAN FERNANDO (Cádiz)
Hospital Clínico Universitario. PUERTO REAL (Cádiz)
Hospital "Infanta Margarita". CABRA (Córdoba)
Hospital Comarcal "Valle de los Pedroches". POZOBLANCO
(Córdoba)
Centro Materno Infantil de la Ciudad Sanitaria "Virgen de las Nieves"
(Granada)
Hospital General Básico. MOTRIL (Granada)
Hospital General "Juan Ramón Jiménez" (Huelva)
Hospital "San Juan de la Cruz". UBEDA (Jaén)
Hospital Regional "Carlos Haya". MALAGA
Hospital General Básico. ANTEQUERA (Málaga)
Hospital Univeristario "Virgen del Rocio". SEVILLA

Comunidad Autónoma: ARAGON

Hospital General "San Jorge". HUESCA
Hospital de la Seguridad Social. BARBASTRO (Huesca)
Hospital General de Teruel "Obispo Polanco". TERUEL

Tabla 4 (cont.)

Comunidad Autónoma: ASTURIAS

Hospital Comarcal de Jarrio. COAÑA (Asturias)

Hospital de Asturias. OVIEDO

Hospital de "San Agustín". AVILES (Asturias)

Hospital "Valle de Nalón". RIAÑO-LANGREO (Asturias)

Hospital Comarcal "Carmen y Severo Ochoa". CANGAS DE NARCEA
(Asturias)

Comunidad Autónoma: BALEARES

Hospital "Virgen de Monte Toro". MAHON (Baleares)

Comunidad Autónoma: CANARIAS

Hospital "Virgen de los Volcanes". LANZAROTE (Canarias)

Hospital Materno Infantil. LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Residencia Sanitaria de la S.S. "Ntra. Sra. de la Candelaria".
TENERIFE

Hospital Insular "Ntra. Sra. de los Reyes". HIERRO (Canarias)

Comunidad Autónoma: CANTABRIA

Hospital Nacional "Marqués de Valdecilla". SANTANDER

Tabla 4 (cont.)

Comunidad Autónoma: CASTILLA-LA MANCHA

Hospital General. ALBACETE
Hospital Comarcal de Hellín. HELLIN (Albacete)
Hospital "Santa Bárbara". PUERTOLLANO (Ciudad Real)
Residencia Sanitaria "Virgen de Altagracia". MANZANARES (Ciudad Real)
Hospital "Gutiérrez Ortega". VALDEPEÑAS (Ciudad Real)
Hospital "Ntra. Sra. de Alarcos". CUIDAD REAL
Hospital "Virgen de la Luz". CUENCA
Hospital General del Insalud. GUADALAJARA
Residencia Sanitaria de la S.S. "Virgen del Prado". TALAVERA (Toledo)
Hospital "Virgen de la Salud". TOLEDO

Comunidad Autónoma: CASTILLA Y LEON

Hospital "General Yagüe". BURGOS
Residencia Sanitaria "Virgen Blanca". LEON
Hospital General "Río Carrión". PALENCIA
Complejo Hospitalario. SEGOVIA
Hospital "Rio Hortega". VALLADOLID
Hospital Comarcal. MEDINA DEL CAMPO (Valladolid)
Hospital Universitario. VALLADOLID
Hospital General "Virgen de la Concha". ZAMORA

Tabla 4 (cont.)

Comunidad Autónoma: CATALUÑA

"Casa de la Maternidad" de la Diputación de Barcelona. BARCELONA
Instituto Dexeus. BARCELONA
Hospital "Mútua de Tarrasa". TARRASA (Barcelona)
Hospital General "Dr. Trueta". GERONA
Hospital Comarcal. FIGUERAS (Gerona)
Hospital "Sant Jaume". OLOT (Gerona)
Hospital de Palamós. PALAMOS (Gerona)
Hospital "Arnau de Vilanova". LERIDA
"Fundació Sant Hospital". SEO DE URGEL (Lérida)
Hospital Comarcal "Valle de Aran". VIELLA (Lérida)
Hospital "Virgen de la Cinta". TORTOSA (Tarragona)
Hospital "Sant Joan". REUS (Tarragona)

Comunidad Autónoma: COMUNIDAD VALENCIANA

Hospital Comarcal "Marina Alta". DENIA (Alicante)
Residencia Sanitaria de Elche. ELCHE (Alicante)
Hospital "Doctor Pesset". VALENCIA
Hospital Comarcal "La Fé". VALENCIA
Hospital "Francisco de Borja". GANDIA (Valencia)
Hospital General de Requena. REQUENA (Valencia)

Tabla 4 (cont.)

Comunidad Autónoma: EXTREMADURA

Hospital Materno Infantil. BADAJOZ
Complejo Hospitalario "Llerena-Zafra". BADAJOZ
Hospital General "San Pedro de Alcántara". CACERES
Hospital "Campo Arañuelo". NAVALMORAL DE LA MATA. (Cáceres)
Hospital "Virgen del Puerto". PLASENCIA (Cáceres)
Hospital Comarcal "Ciudad de Coria". CORIA (Cáceres)

Comunidad Autónoma: GALICIA

Residencia Sanitaria "Arquitecto Márcide". EL FERROL (La Coruña)
Hospital "Teresa Herrera". LA CORUÑA
Residencia Sanitaria "Hermanos Pedrosa Posada". LUGO
Hospital Materno Infantil "Infanta Elena" de la Residencia "Ntra Sra. del Cristal". ORENSE
Hospital Xeral. VIGO (Pontevedra)
Hospital "Montecelo". PONTEVEDRA

Comunidad Autónoma: LA RIOJA

Hospital "San Millán". LOGROÑO

Tabla 4 (cont.)

Comunidad Autónoma: MADRID

Hospital Universitario "Santa Cristina". MADRID
Fundación Jiménez Díaz. MADRID
Hospital "12 de Octubre". MADRID
Hospital Militar Central "Gómez Ulla". MADRID
Instituto Provincial de Obstetrícia y Ginecología del Hospital "Gregorio Marañón". MADRID
Hospital Universitario de Getafe. GETAFE (Madrid)
Hospital Universitario "Príncipe de Asturias". ALCALA DE HENARES (Madrid)

Comunidad Autónoma: MURCIA

Hospital "Rafael Mandez". LORCA (Murcia)
Residencia Sanitaria "Sta. María del Rosell". CARTAGENA (Murcia)
Hospital "Virgen del Castillo". YECLA (Murcia)
Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca". MURCIA
Hospital "Los Arcos". SANTIAGO DE LA RIBERA (Murcia)
Hospital "Caravaca de la Cruz". MURCIA
Hospital "San Carlos". MURCIA
Hospital Naval de Cartagena. CARTAGENA (Murcia)
Hospital Virgen de la Vega. MURCIA
Hospital de la Cruz Roja. CARTAGENA (Murcia)

Tabla 4 (cont.)

Comunidad Autónoma: NAVARRA

Hospital "Virgen del Camino". PAMPLONA (Navarra)

Comunidad Autónoma: PAIS VASCO

Hospital "Ortiz de Zárate". VITORIA (Alava)

Clínica Materna "Ntra. Sra. de la Esperanza". VITORIA (Alava)

Hospital "Ntra. Sra. de Aránzazu". SAN SEBASTIAN (Guipúzcoa)

Hospital Comarcal "Ntra. Sra. de la Antigua". ZUMARRAGA

(Guipúzcoa)

Instituto de Maternología y Puericultura. BILBAO

Hospital Materno Infantil "Enrique Sotomayor".

CRUCES-BARACALDO (Vizcaya)

Hospital Civil de Basurto. BILBAO (Vizcaya)

Clínica "Virgen Blanca". BILBAO (Vizcaya)

4. METODOLOGIA

4. METODOLOGIA SEGUIDA

4.1. CODIFICACION DE FARMACOS

Según la metodología que se sigue en el ECEMC (Martínez-Frías, 1987), los fármacos que la madre ha utilizado durante la gestación (y tanto para la población de malformados como para la de controles), se codifican en dos niveles. Un primer nivel de codificación mediante la Clasificación Anatómica de Medicamentos, código alfanumérico de seis dígitos (Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 1996), el cual identifica el grupo y subgrupo terapéutico al que pertenece el medicamento que la madre ha ingerido. El segundo nivel de codificación se realiza mediante el Código Nacional de la especialidad farmacéutica utilizada, en aquellos casos en los que sepamos el nombre comercial del medicamento. A través de este código nacional, es posible conocer los principios activos que componen la especialidad farmacéutica, así como las dosis incluidas de cada uno de ellos. Por tanto, a la hora de realizar cualquier tipo de análisis sobre fármacos, podremos decidir el nivel de análisis, bien por grupo o subgrupo terapéutico, utilizando para ello el código de la Clasificación Anatómica (al nivel de los dígitos que decidamos); bien por Código Nacional, en los casos en los que queremos estudiar una especialidad farmacéutica en concreto; o bien por principio activo en aquellas situaciones en las que queramos estudiar un fármaco que sepamos que entra en la composición de especialidades farmacéuticas incluídas en diferentes grupos terapéuticos.

4.2. FARMACOS ANALIZADOS

Los antibióticos analizados en este trabajo han sido los incluídos en el grupo terapéutico **J01 (Antibióticos)** de la Clasificación Anatómica de Medicamentos. Los análisis se han realizado tanto para el grupo en conjunto (J01), como para los 11

subgrupos terapéuticos a nivel de 4 dígitos de la codificación. Estos son:

- J010: Antibióticos sin más especificación
- J01A: Tetraciclinas y combinaciones
- J01B: Cloranfenicol
- J01C: Penicilinas de amplio espectro
- J01D: Cefalosporinas
- J01F: Macrólidos y similares
- J01H: Penicilinas de medio y reducido espectro
- J01K: Aminoglucósidos
- J01L: Penicilinas de espectro reducido hacia gram-negativo
- J01M: Rifampicina y afines
- J01N: Otros antibióticos excepto sulfamidas

También hemos analizado, a nivel de seis dígitos el subgrupo terapéutico:

- J03B2A y G04A1A: Quinolonas

4.3. ANALISIS REALIZADOS

Para el presente estudio hemos realizado tres tipos de análisis: perfil del consumo de los antibióticos por vía sistémica, estudio caso-control global, y el estudio multivariado mediante técnicas de regresión logística.

4.3.1. Estudio del perfil de consumo

Con objeto de definir el perfil de utilización de antibióticos por vía sistémica durante la gestación, analizamos los siguientes aspectos:

- **Consumo global** del grupo terapéutico antibióticos (J01), así como de los distintos subgrupos terapéuticos especificados con anterioridad. Es decir, el porcentaje medio de embarazadas expuestas durante los veinte años estudiados (1976-1996).
- **Consumo anual** del grupo terapéutico antibióticos (J01), así como de los distintos subgrupos, siempre que haya muestra suficiente para realizar la distribución del consumo en los 20 años analizados.
- **Consumo por Comunidades Autónomas**, igualmente se realizó esta distribución para el grupo global y los subgrupos incluidos en el estudio, con objeto de analizar si existían diferencias significativas en la utilización de este tipo de productos en las distintas áreas del país.
- **Consumo por edad materna** para el grupo y los subgrupos incluidos en el estudio, con objeto de analizar si existen diferencias significativas en la utilización de este tipo de productos, en relación a la edad de la mujer.

Las cifras de consumo se presentan a lo largo de todo el trabajo en tablas con una estructura uniforme, para facilitar y agilizar su lectura y comprensión. A continuación mostramos la estructura de las tablas que hemos utilizado para la presentación de los datos de consumo, así como la descripción de los datos que se incluyen en ellas (Esquema 1):

ESQUEMA 1: ESTRUCTURA DE LAS TABLAS DE CONSUMO

Periodo: 4/76 a 9/96

Nombre de Subgrupo	NOMBRE DEL GRUPO EN ESTUDIO					
	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Subgrupo n ₁						
Subgrupo n ₂						
Subgrupo n ₃						
Subgrupo n _n						

a) Casos con ingesta del grupo
 b) Casos sin ingesta del grupo
 c) Casos con el grupo especificado
 d) Casos con el grupo no especificado
 e) Casos examinados

En la cabecera de cada "Tabla" figura el período al que se refieren los datos que se presentan, así como el grupo terapéutico que se está estudiando. Bajo la cabecera aparecen, en primer lugar, los distintos subgrupos terapéuticos de los que se ofrece los datos de su utilización durante la gestación ("**Nombre de Subgrupo**" en las tablas), y a continuación, y para cada subgrupo, aparecen los datos de consumo, tanto para la población de madres de malformados (en la parte izquierda de la Tabla), como para la de madres de controles (en la parte derecha de la Tabla). Estas cifras de consumo se presentan a su vez en tres columnas, tanto para madres de malformados como de controles, que reflejan los siguientes datos: En la primera

columna aparece el número de madres expuestas a cada uno de los subgrupos (**Nº**); en la segunda columna, el porcentaje que supone la cifra anterior con respecto al total de madres con los datos sobre medicamentos especificados en la historia ("**% Esp**"); en la tercera columna se indica el porcentaje que supone el Nº de madres expuestas a cada subgrupo, respecto al total de madres expuestas al Grupo Terapéutico que estemos estudiando ("**% Grupo**").

En la parte inferior de la Tabla, y tal como podemos ver en el Esquema 1, aparecen 5 líneas de totales, con datos para madres de malformados (en la parte izquierda de la Tabla) y para madres de controles (en la parte derecha de la Tabla). Estos totales se refieren a los siguientes datos:

- a) - **Casos con ingesta del Grupo**: En esta línea figura el total de madres que estuvieron expuestas a algún **antibiótico** durante la gestación. Inmediatamente a la derecha aparece el porcentaje que este número supone sobre el total de madres con datos especificados sobre estos medicamentos. Es decir, el **porcentaje de consumo del Grupo Terapéutico en estudio**. Lógicamente, no aparece el segundo porcentaje que se da para los subgrupos (% Grupo), y en esta línea es siempre el 100%.

- b) - **"Casos sin ingesta del Grupo"**: Esta línea de totales refleja el total de madres **sin ingestas** de antibióticos durante la gestación. Inmediatamente a la derecha aparece el porcentaje que este número supone sobre el total de madres con datos especificados sobre estos medicamentos.

- c) - **"Casos con el Grupo especificado"**: Este dato es el total de madres de la base de datos incluidos en el estudio por tener en sus historias especificados los datos sobre ingesta de antibióticos durante la gestación. Este total es, por tanto, la suma de los dos anteriores (casos con y sin ingesta del Grupo) y la cifra que se utiliza como total (100%) para el cálculo de los porcentajes de madres con y sin ingestas del grupo analizado. A la

derecha de esta línea de totales aparece el porcentaje que supone el total de madres con datos especificados sobre estos medicamentos en relación al total de madres incluídas en la base de datos del ECEMC.

- d) - "**Casos con el Grupo no especificado**": Este dato es el total de madres de la base de datos que no tienen especificados los datos sobre ingesta de antibioticos durante la gestación. A la derecha de este total aparece el porcentaje que este número supone sobre el total de madres incluído en la base de datos del ECEMC.

- e) - "**Casos examinados**": Este dato refleja el total de recién nacidos de la base de datos del ECEMC en el periodo analizado, e independientemente de que tuvieran los datos sobre medicamentos durante el embarazo especificados en sus historias.

Para la elaboración de las tablas sobre utilización de antibioticos por la embarazada, hemos considerado dos periodos de tiempo. En primer lugar, ofrecemos los datos de consumo en **cualquier momento** del embarazo y, en segundo lugar, los datos sobre consumo durante **el primer trimestre** del embarazo.

Los datos contenidos en las Tablas de consumo sirven como base para construir las Gráficas en las que mostramos la evolución anual del consumo, tanto del "Grupo de Antibióticos", como de los distintos "Subgrupos", así como su distribución por Comunidades Autónomas.

Debido al bajo consumo de algunos de los subgrupos terapéuticos de antibióticos incluídos en el trabajo, sólo estudiaremos distribuciones anuales o por Comunidades Autónomas, para el Grupo Terapéutico de antibióticos en general y para aquellos subgrupos terapéuticos de los que dispongamos de al menos 20 madres expuestas en el grupo de malformados o de controles indistintamente.

Para analizar los datos sobre consumo global y medir diferencias de consumo

entre los distintos estratos, hemos aplicado técnicas estadísticas inferenciales utilizando el test de homogeneidad que es una **Chi-cuadrado con K-1 grados de libertad** (Snedecor y Cochran, 1989), en la que K es el número de clases en las que se divide la variable por la que se distribuye (es decir, nº de años analizados, nº de grupos de edad materna). La hipótesis nula en este caso establece que no existen diferencias entre los valores que alcanza el consumo en cada uno de los estratos estudiados. Para establecer si existen diferencias entre las distribuciones de los grupos que se están comparando, se efectúa una chi-cuadrado con K -2 grados de libertad.

El segundo test utilizado es el de tendencia lineal (Armitage, 1955) que es una **Chi-cuadrado con un grado de libertad** o el **Test exacto de Fisher** cuando alguno de los esperados es menor de 5. El test de tendencia lineal es aplicable cuando existe un gradiente de incremento o descenso a medida que aumenta el valor de la variable por la que estemos distribuyendo (en nuestro estudio años o intervalos de edad materna). Si lo que estamos estudiando es el consumo, la hipótesis nula postula que dicho consumo no aumenta ni disminuye de forma lineal al aumentar el valor de la variable. El nivel de significación adoptado ha sido a partir del 5% (Armitage, 1955).

4.3.2. Metodología para el estudio caso-control

Los estudios caso-control están especialmente indicados para estudiar relaciones asociativas entre factores de riesgo y patologías de baja frecuencia, como es el caso de los defectos congénitos. Bajo estas circunstancias, los estudios prospectivos exigirían muestras muy grandes de individuos expuestos y no expuestos que producirían cantidades muy pequeñas de casos con la patología en estudio, dando lugar a estimadores muy poco precisos y a tests con muy poco poder. Por el contrario, la selección de casos y controles proporciona estimadores más precisos y tests estadísticos con más poder para estudiar la supuesta asociación entre un determinado agente y una patología, aunque no se pueda estimar el riesgo específico entre expuestos y no expuestos.

El análisis más general para identificar la relación entre un defecto congénito y un determinado factor (o agente) dicotómicamente clasificados (presencia o ausencia de cada uno) se efectúa realizando una tabla de contingencia 2X2 de la siguiente forma:

	Expuestos	No expuestos	Total
Casos	A	B	N
Controles	C	D	N ₀
Total	M ₁	M ₀	N

El *OR poblacional* se estima mediante el OR muestral, que es la razón de los productos cruzados (OR= "Odds Ratio"), es decir:

$$OR = \frac{a \times d}{c \times b}$$

El test para la hipótesis nula (H₀) de no asociación poblacional (OR poblacional=1) se realiza utilizando la aproximación normal para la distribución de casos expuestos (a) cuando los valores esperados bajo esa H₀ son superiores a 5. Esto es:

$$\chi^2 = \frac{(N - 1) (ad - bc)^2}{n_1 \times n_0 \times m_1 \times m_0}$$

Si la tabla estudiada contiene valores esperados inferiores a cinco se aplica el "**Test exacto de Fisher**", que utiliza la distribución hipergeométrica para calcular la

probabilidad de presentación de la tabla y de cualquier otra más extrema respecto a la H_0 .

A partir del OR muestral calculamos el intervalo de confianza para el valor poblacional. Cuando no son necesarios límites de confianza exactos utilizaremos el método de Miettinen (1985) que es el cálculo más sencillo. Generalmente estimaremos el intervalo exacto, que utiliza cálculos iterativos bastante más complejos (Armitage, 1978).

4.3.2.1 Selección de casos

Para este trabajo hemos seleccionado todos los niños malformados de la base de datos del ECEMC.

4.3.2.2 Selección de defectos

Respecto a los **grupos clínicos de defectos congénitos**, la metodología operativa del ECEMC incluye el análisis clínico de todos los niños que entran a formar parte del registro. Tras ese análisis clínico, se codifican una a una las distintas malformaciones presentes en el recién nacido, y se asigna un código al conjunto de defectos que presenta el niño. Este sistema posibilita el análisis de la relación entre la exposición a un determinado fármaco y la aparición de un defecto concreto en el recién nacido, o de un cuadro polimalformativo, o de defectos congénitos que afectan a un sistema determinado. Esta metodología nos permite tanto la comprobación de una hipótesis previa sobre un posible efecto teratogénico de un fármaco, como la generación de hipótesis a partir de los datos del ECEMC.

En este trabajo hemos analizado un total aproximado de 700 entidades clínicas constituidas por defectos o agrupaciones de defectos.

4.3.2.3 Selección de controles

El muestreo realizado en el ECEMC implica una concordancia de casos y controles en el tiempo, hospital de nacimiento y sexo. Este hecho, determina una muestra de controles cuyo sexo, distribución geográfica y temporal está apareada a la de los niños con defectos congénitos.

Al estudiar factores de riesgo para un defecto congénito concreto pueden considerarse los propios controles de esos casos y analizar así los datos apareados, o bien considerar el total de controles para comparar con los casos, siempre que se controlen las tres variables por las que se seleccionaron los controles (tiempo, lugar y sexo), y cualquier otra variable que pueda confundir los resultados. Con este último método, aumenta mucho el poder de la muestra, y equivale en esencia a mantener el apareamiento utilizado en la fase de muestreo. En nuestro trabajo, por cada caso hemos seleccionado los controles nacidos en el mismo hospital en el intervalo de +/- 45 días con respecto a la fecha de nacimiento de cada caso. De este modo aumentamos mucho el poder de la muestra y mantenemos el diseño del estudio. Las ventajas prácticas de tomar los controles apareados con los casos y la metodología de análisis han sido comentados y ejemplificados, entre otros, por Kleinbaum y cols. (1980), Breslow y Day (1980) y Armitage y Berry (1987). Hemos utilizado estos controles para el análisis de todas las variables y factores de riesgo, excepto para estudiar el sexo, que siempre utilizamos el de la población total de recién nacidos. Este dato lo conocemos porque el total de nacimientos de cada hospital se recoge separado por sexos.

4.3.2.4 Definición de expuestos

En cuanto al momento en el que tuvo lugar la exposición y puesto que consideramos defectos morfológicos, seleccionamos para el estudio, el grupo de madres tratadas durante el primer trimestre de la gestación.

4.3.3. Metodología estadística del estudio multivariado

Cuando tras un análisis caso-control observamos una relación estadísticamente significativa entre un determinado factor y una malformación congénita (o cuadro polimalformativo), siempre hay que tener presente que dicha relación puede estar producida por el efecto de otro factor que influye sobre los resultados y que no se ha tenido en cuenta al analizar los datos. Es decir, existe la posibilidad de que el riesgo que estamos observando no sea producido por el factor en estudio sino por otro (**factor de confusión**) que a su vez está relacionado tanto con el factor que estamos analizando como con la malformación en estudio. Por ejemplo, supongamos que tras analizar el posible efecto de la exposición prenatal a un determinado antibiótico y un defecto congénito, obtenemos un valor de riesgo alto y estadísticamente significativo. A priori, podríamos considerar que el antibiótico en estudio es un factor de riesgo para la aparición del defecto congénito. No obstante, lo primero que debemos determinar es si el efecto que estamos midiendo es en realidad el del fármaco o este efecto está confundido, por ejemplo, porque la enfermedad por la cual se utilizó dicho fármaco o la existencia de fiebre materna aumenta el riesgo para ese defecto congénito. La confusión es un problema siempre presente en los análisis epidemiológicos, y exige un análisis muy cuidadoso para ser correctamente identificada.

En esta parte del estudio hemos excluido los síndromes, porque son casos en los que ya conocemos la causa, y por tanto, no están relacionados con la exposición prenatal a los antibióticos.

4.3.3.1 Selección de potenciales factores de confusión

Con objeto de poder identificar posibles factores de confusión que pudieran estar alterando los resultados, analizamos una serie de variables que podrían relacionarse con la aparición de esos defectos congénitos. Hemos seleccionado los siguientes factores o variables como posibles factores de confusión:

- Enfermedades agudas durante el primer trimestre de la gestación
- Fiebre durante el primer trimestre de la gestación
- Exposición a vitaminas y/o minerales en el primer trimestre, como indicadores de mejor control médico del embarazo
- Exposición a antiinflamatorios no esteroideos AINES (incluyendo dentro de este grupo al ácido acetil salicílico y al paracetamol, que se analizan por separado)
- Exposición a otros fármacos no antibióticos (excluyendo vitaminas y/o minerales, AINES, ácido acetil salicílico y paracetamol).

Todas estas variables se incluyeron en un análisis multivariado mediante técnicas de regresión logística múltiple, con objeto de obtener el valor del riesgo atribuible a cada antibiótico estudiado para cada tipo de defecto congénito, una vez controlados los potenciales efectos de las variables consideradas en el análisis.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

En este capítulo se exponen los resultados obtenidos en las diferentes partes de las que consta este trabajo.

5.1. RESULTADOS DEL CONSUMO DE ANTIBIOTICOS DURANTE LA GESTACION

El periodo incluido en este análisis ha sido, como ya hemos dicho en el apartado de Material y Métodos, de abril de 1976 a septiembre de 1996, ambos inclusive. Estudiamos, pues, un periodo de tiempo de más de 20 años, por lo que hemos podido analizar no sólo el **consumo global** de este grupo de medicamentos, sino también el **consumo por años**, la **distribución espacial del consumo** de este grupo de medicamentos, utilizando para ello los datos de ingestas en las distintas comunidades autónomas, así como el **consumo por edad materna**, utilizando para ello cinco grupos quinquenales de edad. Estos son: madres menores de 20 años, madres entre 20 y 24, madres entre 25 y 29, madres entre 30 y 34, madres entre 35 y 39, madres entre 40 y 44, y madres de 45 años o más.

Para la presentación de los datos de consumo, utilizaremos la estructura de la tabla que se describió en el capítulo de Metodología.

5.1.1 CONSUMO GLOBAL

En la Tabla 5 mostramos los datos globales de la exposición a antibióticos durante cualquier momento del embarazo considerando todo el periodo analizado. Podemos observar, en la parte inferior de la tabla (línea "Casos con ingesta del Grupo), que el **14,93%** de las madres de niños malformados siguieron algún tipo de terapia antibiótica durante la gestación, siendo este porcentaje del **12,64%** si

analizamos el consumo en las madres de controles. Estas diferencias de porcentajes de uso de antibióticos en general entre madres de malformados y controles, son altamente significativas ($p < 0,0000001$), ya que al ser las muestras tan amplias, el poder para la detección de diferencias pequeñas es muy grande.

En cuanto al consumo de los diferentes subgrupos terapéuticos, y tal como mostramos en la misma Tabla 5, los antibióticos más utilizados durante la gestación, con una diferencia importante sobre el resto, son las **penicilinas de amplio espectro** (J01C). De hecho, del total de madres expuestas a cualquier tipo de antibióticos, en más de un 59% (tanto en madres de malformados como de controles), el antibiótico utilizado fue una penicilina de amplio espectro (subgrupo terapéutico que engloba fundamentalmente a **amoxicilinas** y **penicilinas**). Si analizamos este consumo respecto al total de mujeres embarazadas, observamos que un 8,88% y un 7,55% de las madres de malformados y de controles respectivamente, fueron tratadas con una penicilina de amplio espectro (J01C) durante cualquier momento del embarazo.

Si no tenemos en cuenta el subgrupo J010, que se utiliza en el ECEMC para aquellos casos en los que la madre refiere que fue tratada con un antibiótico pero no puede especificar más, el segundo lugar en cuanto al consumo lo ocupan conjuntamente los **macrólidos y similares** (J01F) con unos porcentajes de utilización de 1,16% en madres de malformados y 1,01% en madres de controles y el subgrupo **otros antibióticos excepto sulfamidas** (J01N), con unos porcentajes del 1,15% y del 0,99% (para madres de malformados y de controles respectivamente). Este subgrupo de otros antibióticos incluye fundamentalmente madres expuestas a **fosfomicina** (que representa el 89% del total) y a **colistina**. El tercer lugar en orden de frecuencia, con un consumo del 0,67% en madres de malformados y del 0,56% en madres de controles, es para el subgrupo que incluye las **penicilinas de medio y reducido espectro** (J01H).

Tal y como podemos observar en la Tabla 5, el consumo durante cualquier momento de la gestación de prácticamente toda la totalidad de los subgrupos

antimicrobianos que estamos analizando, es ligeramente superior en la población de madres de recién nacidos malformados que en las madres de los controles. No obstante, estas pequeñas diferencias alcanzan significación estadística en 5 de los 11 subgrupos. Concretamente, para antibióticos no especificados (J010) ($p=0,00005$); tetraciclinas y combinaciones (J01A) ($p=0,02$); penicilinas de amplio espectro (J01C) ($p=0,0000001$); penicilinas de espectro reducido frente a gram-negativos (J01L) ($p=0,02$) y para el subgrupo de otros antibióticos excepto sulfamidas (J01N) ($p=0,05$).

Si ceñimos los datos de consumo exclusivamente al *primer trimestre del embarazo* (Tabla 6), observamos unos porcentajes de consumo sensiblemente inferiores. Concretamente, el **4,56%** de las madres de recién nacidos con malformaciones congénitas fueron tratadas con algún tipo de antibiótico durante el primer trimestre de la gestación, siendo este porcentaje del **3,66%** en las madres de los controles. La diferencia en el consumo entre madres de malformados y controles, aún siendo pequeña, dado el gran poder de la muestra, resulta ser estadísticamente significativa ($p<0,0000001$).

Respecto al subgrupo más consumido durante el primer trimestre de la gestación, y al igual que ocurría en los datos para cualquier momento del embarazo, es el que incluye las **penicilinas de amplio espectro** (J01C), con un 2,49% de mujeres expuestas entre las madres de malformados y un 1,92% entre las de los controles. El segundo subgrupo en orden a la frecuencia de consumo, si no consideramos el subgrupo de antibióticos no especificados, es el de **macrólidos y similares** (J01F), con unos porcentajes de uso del 0,45% y del 0,41% respectivamente tanto en madres de malformados como de controles. El tercer y cuarto subgrupos de antibióticos, teniendo en cuenta las frecuencias de consumo, son el de **penicilinas de medio y reducido espectro** (J01H) y el de **otros antibióticos excepto sulfamidas** (J01N) con un 0,26% y un 0,25% respectivamente en las madres de malformados y un 0,23% y un 0,21% entre las de los controles, respectivamente. El quinto subgrupo de antibióticos lo constituyen las **cefalosporinas** (J01D). El resto de los subgrupos terapéuticos antibióticos tienen un

porcentaje bajo de consumo por la mujer embarazada durante el primer trimestre de la gestación.

Al igual que ocurría para el consumo de antibióticos en cualquier momento de la gestación (Tabla 5), en la Tabla 6, observamos que el consumo durante el primer trimestre es ligeramente superior para todos los subgrupos antimicrobianos, en la población de madres de recién nacidos malformados que en las madres de los recién nacidos controles. Las diferencias son estadísticamente significativas para los subgrupos: antibióticos no especificados (J010) ($p= 0,03$); penicilinas de amplio espectro (J01C) ($p= 0,00001$); y penicilinas de espectro reducido (J01L) ($p= 0,02$).

TABLA 5

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	N°	%Esp	%Grupo	N°	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	677	2,77%	18,53%	539	2,24%	17,75%
Tetraciclinas	53	0,22%	1,45%	31	0,13%	1,02%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	3	0,01%	0,10%
Penicilinas amplio espectro	2172	8,88%	59,46%	1815	7,55%	59,76%
Cefalosporinas	135	0,55%	3,70%	117	0,49%	3,85%
Macrólidos y lincosamidas	283	1,16%	7,75%	243	1,01%	8,00%
Penic. medio y red. espectro	165	0,67%	4,52%	135	0,56%	4,45%
Aminoglucósidos	73	0,30%	2,00%	58	0,24%	1,91%
Penic. reducido espectro	55	0,22%	1,51%	32	0,13%	1,05%
Rifampicinas	7	0,03%	0,19%	4	0,02%	0,13%
Otros antib. exc. sulfamidas	282	1,15%	7,72%	239	0,99%	7,87%
Casos con ingesta del grupo	3653	14,93%		3037	12,64%	
Casos sin ingesta del grupo	2081 4	85,07%		2099 8	87,36%	
Casos con el grupo Especificado	2446 7	100,00%	98,01%	2403 5	100,00%	98,58%
Casos con el grupo no especificado	496		1,99%	347		1,42%
Casos examinados	2496 3		100,00%	2438 2		100,00%

TABLA 6

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN 1º TRIMESTRE

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	229	0,94%	20,63%	181	0,75%	20,62%
Tetraciclinas	23	0,09%	2,07%	16	0,07%	1,82%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	1	0,00%	0,11%
Penicilinas amplio espectro	609	2,49%	54,86%	461	1,92%	52,51%
Cefalosporinas	29	0,12%	2,61%	21	0,09%	2,39%
Macrólidos y lincosamidas	111	0,45%	10,00%	98	0,41%	11,16%
Penic. medio y red. espectro	64	0,26%	5,77%	55	0,23%	6,26%
Aminoglucósidos	15	0,06%	1,35%	11	0,05%	1,25%
Penic. reducido espectro	9	0,04%	0,81%	1	0,00%	0,11%
Rifampicinas	4	0,02%	0,36%	2	0,01%	0,23%
Otros antib. exc. sulfamidas	61	0,25%	5,50%	50	0,21%	5,69%
Casos con ingesta del grupo	1110	4,56%		878	3,66%	
Casos sin ingesta del grupo	2325 8	95,44%		2308 2	96,34%	
Casos con el grupo Especificado	2436 8	100,00%	97,62%	2396 0	100,00%	98,27%
Casos con el grupo no especificado	595		2,38%	422		1,73%
Casos examinados	2496 3		100,00%	2438 2		100,00%

5.1.2. CONSUMO POR AÑOS

En la Gráfica 1 representamos la evolución a lo largo del periodo analizado (1976-1996) del consumo de cualquier tipo de antibiótico durante la gestación. Podemos observar que ha habido un importante y significativo incremento en la utilización de antibióticos por la embarazada, pasando de unos porcentajes de consumo entre el 3% y 5% en los primeros años del estudio, a unos porcentajes entre el 15% y 20% en los últimos años analizados. Este incremento se ha producido a expensas de tres subgrupos de antibióticos que han mostrado una *clara tendencia de incremento de su consumo* a lo largo del periodo analizado. Estos son: las **penicilinas de amplio espectro** (J01C) (Gráfica 2), el subgrupo **otros antibióticos salvo sulfamidas** (J01N), que tal y como ya hemos comentado está formado fundamentalmente por madres expuestas a fosfomicina y colistina (Gráfica 3), y las **cefalosporinas** (J01D) (Gráfica 4), fundamentalmente a partir del año 1991.

Observamos, sin embargo, una *disminución significativa en el consumo* durante la gestación de las **penicilinas de medio y reducido espectro** (J01H) (Gráfica 5) y de **tetraciclinas y combinaciones** (J01A) (Gráfica 6).

Por su parte (Gráficas 7, 8 y 8 respectivamente), los **macrólidos** (J01F), los **aminoglucósidos** (J01K) y las **penicilinas de espectro reducido hacia Gram-** (J01L) no han mostrado tendencias significativas ni de incremento ni de descenso a lo largo de los años. No obstante, si analizamos en estos tres grupos de antibióticos si existen diferencias significativas en el consumo en los distintos años incluidos en el análisis, observamos los siguientes resultados: Para el subgrupo de macrólidos (J01F), las diferencias en el consumo en los distintos años son estadísticamente significativas (Gráfica 7) en la población de madres de malformados ($X^2_{19}=28,96$; $p<0,05$), no siendo las diferencias significativas al analizar el consumo en las madres de los controles ($X^2_{19}=18,36$; $p>0,05$). Obtenemos la misma situación al estudiar el subgrupo terapéutico de los aminoglicósidos (J01K), con unas diferencias significativas (Gráfica 8) entre los distintos años en las madres de los malformados ($X^2_{19}=27,68$; $p<0,05$) que no alcanzan resultados significativos en las madres de los

controles ($X^2_{19}=16,79$; $p>0,05$). Por su parte, al estudiar las penicilinas de espectro reducido hacia Gram- (J01L), las diferencias en el consumo en los diferentes años (Gráfica 9) son estadísticamente significativas tanto en la población de madres de malformados ($X^2_{19}=44,27$; $p<0,0005$), como en la de madres de controles ($X^2_{19}=52,42$; $p<0,00025$). Sin embargo, parece existir un importante descenso desde el año 87 en madres de controles y desde el año 91 en las madres de malformados, que pasa a ser de cero consumo a partir de 1994.

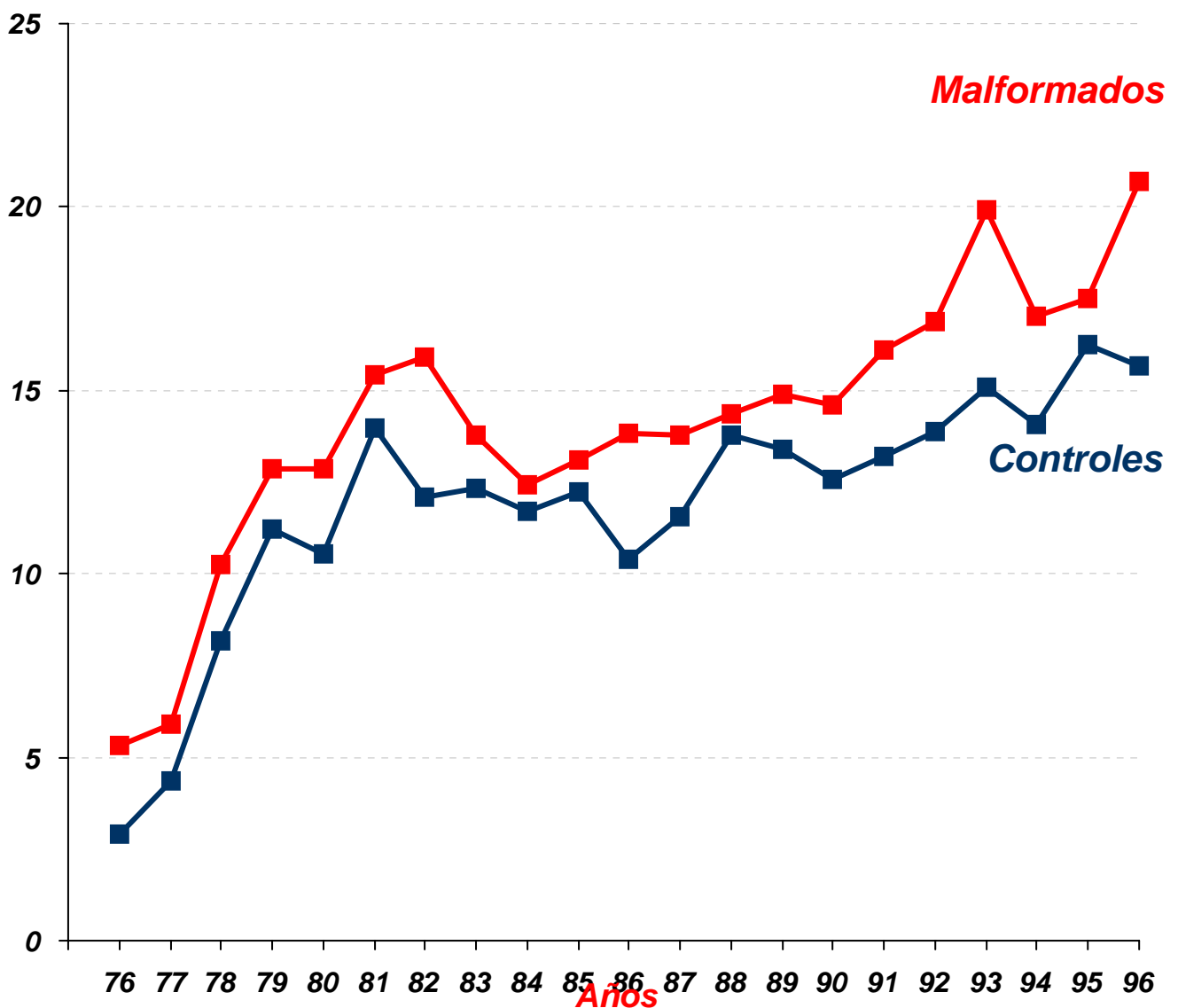
Los subgrupos J01B (cloranfenicol) y J01M (rifampicina), no han sido estudiados en su evolución por años debido a su bajo consumo.

A continuación de las Gráficas 1 a 9, en las Tablas 7 a 27 aparecen los datos de consumo de antibióticos sistémicos de forma particularizada para cada uno de los años incluidos en el análisis.

GRAFICA 1

DISTRIBUCION ANUAL DEL CONSUMO DE ANTIBIOTICOS POR VIA SISTEMICA (J01)

Porcentaj

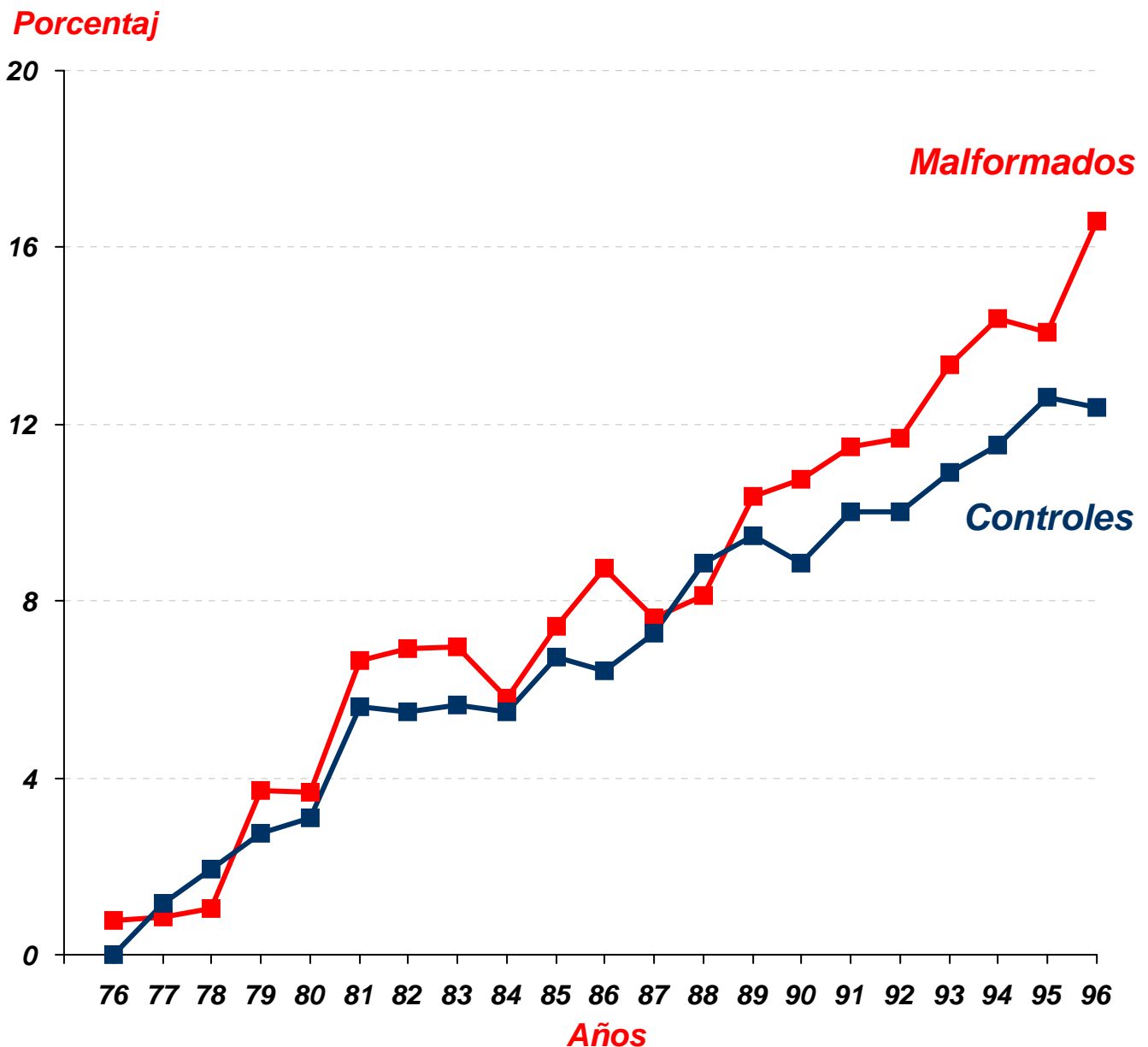


Malformados: $\chi^2_1 = 81,82$; $p < 0,0005$

Controles: $\chi^2_1 = 54,70$; $p < 0,0005$

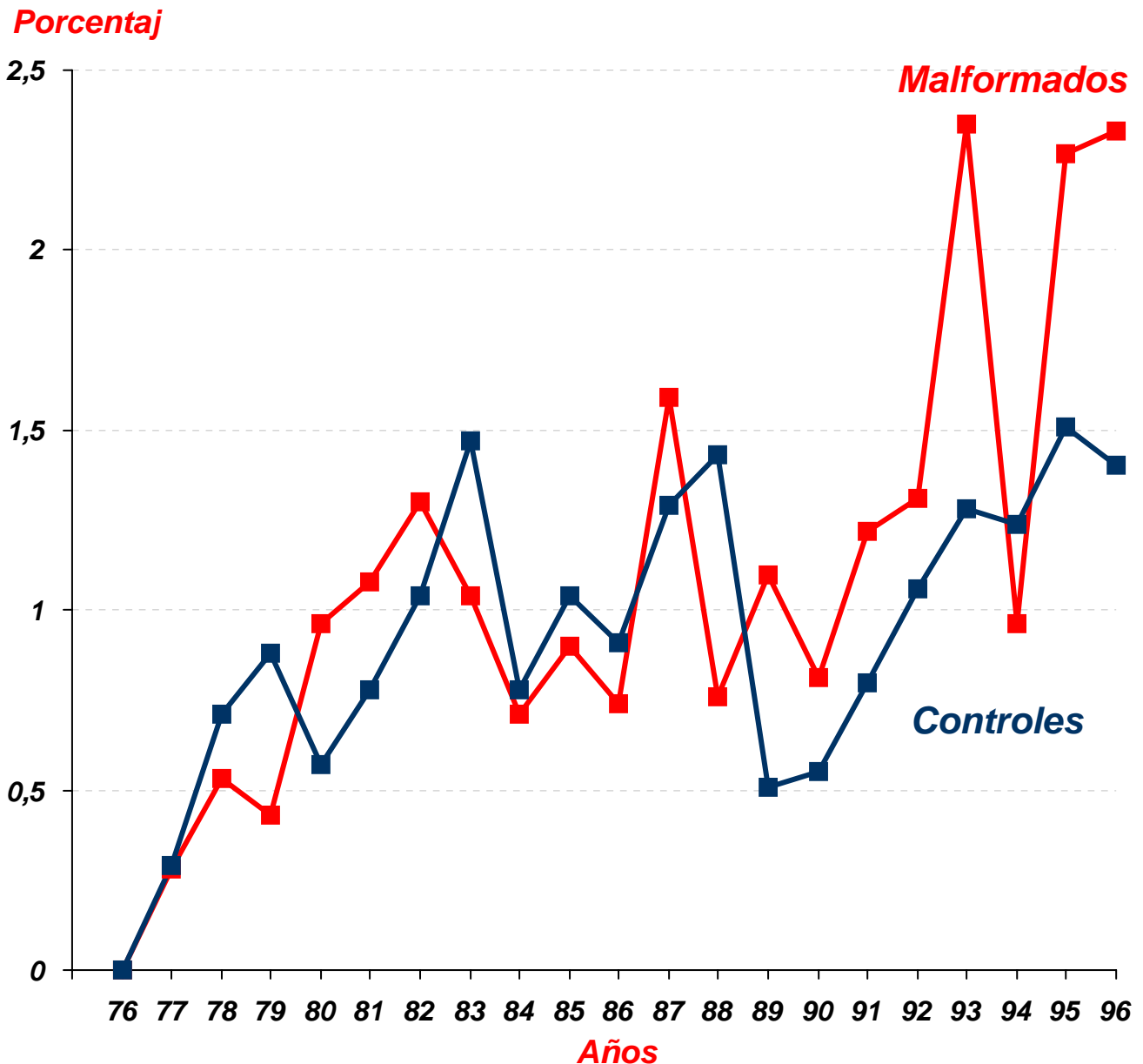
GRAFICA 2

DISTRIBUCION ANUAL DEL CONSUMO DE PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO (J01C)



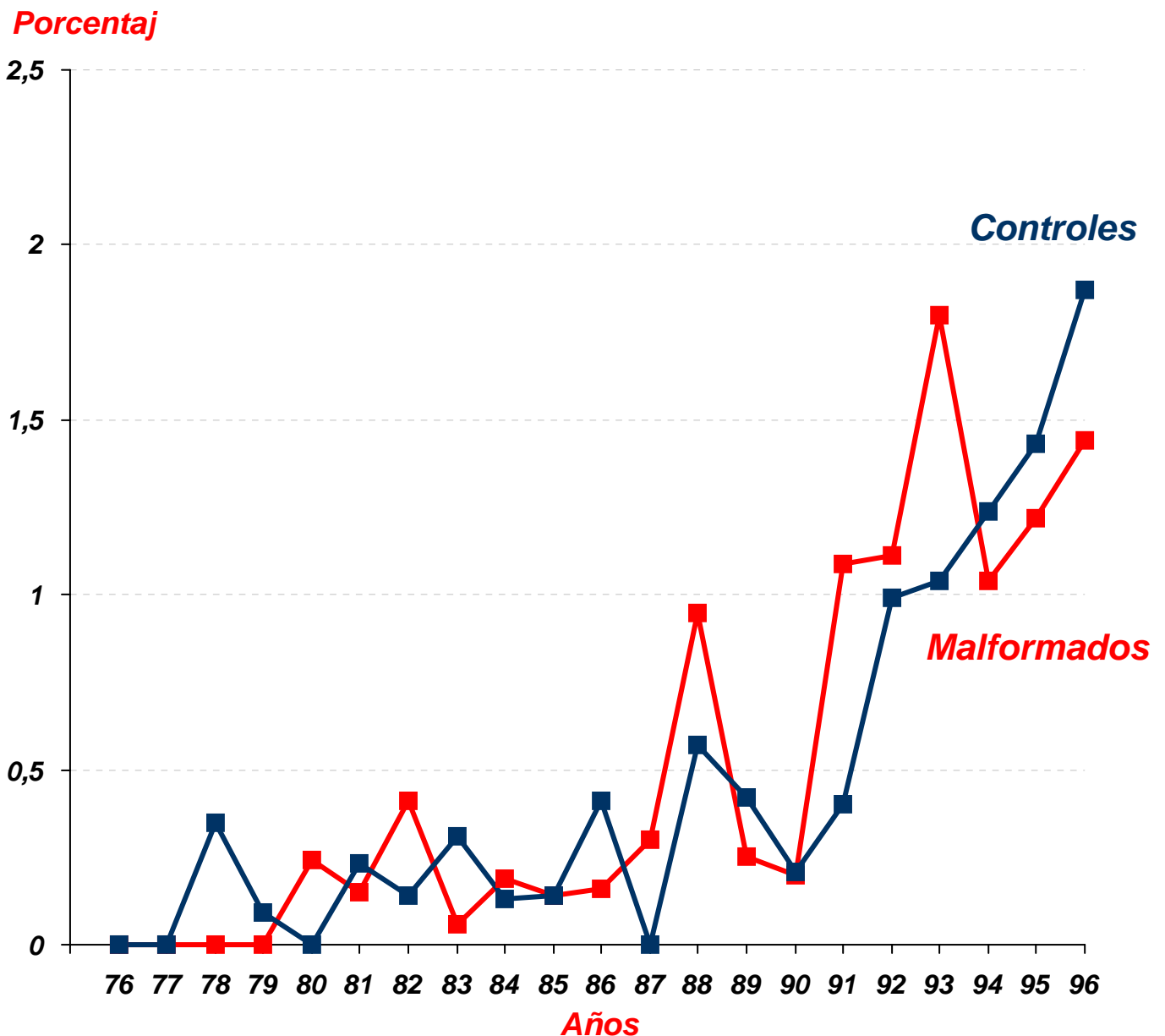
Malformados: $\chi^2_1 = 406,43$; $p < 0,00001$

Controles: $\chi^2_1 = 313,11$; $p < 0,00001$

GRAFICA 3**DISTRIBUCION ANUAL DEL CONSUMO
DE OTROS ANTIBIOTICOS SALVO SULFAMIDAS (J01N)**

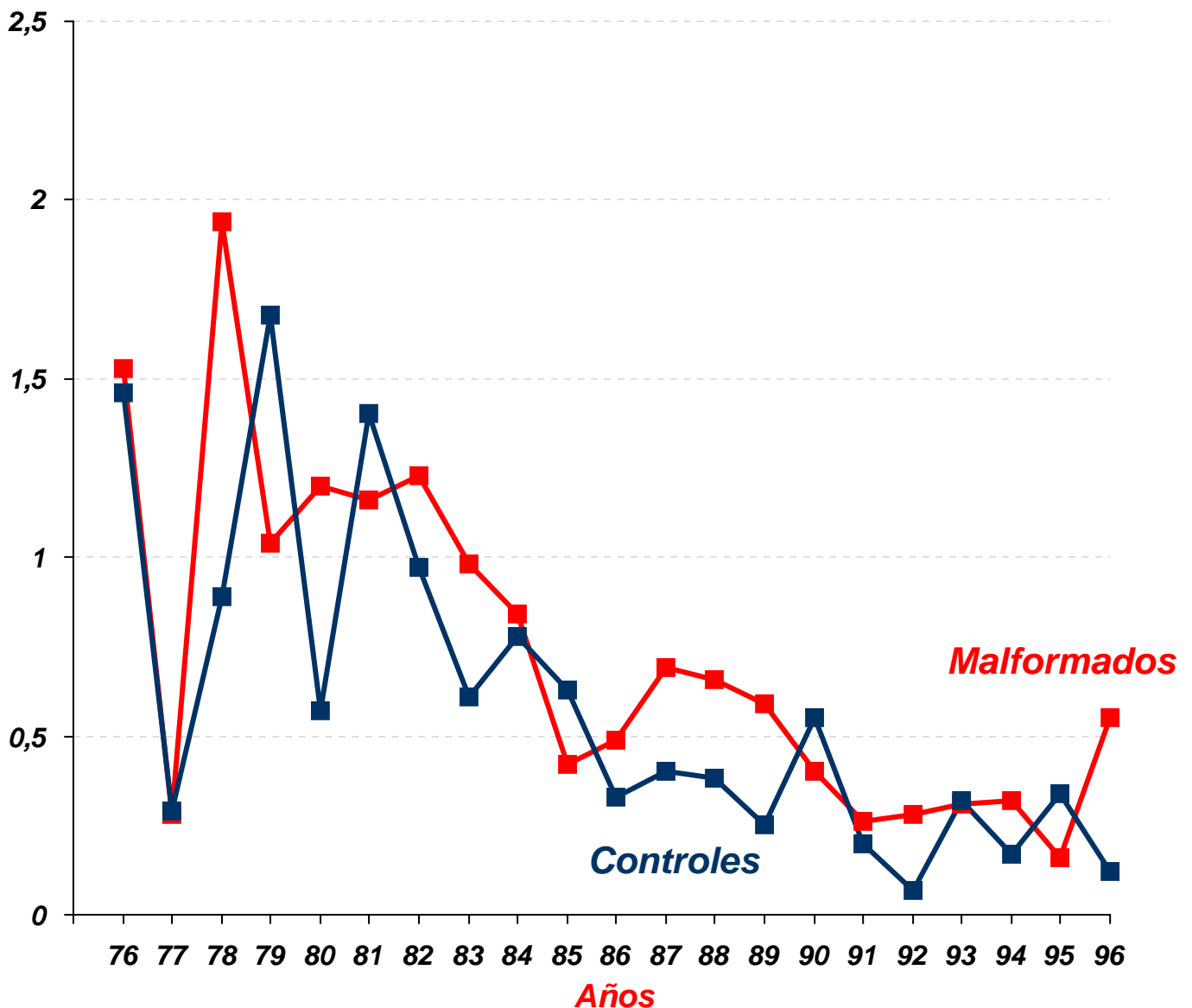
Malformados: $\chi^2_1 = 27,96$; $p < 0,00001$

Controles: $\chi^2_1 = 4,91$; $p < 0,05$

GRAFICA 4**DISTRIBUCION ANUAL DEL CONSUMO
DE CEFALOSPORINAS (J01D)**

Malformados: $\chi^2_1 = 84,89$; $p < 0,00001$

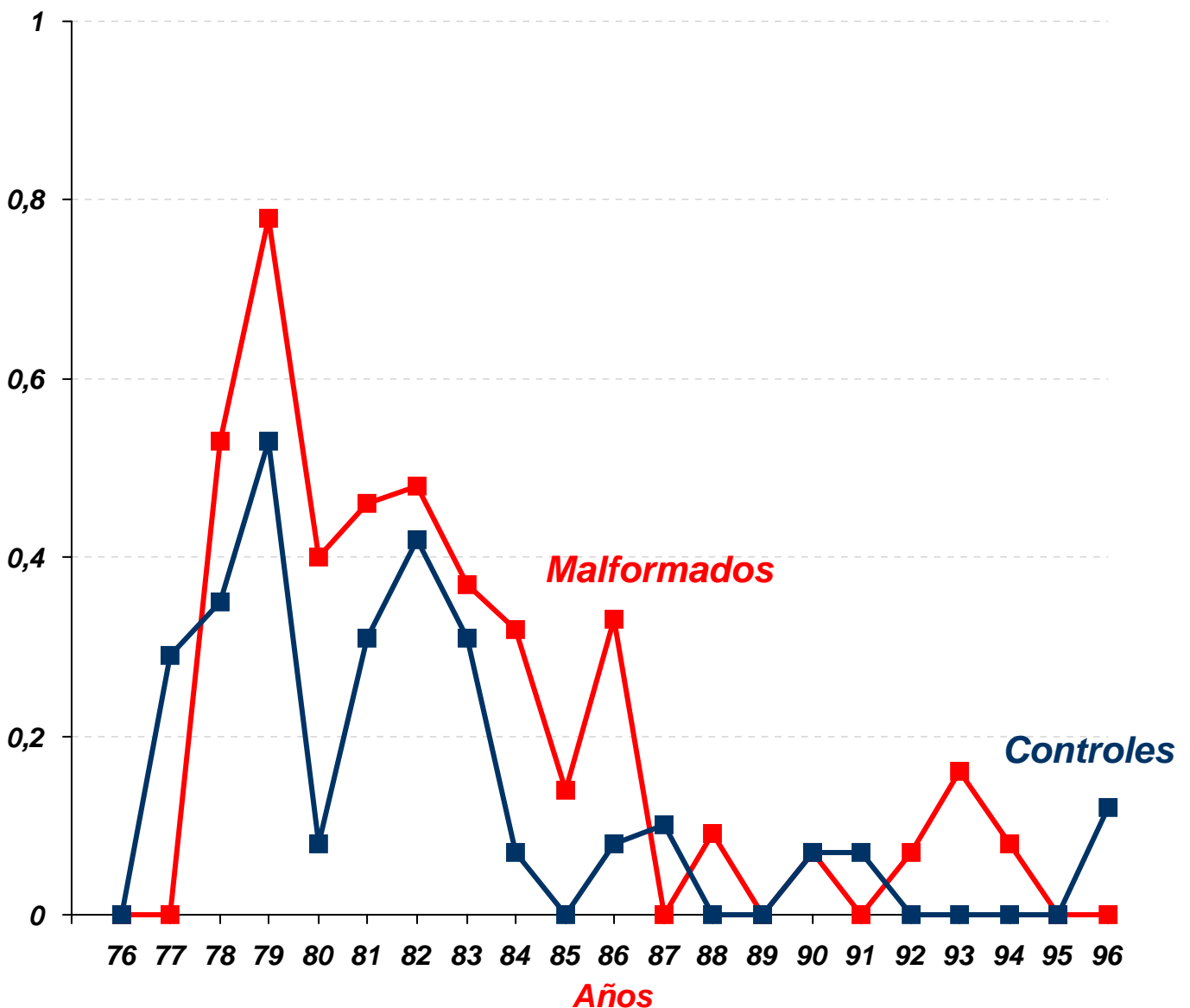
Controles: $\chi^2_1 = 78,83$; $p < 0,00001$

GRAFICA 5**DISTRIBUCION ANUAL DEL CONSUMO
DE PENICILINAS DE MEDIO Y REDUCIDO ESPECTRO (J01H)****Porcentaj****Malformados:** $\chi^2_1 = 38,77$; $p < 0,00001$ **Controles:** $\chi^2_1 = 42,32$; $p < 0,00001$

GRAFICA 6

DISTRIBUCION ANUAL DEL CONSUMO DE TETRACICLINAS Y COMBINACIONES (J01A)

Porcentaj

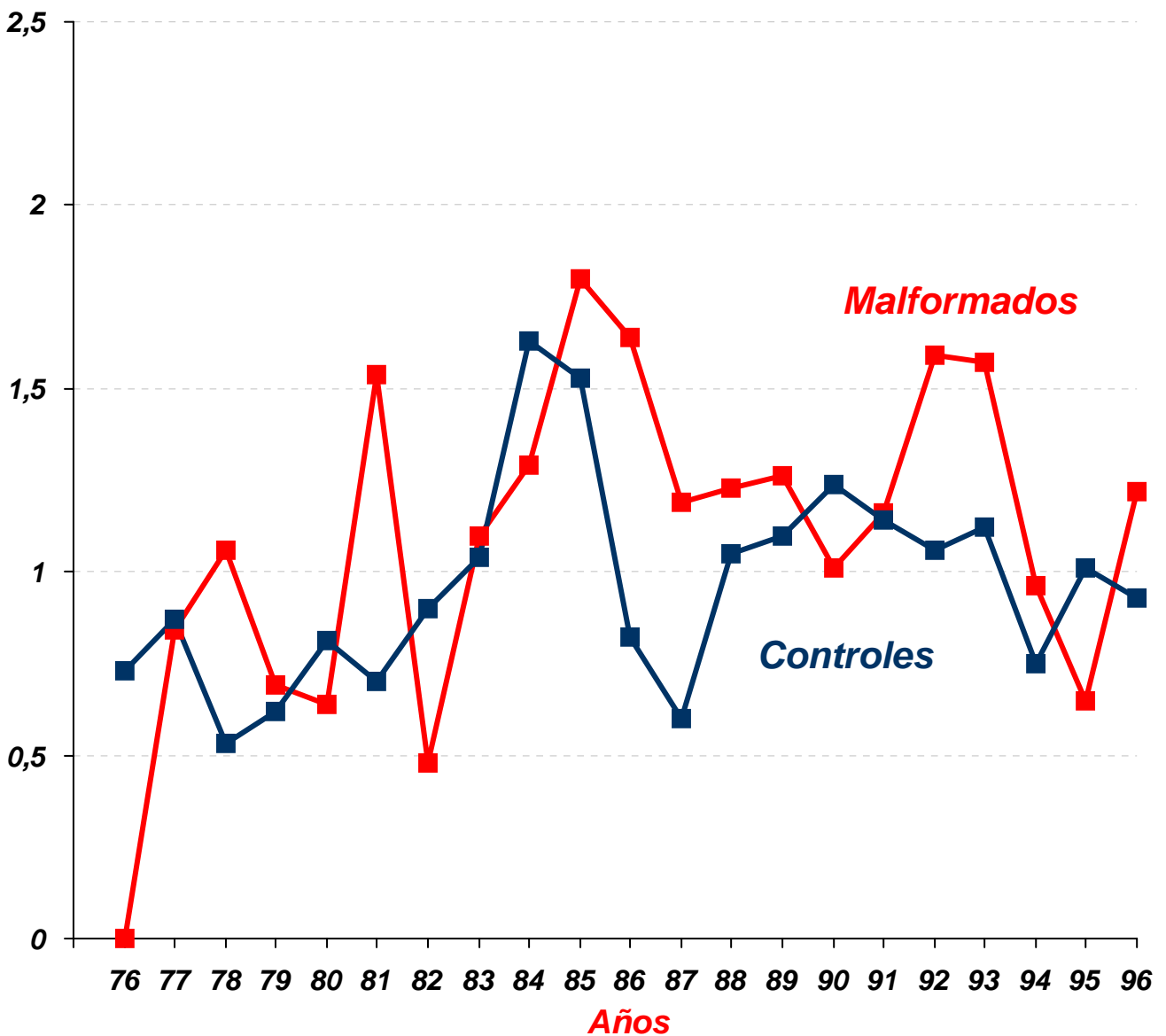


Malformados: $\chi^2_1 = 31,38$; $p < 0,0001$

Controles: $\chi^2_1 = 22,22$; $p < 0,0001$

GRAFICA 7**DISTRIBUCION ANUAL DEL CONSUMO
DE MACROLIDOS (J01F)**

Porcentaj

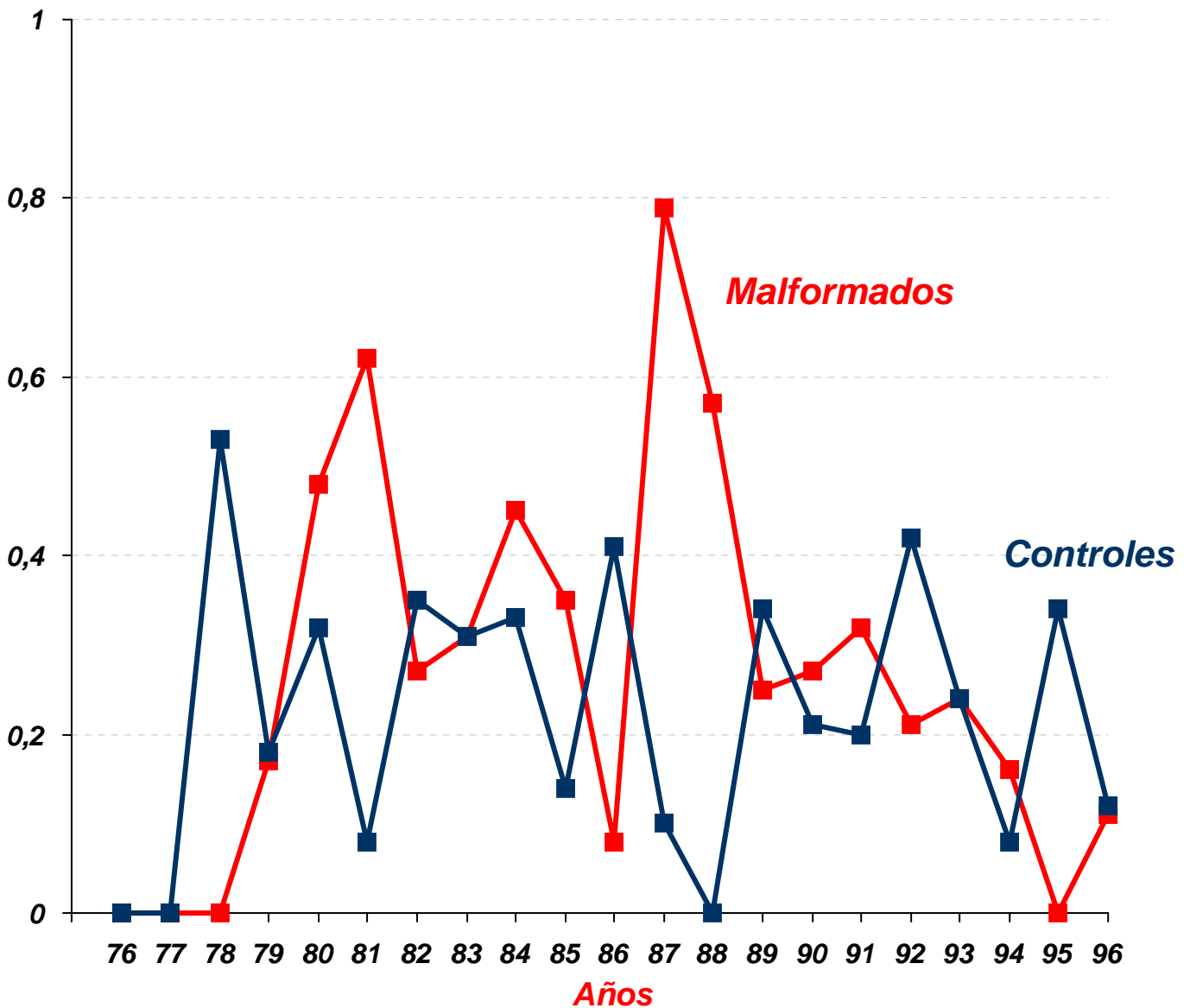


Malformados: $X^2_1 = 1,51$; $p = NS$

Controles: $X^2_1 = 0,88$; $p = NS$

GRAFICA 8**DISTRIBUCION ANUAL DEL CONSUMO
DE AMINOGLUCOSIDOS (J01K)**

Porcentaj

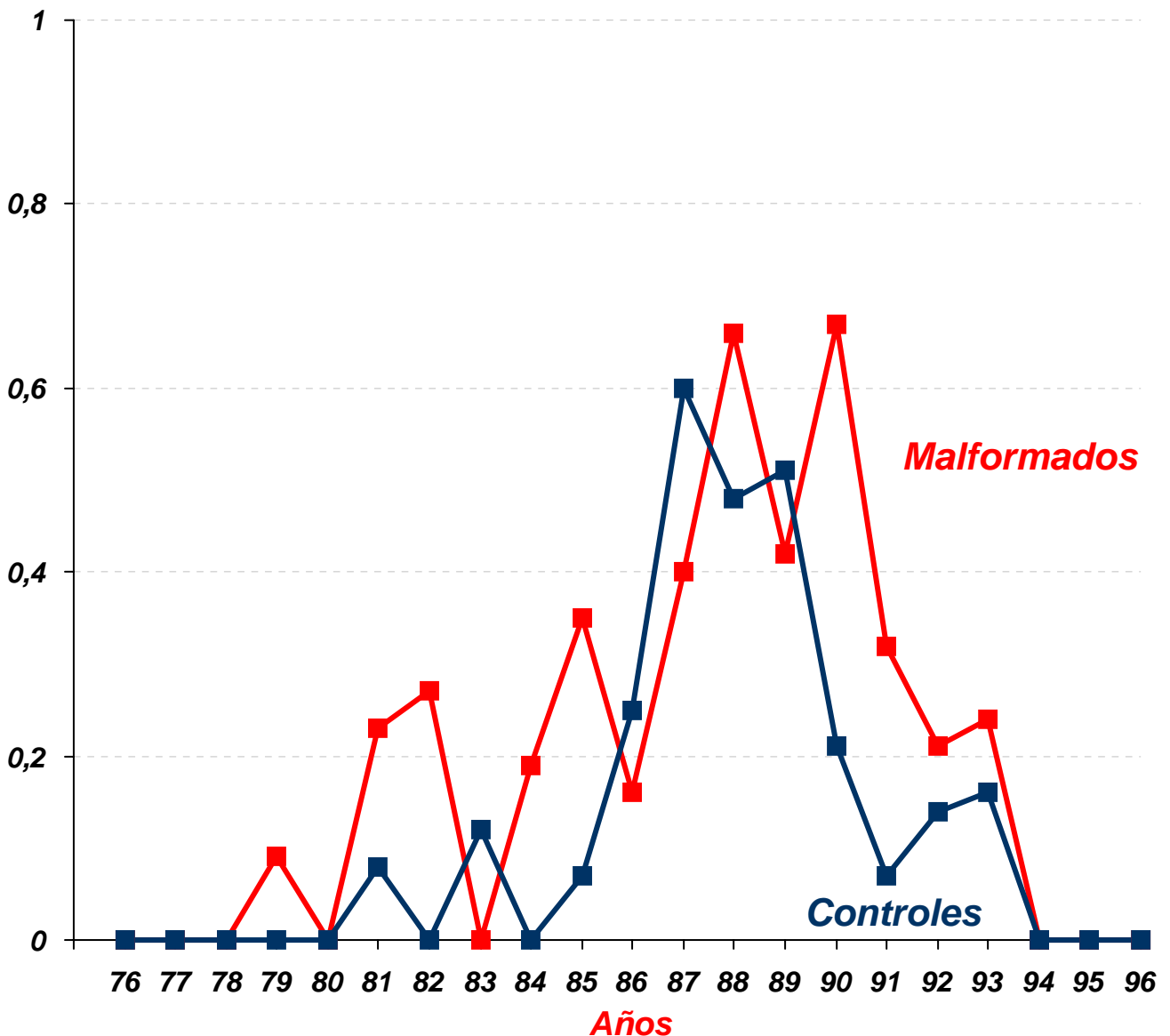


Malformados: $X^2_1 = 2,35$; $p = NS$

Controles: $X^2_1 = 0,08$; $p = NS$

GRAFICA 9**DISTRIBUCION ANUAL DEL CONSUMO DE PENICILINAS DE ESPECTRO REDUCIDO HACIA GRAM - (J01L)**

Porcentaj



Malformados: $\chi^2_1 = 0,97$; $p = NS$

Controles: $\chi^2_1 = 1,59$; $p = NS$

TABLA 7

Año: 1976

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	4	3,05%	57,14%	1	0,73%	25,00%
Tetraciclinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	1	0,76%	14,29%	0	0,00%	0,00%
Cefalosporinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Macrólidos y lincosamidas	0	0,00%	0,00%	1	0,73%	25,00%
Penic. medio y red. espectro	2	1,53%	28,57%	2	1,46%	50,00%
Aminoglucósidos	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penic. reducido espectro	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Casos con ingesta del grupo	7	5,34%		4	2,92%	
Casos sin ingesta del grupo	124	94,66%		133	97,08%	
Casos con el grupo Especificado	131	100,00%	85,06%	137	100,00%	93,20%
Casos con el grupo no especificado	23		14,94%	10		6,80%
Casos examinados	154		100,00%	147		100,00%

TABLA 8

Año: 1977

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	13	3,64%	61,90%	6	1,74%	40,00%
Tetraciclinas	0	0,00%	0,00%	1	0,29%	6,67%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	3	0,84%	14,29%	4	1,16%	26,67%
Cefalosporinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Macrólidos y lincosamidas	3	0,84%	14,29%	3	0,87%	20,00%
Penic. medio y red. espectro	1	0,28%	4,76%	1	0,29%	6,67%
Aminoglucósidos	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penic. reducido espectro	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	1	0,28%	4,76%	1	0,29%	6,67%
Casos con ingesta del grupo	21	5,88%		15	4,35%	
Casos sin ingesta del grupo	336	94,12%		330	95,65%	
Casos con el grupo Especificado	357	100,00%	90,84%	345	100,00%	90,08%
Casos con el grupo no especificado	36		9,16%	38		9,92%
Casos examinados	393		100,00%	383		100,00%

TABLA 9

Año: 1978

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	29	5,12%	50,00%	19	3,37%	41,30%
Tetraciclinas	3	0,53%	5,17%	2	0,35%	4,35%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	6	1,06%	10,34%	11	1,95%	23,91%
Cefalosporinas	0	0,00%	0,00%	2	0,35%	4,35%
Macrólidos y lincosamidas	6	1,06%	10,34%	3	0,53%	6,52%
Penic. medio y red. espectro	11	1,94%	18,97%	5	0,89%	10,87%
Aminoglucósidos	0	0,00%	0,00%	3	0,53%	6,52%
Penic. reducido espectro	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Rifampicinas	1	0,18%	1,72%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	3	0,53%	5,17%	4	0,71%	8,70%
Casos con ingesta del grupo	58	10,25%		46	8,16%	
Casos sin ingesta del grupo	508	89,75%		518	91,84%	
Casos con el grupo Especificado	566	100,00%	91,14%	564	100,00%	92,16%
Casos con el grupo no especificado	55		8,86%	48		7,84%
Casos examinados	621		100,00%	612		100,00%

TABLA 10

Año: 1979

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	74	6,42%	50,00%	52	4,59%	40,94%
Tetraciclinas	9	0,78%	6,08%	6	0,53%	4,72%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	43	3,73%	29,05%	31	2,74%	24,41%
Cefalosporinas	0	0,00%	0,00%	1	0,09%	0,79%
Macrólidos y lincosamidas	8	0,69%	5,41%	7	0,62%	5,51%
Penic. medio y red. espectro	12	1,04%	8,11%	19	1,68%	14,96%
Aminoglucósidos	2	0,17%	1,35%	2	0,18%	1,57%
Penic. reducido espectro	1	0,09%	0,68%	0	0,00%	0,00%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	1	0,09%	0,79%
Otros antib. exc. sulfamidas	5	0,43%	3,38%	10	0,88%	7,87%
Casos con ingesta del grupo	148	12,85%		127	11,21%	
Casos sin ingesta del grupo	1004	87,15%		1006	88,79%	
Casos con el grupo Especificado	1152	100,00%	96,89%	1133	100,00%	96,26%
Casos con el grupo no especificado	37		3,11%	44		3,74%
Casos examinados	1189		100,00%	1177		100,00%

TABLA 11

Año: 1980

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	76	6,08%	47,20%	66	5,36%	50,77%
Tetraciclinas	5	0,40%	3,11%	1	0,08%	0,77%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	46	3,68%	28,57%	38	3,09%	29,23%
Cefalosporinas	3	0,24%	1,86%	0	0,00%	0,00%
Macrólidos y lincosamidas	8	0,64%	4,97%	10	0,81%	7,69%
Penic. medio y red. espectro	15	1,20%	9,32%	7	0,57%	5,38%
Aminoglucósidos	6	0,48%	3,73%	4	0,32%	3,08%
Penic. reducido espectro	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Rifampicinas	1	0,08%	0,62%	1	0,08%	0,77%
Otros antib. exc. sulfamidas	12	0,96%	7,45%	7	0,57%	5,38%
Casos con ingesta del grupo	161	12,88%		130	10,56%	
Casos sin ingesta del grupo	1089	87,12%		1101	89,44%	
Casos con el grupo Especificado	1250	100,00%	97,50%	1231	100,00%	96,47%
Casos con el grupo no especificado	32		2,50%	45		3,53%
Casos examinados	1282		100,00%	1276		100,00%

TABLA 12

Año: 1981

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	61	4,71%	30,50%	71	5,54%	39,66%
Tetraciclinas	6	0,46%	3,00%	4	0,31%	2,23%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	2	0,16%	1,12%
Penicilinas amplio espectro	86	6,64%	43,00%	72	5,62%	40,22%
Cefalosporinas	2	0,15%	1,00%	3	0,23%	1,68%
Macrólidos y lincosamidas	20	1,54%	10,00%	9	0,70%	5,03%
Penic. medio y red. espectro	15	1,16%	7,50%	18	1,40%	10,06%
Aminoglucósidos	8	0,62%	4,00%	1	0,08%	0,56%
Penic. reducido espectro	3	0,23%	1,50%	1	0,08%	0,56%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	1	0,08%	0,56%
Otros antib. exc. sulfamidas	14	1,08%	7,00%	10	0,78%	5,59%
Casos con ingesta del grupo	200	15,44%		179	13,96%	
Casos sin ingesta del grupo	1095	84,56%		1103	86,04%	
Casos con el grupo Especificado	1295	100,00%	97,66%	1282	100,00%	97,71%
Casos con el grupo no especificado	31		2,34%	30		2,29%
Casos examinados	1326		100,00%	1312		100,00%

TABLA 13

Año: 1982

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	84	5,76%	36,21%	51	3,55%	29,31%
Tetraciclinas	7	0,48%	3,02%	6	0,42%	3,45%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	101	6,93%	43,53%	79	5,49%	45,40%
Cefalosporinas	6	0,41%	2,59%	2	0,14%	1,15%
Macrólidos y lincosamidas	7	0,48%	3,02%	13	0,90%	7,47%
Penic. medio y red. espectro	18	1,23%	7,76%	14	0,97%	8,05%
Aminoglucósidos	4	0,27%	1,72%	5	0,35%	2,87%
Penic. reducido espectro	4	0,27%	1,72%	0	0,00%	0,00%
Rifampicinas	1	0,07%	0,43%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	19	1,30%	8,19%	15	1,04%	8,62%
Casos con ingesta del grupo	232	15,91%		174	12,10%	
Casos sin ingesta del grupo	1226	84,09%		1264	87,90%	
Casos con el grupo Especificado	1458	100,00%	98,38%	1438	100,00%	98,16%
Casos con el grupo no especificado	24		1,62%	27		1,84%
Casos examinados	1482		100,00%	1465		100,00%

TABLA 14

Año: 1983

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	64	3,91%	28,44%	56	3,44%	27,86%
Tetraciclinas	6	0,37%	2,67%	5	0,31%	2,49%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	114	6,97%	50,67%	92	5,65%	45,77%
Cefalosporinas	1	0,06%	0,44%	5	0,31%	2,49%
Macrólidos y lincosamidas	18	1,10%	8,00%	17	1,04%	8,46%
Penic. medio y red. espectro	16	0,98%	7,11%	10	0,61%	4,98%
Aminoglucósidos	5	0,31%	2,22%	5	0,31%	2,49%
Penic. reducido espectro	0	0,00%	0,00%	2	0,12%	1,00%
Rifampicinas	1	0,06%	0,44%	1	0,06%	0,50%
Otros antib. exc. sulfamidas	17	1,04%	7,56%	24	1,47%	11,94%
Casos con ingesta del grupo	225	13,76%		201	12,35%	
Casos sin ingesta del grupo	1410	86,24%		1427	87,65%	
Casos con el grupo Especificado	1635	100,00%	99,09%	1628	100,00%	99,27%
Casos con el grupo no especificado	15		0,91%	12		0,73%
Casos examinados	1650		100,00%	1640		100,00%

TABLA 15

Año: 1984

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	54	3,48%	27,98%	44	2,87%	24,58%
Tetraciclinas	5	0,32%	2,59%	1	0,07%	0,56%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	1	0,07%	0,56%
Penicilinas amplio espectro	90	5,80%	46,63%	84	5,49%	46,93%
Cefalosporinas	3	0,19%	1,55%	2	0,13%	1,12%
Macrólidos y lincosamidas	20	1,29%	10,36%	25	1,63%	13,97%
Penic. medio y red. espectro	13	0,84%	6,74%	12	0,78%	6,70%
Aminoglucósidos	7	0,45%	3,63%	5	0,33%	2,79%
Penic. reducido espectro	3	0,19%	1,55%	0	0,00%	0,00%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	11	0,71%	5,70%	12	0,78%	6,70%
Casos con ingesta del grupo	193	12,44%		179	11,69%	
Casos sin ingesta del grupo	1359	87,56%		1352	88,31%	
Casos con el grupo Especificado	1552	100,00%	99,49%	1531	100,00%	98,77%
Casos con el grupo no especificado	8		0,51%	19		1,23%
Casos examinados	1560		100,00%	1550		100,00%

TABLA 16

Año: 1985

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	45	3,12%	23,81%	35	2,43%	19,89%
Tetraciclinas	2	0,14%	1,06%	0	0,00%	0,00%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	107	7,42%	56,61%	97	6,74%	55,11%
Cefalosporinas	2	0,14%	1,06%	2	0,14%	1,14%
Macrólidos y lincosamidas	26	1,80%	13,76%	22	1,53%	12,50%
Penic. medio y red. espectro	6	0,42%	3,17%	9	0,63%	5,11%
Aminoglucósidos	5	0,35%	2,65%	2	0,14%	1,14%
Penic. reducido espectro	5	0,35%	2,65%	1	0,07%	0,57%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	13	0,90%	6,88%	15	1,04%	8,52%
Casos con ingesta del grupo	189	13,10%		176	12,23%	
Casos sin ingesta del grupo	1254	86,90%		1263	87,77%	
Casos con el grupo Especificado	1443	100,00%	98,50%	1439	100,00%	98,83%
Casos con el grupo no especificado	22		1,50%	17		1,17%
Casos examinados	1465		100,00%	1456		100,00%

TABLA 17

Año: 1986

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	24	1,96%	14,20%	17	1,40%	13,49%
Tetraciclinas	4	0,33%	2,37%	1	0,08%	0,79%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	107	8,76%	63,31%	78	6,43%	61,90%
Cefalosporinas	2	0,16%	1,18%	5	0,41%	3,97%
Macrólidos y lincosamidas	20	1,64%	11,83%	10	0,82%	7,94%
Penic. medio y red. espectro	6	0,49%	3,55%	4	0,33%	3,17%
Aminoglucósidos	1	0,08%	0,59%	5	0,41%	3,97%
Penic. reducido espectro	2	0,16%	1,18%	3	0,25%	2,38%
Rifampicinas	1	0,08%	0,59%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	9	0,74%	5,33%	11	0,91%	8,73%
Casos con ingesta del grupo	169	13,83%		126	10,39%	
Casos sin ingesta del grupo	1053	86,17%		1087	89,61%	
Casos con el grupo Especificado	1222	100,00%	99,35%	1213	100,00%	99,67%
Casos con el grupo no especificado	8		0,65%	4		0,33%
Casos examinados	1230		100,00%	1217		100,00%

TABLA 18

Año: 1987

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	22	2,18%	15,83%	18	1,79%	15,52%
Tetraciclinas	0	0,00%	0,00%	1	0,10%	0,86%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	77	7,63%	55,40%	73	7,27%	62,93%
Cefalosporinas	3	0,30%	2,16%	0	0,00%	0,00%
Macrólidos y lincosamidas	12	1,19%	8,63%	6	0,60%	5,17%
Penic. medio y red. espectro	7	0,69%	5,04%	4	0,40%	3,45%
Aminoglucósidos	8	0,79%	5,76%	1	0,10%	0,86%
Penic. reducido espectro	4	0,40%	2,88%	6	0,60%	5,17%
Rifampicinas	1	0,10%	0,72%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	16	1,59%	11,51%	13	1,29%	11,21%
Casos con ingesta del grupo	139	13,78%		116	11,55%	
Casos sin ingesta del grupo	870	86,22%		888	88,45%	
Casos con el grupo Especificado	1009	100,00%	98,82%	1004	100,00%	99,31%
Casos con el grupo no especificado	12		1,18%	7		0,69%
Casos examinados	1021		100,00%	1011		100,00%

TABLA 19

Año: 1988

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	26	2,46%	17,11%	20	1,90%	13,79%
Tetraciclinas	1	0,09%	0,66%	0	0,00%	0,00%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	86	8,14%	56,58%	93	8,85%	64,14%
Cefalosporinas	10	0,95%	6,58%	6	0,57%	4,14%
Macrólidos y lincosamidas	13	1,23%	8,55%	11	1,05%	7,59%
Penic. medio y red. espectro	7	0,66%	4,61%	4	0,38%	2,76%
Aminoglucósidos	6	0,57%	3,95%	0	0,00%	0,00%
Penic. reducido espectro	7	0,66%	4,61%	5	0,48%	3,45%
Rifampicinas	1	0,09%	0,66%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	8	0,76%	5,26%	15	1,43%	10,34%
Casos con ingesta del grupo	152	14,38%		145	13,80%	
Casos sin ingesta del grupo	905	85,62%		906	86,20%	
Casos con el grupo Especificado	1057	100,00%	98,88%	1051	100,00%	99,34%
Casos con el grupo no especificado	12		1,12%	7		0,66%
Casos examinados	1069		100,00%	1058		100,00%

TABLA 20

Año: 1989

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	21	1,77%	11,86%	14	1,19%	8,86%
Tetraciclinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	123	10,36%	69,49%	112	9,49%	70,89%
Cefalosporinas	3	0,25%	1,69%	5	0,42%	3,16%
Macrólidos y lincosamidas	15	1,26%	8,47%	13	1,10%	8,23%
Penic. medio y red. espectro	7	0,59%	3,95%	3	0,25%	1,90%
Aminoglucósidos	3	0,25%	1,69%	4	0,34%	2,53%
Penic. reducido espectro	5	0,42%	2,82%	6	0,51%	3,80%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	13	1,10%	7,34%	6	0,51%	3,80%
Casos con ingesta del grupo	177	14,91%		158	13,39%	
Casos sin ingesta del grupo	1010	85,09%		1022	86,61%	
Casos con el grupo Especificado	1187	100,00%	99,08%	1180	100,00%	99,92%
Casos con el grupo no especificado	11		0,92%	1		0,08%
Casos examinados	1198		100,00%	1181		100,00%

TABLA 21

Año: 1990

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	18	1,21%	8,29%	18	1,24%	9,89%
Tetraciclinas	1	0,07%	0,46%	1	0,07%	0,55%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	160	10,77%	73,73%	128	8,84%	70,33%
Cefalosporinas	3	0,20%	1,38%	3	0,21%	1,65%
Macrólidos y lincosamidas	15	1,01%	6,91%	18	1,24%	9,89%
Penic. medio y red. espectro	6	0,40%	2,76%	8	0,55%	4,40%
Aminoglucósidos	4	0,27%	1,84%	3	0,21%	1,65%
Penic. reducido espectro	10	0,67%	4,61%	3	0,21%	1,65%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	12	0,81%	5,53%	8	0,55%	4,40%
Casos con ingesta del grupo	217	14,60%		182	12,57%	
Casos sin ingesta del grupo	1269	85,40%		1266	87,43%	
Casos con el grupo Especificado	1486	100,00%	98,67%	1448	100,00%	99,52%
Casos con el grupo no especificado	20		1,33%	7		0,48%
Casos examinados	1506		100,00%	1455		100,00%

TABLA 22

Año: 1991

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	22	1,41%	8,76%	15	1,00%	7,61%
Tetraciclinas	0	0,00%	0,00%	1	0,07%	0,51%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	179	11,50%	71,31%	150	10,03%	76,14%
Cefalosporinas	17	1,09%	6,77%	6	0,40%	3,05%
Macrólidos y lincosamidas	18	1,16%	7,17%	17	1,14%	8,63%
Penic. medio y red. espectro	4	0,26%	1,59%	3	0,20%	1,52%
Aminoglucósidos	5	0,32%	1,99%	3	0,20%	1,52%
Penic. reducido espectro	5	0,32%	1,99%	1	0,07%	0,51%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	19	1,22%	7,57%	12	0,80%	6,09%
Casos con ingesta del grupo	251	16,12%		197	13,18%	
Casos sin ingesta del grupo	1306	83,88%		1298	86,82%	
Casos con el grupo Especificado	1557	100,00%	97,19%	1495	100,00%	99,67%
Casos con el grupo no especificado	45		2,81%	5		0,33%
Casos examinados	1602		100,00%	1500		100,00%

TABLA 23

Año: 1992

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	18	1,24%	7,38%	22	1,55%	11,17%
Tetraciclinas	1	0,07%	0,41%	0	0,00%	0,00%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	169	11,68%	69,26%	142	10,01%	72,08%
Cefalosporinas	16	1,11%	6,56%	14	0,99%	7,11%
Macrólidos y lincosamidas	23	1,59%	9,43%	15	1,06%	7,61%
Penic. medio y red. espectro	4	0,28%	1,64%	1	0,07%	0,51%
Aminoglucósidos	3	0,21%	1,23%	6	0,42%	3,05%
Penic. reducido espectro	3	0,21%	1,23%	2	0,14%	1,02%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	19	1,31%	7,79%	15	1,06%	7,61%
Casos con ingesta del grupo	244	16,86%		197	13,89%	
Casos sin ingesta del grupo	1203	83,14%		1221	86,11%	
Casos con el grupo Especificado	1447	100,00%	98,84%	1418	100,00%	99,72%
Casos con el grupo no especificado	17		1,16%	4		0,28%
Casos examinados	1464		100,00%	1422		100,00%

TABLA 24

Año: 1993

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	21	1,65%	8,27%	12	0,96%	6,38%
Tetraciclinas	2	0,16%	0,79%	0	0,00%	0,00%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	170	13,33%	66,93%	136	10,91%	72,34%
Cefalosporinas	23	1,80%	9,06%	13	1,04%	6,91%
Macrólidos y lincosamidas	20	1,57%	7,87%	14	1,12%	7,45%
Penic. medio y red. espectro	4	0,31%	1,57%	4	0,32%	2,13%
Aminoglucósidos	3	0,24%	1,18%	3	0,24%	1,60%
Penic. reducido espectro	3	0,24%	1,18%	2	0,16%	1,06%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	30	2,35%	11,81%	16	1,28%	8,51%
Casos con ingesta del grupo	254	19,92%		188	15,09%	
Casos sin ingesta del grupo	1021	80,08%		1058	84,91%	
Casos con el grupo Especificado	1275	100,00%	98,61%	1246	100,00%	99,76%
Casos con el grupo no especificado	18		1,39%	3		0,24%
Casos examinados	1293		100,00%	1249		100,00%

TABLA 25

Año: 1994

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	0	0,00%	0,00%	1	0,08%	0,59%
Tetraciclinas	1	0,08%	0,47%	0	0,00%	0,00%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	180	14,39%	84,51%	139	11,52%	81,76%
Cefalosporinas	13	1,04%	6,10%	15	1,24%	8,82%
Macrólidos y lincosamidas	12	0,96%	5,63%	9	0,75%	5,29%
Penic. medio y red. espectro	4	0,32%	1,88%	2	0,17%	1,18%
Aminoglucósidos	2	0,16%	0,94%	1	0,08%	0,59%
Penic. reducido espectro	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	12	0,96%	5,63%	15	1,24%	8,82%
Casos con ingesta del grupo	213	17,03%		170	14,08%	
Casos sin ingesta del grupo	1038	82,97%		1037	85,92%	
Casos con el grupo Especificado	1251	100,00%	97,81%	1207	100,00%	99,42%
Casos con el grupo no especificado	28		2,19%	7		0,58%
Casos examinados	1279		100,00%	1214		100,00%

TABLA 26

Año: 1995

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	0	0,00%	0,00%	1	0,08%	0,52%
Tetraciclinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	174	14,10%	80,56%	150	12,62%	77,72%
Cefalosporinas	15	1,22%	6,94%	17	1,43%	8,81%
Macrólidos y lincosamidas	8	0,65%	3,70%	12	1,01%	6,22%
Penic. medio y red. espectro	2	0,16%	0,93%	4	0,34%	2,07%
Aminoglucósidos	0	0,00%	0,00%	4	0,34%	2,07%
Penic. reducido espectro	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	28	2,27%	12,96%	18	1,51%	9,33%
Casos con ingesta del grupo	216	17,50%		193	16,23%	
Casos sin ingesta del grupo	1018	82,50%		996	83,77%	
Casos con el grupo Especificado	1234	100,00%	98,41%	1189	100,00%	99,75%
Casos con el grupo no especificado	20		1,59%	3		0,25%
Casos examinados	1254		100,00%	1192		100,00%

TABLA 27

Año: 1996

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	1	0,11%	0,53%	0	0,00%	0,00%
Tetraciclinas	0	0,00%	0,00%	1	0,12%	0,75%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	150	16,61%	80,21%	106	12,38%	79,10%
Cefalosporinas	13	1,44%	6,95%	16	1,87%	11,94%
Macrólidos y lincosamidas	11	1,22%	5,88%	8	0,93%	5,97%
Penic. medio y red. espectro	5	0,55%	2,67%	1	0,12%	0,75%
Aminoglucósidos	1	0,11%	0,53%	1	0,12%	0,75%
Penic. reducido espectro	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	21	2,33%	11,23%	12	1,40%	8,96%
Casos con ingesta del grupo	187	20,71%		134	15,65%	
Casos sin ingesta del grupo	716	79,29%		722	84,35%	
Casos con el grupo Especificado	903	100,00%	97,62%	856	100,00%	98,96%
Casos con el grupo no especificado	22		2,38%	9		1,04%
Casos examinados	925		100,00%	865		100,00%

5.1.3. CONSUMO POR COMUNIDADES AUTONOMAS

Debido a las importantes variaciones que hemos detectado en el consumo de antibióticos a lo largo de los años, y teniendo en cuenta que en las distintas autonomías se incluyen datos de hospitales que colaboraron en distintos períodos de tiempo, para poder comparar si el consumo de antibióticos en las distintas Comunidades Autónomas y Andorra difiere o no de forma significativa *utilizamos exclusivamente los datos de los años 1995 y 1996.*

En la Tabla 28 mostramos, para cada Comunidad Autónoma y el Principado de Andorra, el consumo de cualquier tipo de antibióticos durante el período 1995 a 1996. A este respecto, es importante reseñar que debido al incremento secular del consumo de antibióticos, el porcentaje medio de consumo de antibióticos en el ECEMC durante estos dos últimos años del periodo total, es del **18,91%** en las madres de malformados y del **15,99%** en las madres de controles, es decir, porcentajes superiores a los que dábamos en el apartado de consumo global cuando incluíamos todo el periodo (1976-1996). Como se puede observar en la Tabla 28, las diferencias son estadísticamente significativas entre las diferentes Comunidades Autónomas tanto en las madres de niños malformados como en las madres de controles ($p < 0,0005$).

A continuación representamos gráficamente los porcentajes de utilización de antibióticos sistémicos, en las distintas Autonomías y Andorra, tanto para la población de recién nacidos malformados como para la de controles (Gráfica 10) considerando todo el periodo (1976-1996). Al igual que ocurría cuando comparábamos el consumo en los dos últimos años, al analizar de forma conjunta todo el periodo, las diferencias en los porcentajes en las distintas Comunidades y Andorra son estadísticamente significativas, tanto para malformados como para controles ($p < 0,00001$ respectivamente). Como puede apreciarse en la Gráfica 10, en todas las Comunidades Autónomas el consumo medio es mayor en madres de niños malformados que entre las madres de los controles. Las únicas excepciones son Asturias y Andorra.

El subgrupo de antibióticos más utilizado en *todas las Comunidades Autónomas*, es el que engloba a las **penicilinas de amplio espectro** (J01C). El segundo lugar, lo ocupan, sin embargo, dos subgrupos terapéuticos diferentes según la comunidad autónoma que analicemos. El subgrupo de **otros antibióticos excepto sulfamidas** (J010) es el segundo en consumo en las comunidades de Aragón, Asturias, Cantabria, Castilla-La Mancha, Castilla y León, La Rioja, y Madrid. El subgrupo **cefalosporinas** (J01D) es el segundo en frecuencia en las comunidades de Andalucía, Cataluña, Comunidad Valenciana (junto con los macrólidos), Extremadura, Galicia, Murcia, País Vasco. En la Comunidad Navarra, el segundo lugar lo ocupan ambos subgrupos (otros antibióticos y cefalosporinas), con una frecuencia de consumo igual.

En las Tablas 29 a 46 se presenta el consumo de los distintos antibióticos para cada Comunidad Autónoma, considerando todo el periodo.

Tabla 28

**CONSUMO DE ANTIBIOTICOS POR COMUNIDADES AUTONOMAS
(PERIODO: 1995 - 1996)**

AUTONOMIA	MALFORMADOS		CONTROLES	
	Exp /Total	%	Exp /Total	%
Andalucía	57 / 188	30,32	33 / 183	18,03
Aragón	11 / 52	21,15	8 / 52	15,38
Asturias	6 / 46	13,04	9 / 41	21,95
Baleares	2 / 24	8,33	1 / 24	4,17
Canarias	12 / 82	14,63	16 / 80	20,00
Cantabria	11 / 83	13,25	13 / 83	15,66
Castilla-La Mancha	45 / 265	16,98	17 / 234	7,26
Castilla y León	28 / 196	14,29	22 / 193	11,40
Cataluña	43 / 245	17,55	40 / 233	17,17
Comunidad Valenciana	10 / 43	23,26	6 / 39	15,38
Extremadura	60 / 282	21,28	67 / 272	24,63
Galicia	10 / 62	16,13	7 / 60	11,67
La Rioja	5 / 30	16,67	6 / 31	19,35
Madrid	16 / 110	14,55	9 / 101	8,91
Murcia	69 / 300	23,00	51 / 290	17,59
Navarra	8 / 43	18,60	9 / 43	20,93
Pais Vasco	9 / 73	12,33	9 / 73	12,33
Andorra	2 / 13	15,38	4 / 13	30,77
TOTAL	404 / 2137	18,91	327 / 2045	15,99

$$X^2_{17}=34,08$$

$$p < 0,005$$

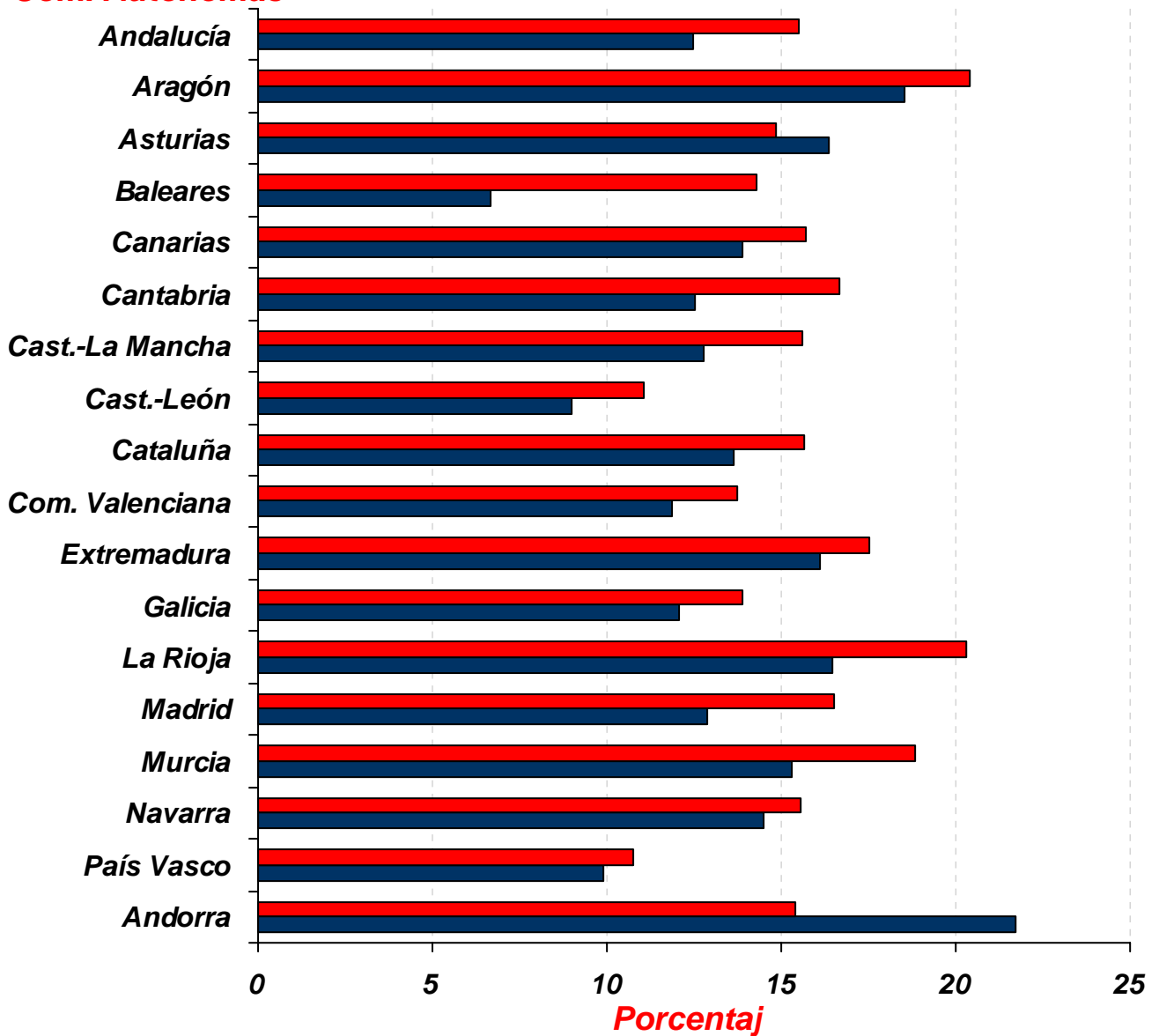
$$X^2_{17}=45,83$$

$$p < 0,0005$$

GRAFICA 10

CONSUMO POR COMUNIDADES AUTONOMAS DE ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO DEL EMBARAZO

Com. Autónomas



■ **Malformados:** $X^2_{17} = 121,83$; $p < 0,00001$
■ **Controles:** $X^2_{17} = 109,12$; $p < 0,00001$

TABLA 29

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: **ANDALUCIA****ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO**

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	74	3,11%	20,11%	61	2,61%	20,96%
Tetraciclinas	3	0,13%	0,82%	2	0,09%	0,69%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	186	7,82%	50,54%	128	5,49%	43,99%
Cefalosporinas	16	0,67%	4,35%	20	0,86%	6,87%
Macrólidos y lincosamidas	28	1,18%	7,61%	24	1,03%	8,25%
Penic. medio y red. espectro	19	0,80%	5,16%	9	0,39%	3,09%
Aminoglucósidos	11	0,46%	2,99%	11	0,47%	3,78%
Penic. reducido espectro	17	0,72%	4,62%	10	0,43%	3,44%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	1	0,04%	0,34%
Otros antib. exc. sulfamidas	41	1,72%	11,14%	40	1,71%	13,75%
Casos con ingesta del grupo	368	15,48%		291	12,47%	
Casos sin ingesta del grupo	2009	84,52%		2042	87,53%	
Casos con el grupo Especificado	2377	100,00%	98,51%	2333	100,00%	99,07%
Casos con el grupo no especificado	36		1,49%	22		0,93%
Casos examinados	2413		100,00%	2355		100,00%

TABLA 30

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: ARAGÓN

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	3	1,53%	7,50%	2	1,03%	5,56%
Tetraciclinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	35	17,86%	87,50%	33	17,01%	91,67%
Cefalosporinas	2	1,02%	5,00%	3	1,55%	8,33%
Macrólidos y lincosamidas	2	1,02%	5,00%	0	0,00%	0,00%
Penic. medio y red. espectro	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Aminoglucósidos	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penic. reducido espectro	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	3	1,53%	7,50%	3	1,55%	8,33%
Casos con ingesta del grupo	40	20,41%		36	18,56%	
Casos sin ingesta del grupo	156	79,59%		158	81,44%	
Casos con el grupo Especificado	196	100,00%	100,00%	194	100,00%	100,00%
Casos con el grupo no especificado	0		0,00%	0		0,00%
Casos examinados	196		100,00%	194		100,00%

TABLA 31

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: ASTURIAS**ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO**

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	8	1,80%	12,12%	8	1,87%	11,43%
Tetraciclinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	48	10,81%	72,73%	49	11,45%	70,00%
Cefalosporinas	1	0,23%	1,52%	4	0,93%	5,71%
Macrólidos y lincosamidas	3	0,68%	4,55%	2	0,47%	2,86%
Penic. medio y red. espectro	4	0,90%	6,06%	3	0,70%	4,29%
Aminoglucósidos	2	0,45%	3,03%	2	0,47%	2,86%
Penic. reducido espectro	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	3	0,68%	4,55%	5	1,17%	7,14%
Casos con ingesta del grupo	66	14,86%		70	16,36%	
Casos sin ingesta del grupo	378	85,14%		358	83,64%	
Casos con el grupo Especificado	444	100,00%	99,55%	428	100,00%	99,53%
Casos con el grupo no especificado	2		0,45%	2		0,47%
Casos examinados	446		100,00%	430		100,00%

TABLA 32

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: BALEARES**ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO**

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	6	2,86%	20,00%	1	0,48%	7,14%
Tetraciclinas	2	0,95%	6,67%	1	0,48%	7,14%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	19	9,05%	63,33%	11	5,24%	78,57%
Cefalosporinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Macrólidos y lincosamidas	5	2,38%	16,67%	0	0,00%	0,00%
Penic. medio y red. espectro	0	0,00%	0,00%	1	0,48%	7,14%
Aminoglucósidos	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penic. reducido espectro	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Casos con ingesta del grupo	30	14,29%		14	6,67%	
Casos sin ingesta del grupo	180	85,71%		196	93,33%	
Casos con el grupo Especificado	210	100,00%	100,00%	210	100,00%	100,00%
Casos con el grupo no especificado	0		0,00%	0		0,00%
Casos examinados	210		100,00%	210		100,00%

TABLA 33

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: CANARIAS**ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO**

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	24	2,94%	18,75%	20	2,51%	18,02%
Tetraciclinas	2	0,25%	1,56%	1	0,13%	0,90%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	1	0,13%	0,90%
Penicilinas amplio espectro	77	9,44%	60,16%	74	9,27%	66,67%
Cefalosporinas	4	0,49%	3,13%	1	0,13%	0,90%
Macrólidos y lincosamidas	13	1,59%	10,16%	10	1,25%	9,01%
Penic. medio y red. espectro	4	0,49%	3,13%	7	0,88%	6,31%
Aminoglucósidos	1	0,12%	0,78%	0	0,00%	0,00%
Penic. reducido espectro	4	0,49%	3,13%	2	0,25%	1,80%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	4	0,49%	3,13%	3	0,38%	2,70%
Casos con ingesta del grupo	128	15,69%		111	13,91%	
Casos sin ingesta del grupo	688	84,31%		687	86,09%	
Casos con el grupo Especificado	816	100,00%	95,33%	798	100,00%	98,03%
Casos con el grupo no especificado	40		4,67%	16		1,97%
Casos examinados	856		100,00%	814		100,00%

TABLA 34

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: CANTABRIA**ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO**

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	2	0,52%	3,13%	0	0,00%	0,00%
Tetraciclinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	53	13,80%	82,81%	43	11,23%	89,58%
Cefalosporinas	1	0,26%	1,56%	0	0,00%	0,00%
Macrólidos y lincosamidas	8	2,08%	12,50%	3	0,78%	6,25%
Penic. medio y red. espectro	1	0,26%	1,56%	0	0,00%	0,00%
Aminoglucósidos	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penic. reducido espectro	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	3	0,78%	4,69%	4	1,04%	8,33%
Casos con ingesta del grupo	64	16,67%		48	12,53%	
Casos sin ingesta del grupo	320	83,33%		335	87,47%	
Casos con el grupo Especificado	384	100,00%	99,22%	383	100,00%	99,74%
Casos con el grupo no especificado	3		0,78%	1		0,26%
Casos examinados	387		100,00%	384		100,00%

TABLA 35

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: CASTILLA – LA MANCHA**ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO**

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	133	3,36%	21,56%	104	2,70%	21,10%
Tetraciclinas	11	0,28%	1,78%	6	0,16%	1,22%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	363	9,18%	58,83%	308	7,99%	62,47%
Cefalosporinas	14	0,35%	2,27%	4	0,10%	0,81%
Macrólidos y lincosamidas	29	0,73%	4,70%	30	0,78%	6,09%
Penic. medio y red. espectro	29	0,73%	4,70%	18	0,47%	3,65%
Aminoglucósidos	9	0,23%	1,46%	14	0,36%	2,84%
Penic. reducido espectro	7	0,18%	1,13%	3	0,08%	0,61%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	59	1,49%	9,56%	38	0,99%	7,71%
Casos con ingesta del grupo	617	15,60%		493	12,80%	
Casos sin ingesta del grupo	3339	84,40%		3360	87,20%	
Casos con el grupo Especificado	3956	100,00%	98,12%	3853	100,00%	98,64%
Casos con el grupo no especificado	76		1,88%	53		1,36%
Casos examinados	4032		100,00%	3906		100,00%

TABLA 36

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: CASTILLA Y LEÓN**ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO**

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	43	1,53%	13,83%	30	1,07%	11,95%
Tetraciclinas	6	0,21%	1,93%	2	0,07%	0,80%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	1	0,04%	0,40%
Penicilinas amplio espectro	183	6,51%	58,84%	139	4,97%	55,38%
Cefalosporinas	10	0,36%	3,22%	5	0,18%	1,99%
Macrólidos y lincosamidas	21	0,75%	6,75%	17	0,61%	6,77%
Penic. medio y red. espectro	11	0,39%	3,54%	12	0,43%	4,78%
Aminoglucósidos	2	0,07%	0,64%	3	0,11%	1,20%
Penic. reducido espectro	1	0,04%	0,32%	3	0,11%	1,20%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	51	1,81%	16,40%	56	2,00%	22,31%
Casos con ingesta del grupo	311	11,07%		251	8,98%	
Casos sin ingesta del grupo	2499	88,93%		2543	91,02%	
Casos con el grupo Especificado	2810	100,00%	98,39%	2794	100,00%	99,15%
Casos con el grupo no especificado	46		1,61%	24		0,85%
Casos examinados	2856		100,00%	2818		100,00%

TABLA 37

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: CATALUÑA

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	74	2,45%	15,64%	59	1,98%	14,53%
Tetraciclinas	7	0,23%	1,48%	3	0,10%	0,74%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	301	9,97%	63,64%	269	9,04%	66,26%
Cefalosporinas	18	0,60%	3,81%	22	0,74%	5,42%
Macrólidos y lincosamidas	46	1,52%	9,73%	33	1,11%	8,13%
Penic. medio y red. espectro	26	0,86%	5,50%	18	0,60%	4,43%
Aminoglucósidos	16	0,53%	3,38%	13	0,44%	3,20%
Penic. reducido espectro	3	0,10%	0,63%	3	0,10%	0,74%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	23	0,76%	4,86%	15	0,50%	3,69%
Casos con ingesta del grupo	473	15,67%		406	13,64%	
Casos sin ingesta del grupo	2546	84,33%		2571	86,36%	
Casos con el grupo Especificado	3019	100,00%	97,67%	2977	100,00%	98,54%
Casos con el grupo no especificado	72		2,33%	44		1,46%
Casos examinados	3091		100,00%	3021		100,00%

TABLA 38

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: COMUNIDAD VALENCIANA**ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO**

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	16	2,39%	17,39%	16	2,47%	20,78%
Tetraciclinas	2	0,30%	2,17%	1	0,15%	1,30%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	54	8,06%	58,70%	38	5,86%	49,35%
Cefalosporinas	4	0,60%	4,35%	4	0,62%	5,19%
Macrólidos y lincosamidas	12	1,79%	13,04%	16	2,47%	20,78%
Penic. medio y red. espectro	6	0,90%	6,52%	2	0,31%	2,60%
Aminoglucósidos	2	0,30%	2,17%	2	0,31%	2,60%
Penic. reducido espectro	0	0,00%	0,00%	1	0,15%	1,30%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	1	0,15%	1,09%	1	0,15%	1,30%
Casos con ingesta del grupo	92	13,73%		77	11,88%	
Casos sin ingesta del grupo	578	86,27%		571	88,12%	
Casos con el grupo Especificado	670	100,00%	99,41%	648	100,00%	99,85%
Casos con el grupo no especificado	4		0,59%	1		0,15%
Casos examinados	674		100,00%	649		100,00%

TABLA 39

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: EXTREMADURA**ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO**

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	22	2,01%	11,46%	23	2,16%	13,37%
Tetraciclinas	2	0,18%	1,04%	1	0,09%	0,58%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	142	12,98%	73,96%	126	11,81%	73,26%
Cefalosporinas	4	0,37%	2,08%	7	0,66%	4,07%
Macrólidos y lincosamidas	15	1,37%	7,81%	12	1,12%	6,98%
Penic. medio y red. espectro	7	0,64%	3,65%	6	0,56%	3,49%
Aminoglucósidos	2	0,18%	1,04%	1	0,09%	0,58%
Penic. reducido espectro	3	0,27%	1,56%	2	0,19%	1,16%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	9	0,82%	4,69%	4	0,37%	2,33%
Casos con ingesta del grupo	192	17,55%		172	16,12%	
Casos sin ingesta del grupo	902	82,45%		895	83,88%	
Casos con el grupo Especificado	1094	100,00%	97,85%	1067	100,00%	99,26%
Casos con el grupo no especificado	24		2,15%	8		0,74%
Casos examinados	1118		100,00%	1075		100,00%

TABLA 40

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: GALICIA

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	66	3,78%	27,27%	57	3,32%	27,54%
Tetraciclinas	4	0,23%	1,65%	2	0,12%	0,97%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	116	6,65%	47,93%	91	5,30%	43,96%
Cefalosporinas	6	0,34%	2,48%	6	0,35%	2,90%
Macrólidos y lincosamidas	31	1,78%	12,81%	30	1,75%	14,49%
Penic. medio y red. espectro	17	0,97%	7,02%	18	1,05%	8,70%
Aminoglucósidos	5	0,29%	2,07%	1	0,06%	0,48%
Penic. reducido espectro	0	0,00%	0,00%	1	0,06%	0,48%
Rifampicinas	2	0,11%	0,83%	1	0,06%	0,48%
Otros antib. exc. sulfamidas	11	0,63%	4,55%	10	0,58%	4,83%
Casos con ingesta del grupo	242	13,87%		207	12,06%	
Casos sin ingesta del grupo	1503	86,13%		1510	87,94%	
Casos con el grupo Especificado	1745	100,00%	98,70%	1717	100,00%	98,79%
Casos con el grupo no especificado	23		1,30%	21		1,21%
Casos examinados	1768		100,00%	1738		100,00%

TABLA 41

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: LA RIOJA

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	48	6,72	33,10	38	5,34	32,48
Tetraciclinas	2	0,28	1,38	0	0,00	0,00
Cloranfenicol	0	0,00	0,00	1	0,14	0,85
Penicilinas amplio espectro	74	10,36	51,03	54	7,59	46,15
Cefalosporinas	4	0,56	2,76	3	0,42	2,56
Macrólidos y lincosamidas	8	1,12	5,52	8	1,13	6,84
Penic. medio y red. espectro	9	1,26	6,21	5	0,70	4,27
Aminoglucósidos	2	0,28	1,38	0	0,00	0,00
Penic. reducido espectro	3	0,42	2,07	0	0,00	0,00
Rifampicinas	0	0,00	0,00	1	0,14	0,85
Otros antib. exc. sulfamidas	8	1,12	5,52	11	1,55	9,40
Casos con ingesta del grupo	145	20,31%		117	16,46%	
Casos sin ingesta del grupo	569	79,69%		594	83,54%	
Casos con el grupo Especificado	714	100,00%	98,76%	711	100,00%	99,16%
Casos con el grupo no especificado	9		1,24%	6		0,84%
Casos examinados	723		100,00%	717		100,00%

TABLA 42

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: MADRID

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	46	4,08%	24,73%	28	2,54%	19,72%
Tetraciclinas	2	0,18%	1,08%	3	0,27%	2,11%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	116	10,28%	62,37%	86	7,80%	60,56%
Cefalosporinas	5	0,44%	2,69%	4	0,36%	2,82%
Macrólidos y lincosamidas	14	1,24%	7,53%	8	0,73%	5,63%
Penic. medio y red. espectro	4	0,35%	2,15%	13	1,18%	9,15%
Aminoglucósidos	2	0,18%	1,08%	2	0,18%	1,41%
Penic. reducido espectro	0	0,00%	0,00%	1	0,09%	0,70%
Rifampicinas	2	0,18%	1,08%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	5	0,44%	2,69%	4	0,36%	2,82%
Casos con ingesta del grupo	186	16,49%		142	12,87%	
Casos sin ingesta del grupo	942	83,51%		961	87,13%	
Casos con el grupo Especificado	1128	100,00%	96,49%	1103	100,00%	98,92%
Casos con el grupo no especificado	41		3,51%	12		1,08%
Casos examinados	1169		100,00%	1115		100,00%

TABLA 43

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: MURCIA

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	17	1,05	5,59	13	0,82	5,37
Tetraciclinas	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00
Cloranfenicol	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00
Penicilinas amplio espectro	212	13,14	69,74	176	11,14	72,73
Cefalosporinas	41	2,54	13,49	27	1,71	11,16
Macrólidos y lincosamidas	14	0,87	4,61	18	1,14	7,44
Penic. medio y red. espectro	4	0,25	1,32	6	0,38	2,48
Aminoglucósidos	7	0,43	2,30	7	0,44	2,89
Penic. reducido espectro	10	0,62	3,29	2	0,13	0,83
Rifampicinas	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00
Otros antib. exc. sulfamidas	25	1,55	8,22	11	0,70	4,55
Casos con ingesta del grupo	304	18,85%		242	15,32%	
Casos sin ingesta del grupo	1309	81,15%		1338	84,68%	
Casos con el grupo Especificado	1613	100,00%	99,26%	1580	100,00%	99,50%
Casos con el grupo no especificado	12		0,74%	8		0,50%
Casos examinados	1625		100,00%	1588		100,00%

TABLA 44

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: NAVARRA

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	22	2,70%	17,32%	16	2,02%	13,91%
Tetraciclinas	3	0,37%	2,36%	2	0,25%	1,74%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	50	6,13%	39,37%	51	6,44%	44,35%
Cefalosporinas	3	0,37%	2,36%	4	0,51%	3,48%
Macrólidos y lincosamidas	12	1,47%	9,45%	15	1,89%	13,04%
Penic. medio y red. espectro	12	1,47%	9,45%	5	0,63%	4,35%
Aminoglucósidos	6	0,74%	4,72%	1	0,13%	0,87%
Penic. reducido espectro	3	0,37%	2,36%	1	0,13%	0,87%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	30	3,68%	23,62%	29	3,66%	25,22%
Casos con ingesta del grupo	127	15,56%		115	14,52%	
Casos sin ingesta del grupo	689	84,44%		677	85,48%	
Casos con el grupo Especificado	816	100,00%	96,57%	792	100,00%	94,29%
Casos con el grupo no especificado	29		3,43%	48		5,71%
Casos examinados	845		100,00%	840		100,00%

TABLA 45

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: PAIS VASCO

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	73	2,98%	27,65%	63	2,60%	26,25%
Tetraciclinas	7	0,29%	2,65%	7	0,29%	2,92%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	139	5,68%	52,65%	135	5,57%	56,25%
Cefalosporinas	2	0,08%	0,76%	2	0,08%	0,83%
Macrólidos y lincosamidas	22	0,90%	8,33%	17	0,70%	7,08%
Penic. medio y red. espectro	12	0,49%	4,55%	12	0,50%	5,00%
Aminoglucósidos	6	0,24%	2,27%	1	0,04%	0,42%
Penic. reducido espectro	4	0,16%	1,52%	3	0,12%	1,25%
Rifampicinas	3	0,12%	1,14%	1	0,04%	0,42%
Otros antib. exc. sulfamidas	6	0,24%	2,27%	5	0,21%	2,08%
Casos con ingesta del grupo	264	10,78%		240	9,90%	
Casos sin ingesta del grupo	2185	89,22%		2184	90,10%	
Casos con el grupo Especificado	2449	100,00%	96,88%	2424	100,00%	96,77%
Casos con el grupo no especificado	79		3,13%	81		3,23%
Casos examinados	2528		100,00%	2505		100,00%

TABLA 46

Periodo: Abril – 1976 a Septiembre – 1996

Comunidad autónoma: ANDORRA

ANTIBIOTICOS SISTEMICOS (J01) EN CUALQUIER MOMENTO

Nombre del Subgrupo	MALFORMADOS			CONTROLES		
	Nº	%Esp	%Grupo	Nº	%Esp	%Grupo
Antibióticos sin especificar	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Tetraciclinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Cloranfenicol	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penicilinas amplio espectro	4	15,38%	100,00%	4	17,39%	80,00%
Cefalosporinas	0	0,00%	0,00%	1	4,35%	20,00%
Macrólidos y lincosamidas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penic. medio y red. espectro	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Aminoglucósidos	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Penic. reducido espectro	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Rifampicinas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Otros antib. exc. sulfamidas	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
Casos con ingesta del grupo	4	15,38%		5	21,74%	
Casos sin ingesta del grupo	22	84,62%		18	78,26%	
Casos con el grupo Especificado	26	100,00%	100,00%	23	100,00%	100,00%
Casos con el grupo no especificado	0		0,00%	0		0,00%
Casos examinados	26		100,00%	23		100,00%

5.1.4. CONSUMO POR EDAD MATERNA

Para estudiar si existe relación entre el tratamiento materno con antibióticos de uso sistémico durante la gestación y la edad de la embarazada, hemos distribuido el consumo de este tipo de productos en siete estratos de edad de la mujer (madres de edad menor de 20 años, madres entre 20 y 24, madres entre 25 y 29, madres entre 30 y 34, madres entre 35 y 39, madres entre 40 y 44, madres de 45 años o más) (Tabla 47 y 48).

Podemos observar que el consumo de antibióticos en los diferentes grupos de edad son distintos. Las madres de los grupos intermedios de edad (entre 25 y 34 años) son las que presentan unos porcentajes de consumo de antibióticos algo superiores al resto, siendo estas diferencias significativas para el grupo de malformados ($p=0,0019$), pero no significativas ($p= 0,2745$) para el grupo de controles.

No existe un incremento de consumo de antibióticos durante la gestación asociado al incremento de la edad materna.

Tabla 47
Distribución del consumo de antibióticos de uso sistémico
(J01) por grupos de edad de las madres de niños malformados

Edad materna	Exposición		Porcentaje De exposición	Total de Malformados
	SI	NO		
<20	191	1.173	13,5	1.407
20-24	773	4.732	13,7	5.630
25-29	1.309	7.005	15,4	8.482
30-34	887	4.579	15,8	5.613
35-39	362	2.220	13,7	2.652
40-44	111	769	12,1	917
45 ó +	14	86	13,7	102

$X^2_6 = 20,9$; $p = 0,0019$

Tabla 48
Distribución del consumo de antibióticos de uso sistémico
(J01) por grupos de edad de las madres de niños controles

Edad materna	Exposición		Porcentaje De exposición	Total de Malformados
	SI	NO		
<20	154	1.234	10,9	1.415
20-24	701	5.043	12,0	5.855
25-29	1.135	7.626	12,7	8.930
30-34	720	4.728	12,9	5.566
35-39	268	1.753	13,0	2.058
40-44	54	411	11,4	473
45 ó +	4	34	10,0	40

$X^2_6 = 7,53$; $p = 0,2745$

5.2. RESULTADOS DEL ANALISIS DE POTENCIALES RIESGOS

Para cada subgrupo terapéutico de antiinfecciosos, se ha realizado un primer análisis global en el que se incluyeron todos los recién nacidos malformados que se han seleccionado y todos los controles incluidos en el periodo analizado. Con esta tabla global, obtenemos una primera cifra de riesgo para defectos congénitos en general. Posteriormente, e igualmente para todos los subgrupos de antibióticos analizados, se realiza el análisis para más de 700 entidades diferentes de defectos congénitos, previamente definidas. Estas entidades incluyen tanto defectos congénitos aislados como grupos de defectos congénitos.

A posteriori, y para aquellas entidades de defectos congénitos para las que se obtuvieron valores de riesgo altos, aunque no fueran significativos, efectuamos un nuevo análisis utilizando como población control, los niños controles nacidos en el mismo hospital que cada caso y en un periodo de tiempo de +/- 45 días de la fecha del nacimiento del caso, como se comentó en el apartado de Material y Métodos. De este modo aumentamos el poder de la muestra y mantenemos el diseño del estudio.

En total, se han efectuado mas de 9.200 análisis, de los que se presentan sólo los que fueron estadísticamente significativos. Esto implica, que si aceptamos como límite de significación el 5%, deberíamos obtener 46 asociaciones estadísticamente significativas simplemente por azar. En su evaluación y consideración se ha tenido en cuenta, como se comenta para cada uno de ellos, el análisis múltiple y la posibilidad de asociación por simple azar.

5.2.1. ANTIBIOTICOS SIN MAS ESPECIFICACION (J010)

Como ya se indicó anteriormente, el código J010 se utiliza en el ECEMC para aquellos casos en los que la madre refiere que fue tratada con un antibiótico pero no puede especificar qué tipo, o bien en aquellos casos en los que el médico dejó sin

especificar el tipo de antibiótico que la madre usó durante la gestación.

5.2.1.A.- ANALISIS GLOBAL

Sobre un total de 24.872 recién nacidos con defectos congénitos (incluidos los síndromes) con los datos de consumo de antibióticos especificados, 229 (0,92%) estuvieron expuestos a algún antibiótico no especificado durante el primer trimestre de la gestación. Asimismo, de los 24.455 recién nacidos sanos controles, 181 (0,74%) estuvieron igualmente expuestos durante el primer trimestre a algún antibiótico por vía sistémica sin especificar el tipo.

En la Tabla 49 presentamos los resultados del análisis global, de la exposición a este grupo de antibióticos para cualquier tipo de defecto congénito. Tal y como podemos apreciar, la magnitud del riesgo para defectos congénitos es ligeramente superior a la unidad (OR= 1,25), aunque el pequeño incremento del riesgo es estadísticamente significativo ($p=0,03$). Esto se debe a que la muestra, al ser grande, tiene mucho poder estadístico para detectar pequeñas variaciones entre dos grupos.

Tabla 49

Exposición a *Antibióticos sin más especificación* durante el primer trimestre del embarazo: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido

	Expuestos 1^{er} Trimestre	No expuestos 1^{er} Trimestre
RN Malformados	229	24.872
RN Controles	181	24.455

$$OR= 1,25 (1,02 - 1,52) \quad p= 0,03$$

5.2.1.B.- ANALISIS POR ENTIDADES

5.2.1.B.1.- Con sus propios controles

Cuando analizamos el riesgo de la exposición durante el primer trimestre de la gestación por entidades malformativas utilizando sus propios controles, obtuvimos sólo una entidad asociada de forma estadísticamente significativa (Tabla 50), concretamente “Anomalías de la boca, cara, oreja y cuello”. El hecho de ser esta entidad muy heterogénea (incluye una gran diversidad de defectos congénitos), junto con la potencial heterogeneidad del grupo de antibióticos que analizamos, nos inclina a considerar que probablemente se trate de una asociación por azar debido tanto a la heterogeneidad como al alto número de análisis realizados.

Tabla 50

Entidades malformativas relacionadas con la exposición a *Antibióticos sin más especificación* durante el primer trimestre de la gestación (población control utilizada: controles propios)

Entidades de defectos congénitos	Exposición		OR	LC	P
	+	-			
Anomalías de boca, cara, oreja y cuello	Casos	72	6.698		
	Control	43	6.594	1,64	1,11-2,4

LC = Límites de confianza

5.2.1.B.2 Con controles \pm 45 días

Tras realizar el análisis de las 700 entidades utilizando los controles nacidos en el mismo hospital en el intervalo de ± 45 días con respecto a la fecha de nacimiento de cada caso, podemos observar en la Tabla 51 que la exposición a antibióticos sistémicos no especificados durante el primer trimestre de la gestación se asoció, en el límite de la significación estadística, con 4 entidades de defectos congénitos "Suturas craneales abiertas" (OR= 4,94; p= 0,03), "Hipertrofia ventricular" (OR= 11,9; p= 0,03), "Malposición de dedos del miembro superior" (OR= 3,50; p= 0,04) y "Atrofia muscular" (OR=26,29; p=0,01). No obstante, debido a que hemos obtenido menos asociaciones estadísticamente significativas de las que esperaríamos por azar, que los defectos congénitos suelen asociarse a cuadros polimalformativos, junto con la heterogeneidad del grupo de antibióticos que estamos analizando y el bajo nivel de significación estadística, no es posible excluir totalmente que los resultados se deban simplemente al azar.

Tabla 51.- Exposición a Antibióticos sin más especificación durante el primer trimestre de la gestación. Utilización de controles +/- 45 días

Entidades de defectos congénitos	Casos		Controles		OR (LC)	P
	+	-	+	-		
- Sutura craneal abierta	3	39	8	1.833	4,94 (1,03-23,5)	0,03
- Hipertrofia ventricular	2	50	2	596	11,9 (1,28-110)	0,03
- Malposición dedos del miembro superior	4	181	15	2.378	3,50 (0,96-12,7)	0,04
- Atrofia muscular	2	16	1	210	26,29 (2,5-275)	0,01

5.2.C.- ANALISIS MULTIVARIADO

En este apartado presentaremos los resultados del análisis multivariado y controlaremos los potenciales factores de confusión, que por estar relacionados tanto con el tratamiento materno como con los defectos congénitos, podrían confundir los resultados, en cada uno de los subgrupos antibióticos analizados. Debajo de los valores de los OR ajustados, así como de los límites de confianza al 95% y del valor de la p, mostramos los valores obtenidos en el estudio univariado (global) caso-control.

En el análisis global, el valor del OR obtenido para el subgrupo terapéutico de antibióticos no especificados fue de 1,25, con límites de confianza entre 1,02 y 1,52. Los resultados del análisis multivariado nos muestran un valor del OR semejante (OR= 1,15), sin significación estadística (LC 95%: 0,89 -1,543; p= 0,35) (Tabla 52), y con unos límites de confianza en los que el límite superior está muy poco por encima de la unidad.

Tabla 52

Exposición a Antibióticos sin más especificación durante el primer trimestre de la gestación: riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos

Subgrupo terapéutico	OR ajustado <i>OR global</i>	LC (95%) <i>LC (95%)</i>	P <i>P</i>
Antibióticos no especificados	1,15 1,25	0,86 - 1,53 1,02 - 1,52	0,35 0,03

Para poder descartar que las asociaciones observadas entre los grupos antimicrobianos y las distintas entidades de defectos congénitos no estaban influidas por la presencia de los potenciales factores de confusión, hemos estudiado la relación entre cada subgrupo terapéutico y las distintas entidades malformativas que se asociaron en el análisis global caso-control, mediante un análisis de regresión logística múltiple.

Para el análisis multivariado y para cada tipo de entidades malformativas, analizaremos sólo aquellas de las que disponíamos de, al menos, 5 niños malformados expuestos al subgrupo terapéutico en estudio y que presentaran dicha anomalía.

En las Tablas 50 y 51 pudimos observar que tras la realización del análisis caso-control, la exposición materna a antibióticos sin más especificación durante el primer trimestre se relacionaba estadísticamente con "Anomalías de boca, oreja, cara y cuello", (OR=1,64; LC:1,11-2,4; p=0,01), "Sutura craneal abierta" (OR=4,94; LC:1,03-23,5; p=0,03) , "Hipertrofia ventricular" (OR= 11,9; LC:1,28-110; p=0,03), "Malposición de dedos del miembro superior" (OR=3,50; LC:0,96-12,7; p=0,04) y "Atrofia muscular" (OR=26,29; LC:2,5-275; p=0,01). Disponemos de un número de casos superior a cinco exclusivamente en la entidad "Anomalías de boca, oreja, cara y cuello", por lo que analizamos mediante regresión logística la relación con esta entidad.

Tabla 53

Resultados del riesgo ajustado tras controlar los factores de confusión mediante un análisis de regresión logística para la exposición prenatal a Antibióticos sin más especificación durante el primer trimestre.

DEFECTOS CONGENITOS	OR	LCI - LCS (95%)	P
Defecto de boca, oreja, cara y cuello	4,25	0,48 - 37,71	0,19

Como podemos observar en la Tabla 53, la realización del análisis multivariado nos muestra un valor del OR (OR= 4,25) superior al observado en el

estudio global (OR= 1,64), pero sin ser estadísticamente significativo (LC 95%: 0,48-37,71; $p= 0,19$). Sin embargo, observando el rango de los límites de confianza, no podemos descartar totalmente que pudiera existir un efecto teratogénico, por lo que debería ser analizado con mayor número de casos.

Siguiendo el orden establecido por la clasificación anatómica de los medicamentos, vamos a comentar los resultados de los distintos grupos estudiados.

5.2.2 TETRACICLINAS (J01A)

5.2.2.A.- ANALISIS GLOBAL

Durante el periodo analizado (abril 1976 - marzo 1997), del total de 24.872 recién nacidos malformados y 24.455 recién nacidos control (en ambos grupos incluidos síndromes) con datos especificados sobre exposiciones a antibióticos, 23 recién nacidos malformados (0,09%) y 16 recién nacidos controles (0,06%) estuvieron expuestos a una tetraciclina durante el primer trimestre de la gestación.

En la Tabla 54 analizamos si la exposición a tetraciclinas durante el primer trimestre del embarazo conlleva un incremento del riesgo para defectos congénitos en general. Podemos observar que la magnitud del riesgo para defectos congénitos derivado de la exposición materna a tetraciclinas es ligeramente superior a la unidad (OR=1,41), no siendo este resultado estadísticamente significativo ($p=0,34$). Es decir, en nuestros datos, la exposición a tetraciclinas durante el primer trimestre de la gestación no incrementa el riesgo para defectos congénitos de manera estadísticamente significativa. Sin embargo, este resultado no excluye que pueda relacionarse con algún tipo concreto de defectos.

Tabla 54

Exposición a *Tetraciclinas* durante el primer trimestre del embarazo: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido

	Expuestos 1er Trimestre	No Expuestos 1er Trimestre
RN Malformados	23	24.872
RN Controles	16	24.455

OR= 1,41 (0,67 - 2,99) p=0,34

5.2.2.B.- ANALISIS POR ENTIDADES

5.2.2.B.1.- Con sus propios controles

Para tratar de identificar si este tipo de tratamiento conlleva un riesgo para algún defecto congénito determinado o grupo de defectos congénitos, se realizó el análisis caso-control para cada una de las cerca de 700 entidades de defectos congénitos establecidas. No obtuvimos valores de riesgo significativos para ninguna de las entidades que se pudieron analizar porque tuvieran casos o controles expuestos, utilizando como controles los controles propios a los casos incluidos en cada entidad. No obstante, en tres de dichas entidades analizadas (Atresia vaginal, Pie zambo o equinovaro y Oreja supernumeraria), los valores del OR estaban por encima de 3.

5.2.2.B.2.- Con controles \pm 45 días

Con objeto de descartar si la falta de significación estadística pudiera deberse al pequeño tamaño muestral, estudiamos las entidades: "Atresia de vagina", "Pie zambo o equinovaro y "Oreja supernumeraria", utilizando como población control, los controles nacidos en el mismo hospital de los casos, en el intervalo de \pm 45 días con respecto a la fecha de nacimiento de los casos. Como podemos observar en la Tabla 55, en las tres entidades analizadas, los resultados fueron estadísticamente significativos. Concretamente, se obtuvo un riesgo de 7,7 para la entidad "Pie zambo" ($p= 0,0004$), un riesgo de 3,6 para la entidad "Oreja supernumeraria" ($p= 0,042$), y para la entidad "Atresia de vagina", el resultado era estadísticamente significativo ($p= 0,0043$), aunque no pudimos cuantificar la magnitud del OR por no disponer de ningún control expuesto. Sin embargo, debido a la gran cantidad de análisis realizados, no podemos excluir que los resultados puedan ser debidos al azar, o bien se deban a potenciales factores de confusión, tales como la fiebre, la patología por la que se ha prescrito el antibiótico, o tratamientos concomitantes. Por otra parte, estos defectos se asocian con mucha frecuencia a cuadros polimalformativos y, además, no se han relacionado previamente con la exposición materna a tetraciclinas. Por ello, efectuamos los análisis de regresión logística múltiple.

Tabla 55

**Exposición a *Tetraciclinas* durante el primer trimestre del embarazo.
Utilización de controles +/- 45 días.**

Entidades de defectos congénitos	Casos		Controles		OR	(LC)	P
	+	-	+	-			
Atresia vaginal	2	98	0	1.411	-	(8,3 – 616,1)	0,004
Pie zambo/equin-varo	7	1.422	8	12.460	7,7	(3,0 –19,8)	0,0004
Oreja supernumeraria	4	1.552	9	12.690	3,6	(0,9-14,2)	0,042

5.2.2.C.- ANALISIS MULTIVARIADO

En el análisis global, el valor del OR obtenido para el subgrupo terapéutico de tetraciclinas era de 1,41, con límites de confianza entre 0,67 y 2,99. Los resultados del análisis multivariado (Tabla 56) nos muestran un valor del OR semejante (OR= 1,94), sin significación estadística (LC 95%: 0,68 -5,57; p= 0,20).

Tabla 56

Exposición a *Tetraciclinas* durante el primer trimestre de la gestación: riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos

Subgrupo terapéutico	OR ajustado <i>OR global</i>	LC (95%) <i>LC (95%)</i>	P <i>P</i>
Tetraciclinas	1,94 <i>1,41</i>	0,68 - 5,57 <i>0,67 - 2,99</i>	0,20 <i>0,34</i>

Como podemos observamos en la Tabla 55, disponemos de un número de casos expuestos a tetraciclinas igual o superior a cinco, exclusivamente en la entidad “Pie zambo o equino varo”, por lo que analizaremos mediante regresión logística solamente la relación con este defecto congénito.

En el análisis global, el valor del OR obtenido para esta entidad fue de 7,7, con límites de confianza al 95% entre 3,0 y 19,8 y una alta significación estadística (p= 0,0004) (Tabla 55). Una vez realizados diferentes modelos de regresión logística controlando el potencial efecto confusor de los factores seleccionados, el modelo de mejor ajuste nos muestra un valor del OR algo inferior al global no ajustado (OR= 4,25), pero perdiendo la significación estadística (LC 95%: 0,48-37,71; p= 0,19) (Tabla 57). No obstante, dado que la muestra es muy pequeña y los límites de

confianza muy amplios, no podemos descartar que pudiera existir un riesgo para este defecto congénito.

Tabla 57

Resultados del riesgo ajustado tras controlar los factores de confusión mediante un análisis de regresión logística para la exposición prenatal a *Tetraciclinas* durante el primer trimestre de la gestación

DEFECTOS CONGENITOS	OR	LCI - LCS (95%)	P
Pie Zambo o Equino varo	4,25	0,48 - 37,71	0,19

5.2.3. CLORANFENICOL (J01B)

5.2.3.A.- ANALISIS GLOBAL

Del total de 24.872 recién nacidos malformados (incluidos síndromes) con datos especificados sobre consumo de antibióticos, ninguno ha estado expuesto a cloranfenicol prenatalmente. Respecto al total de controles con datos especificados (24.455), solo un recién nacido estuvo expuesto prenatalmente a este antibiótico (concretamente durante el primer trimestre del embarazo), diferencia de exposición que no es estadísticamente significativa ($p= 0,31$) (Tabla 58).

Dada la escasez de datos de los que disponemos, no ha sido posible realizar el análisis epidemiológico sobre el potencial efecto teratogénico de este antimicrobiano. Por nuestros datos, parece que su uso durante la gestación es muy limitado.

Tabla 58

Exposición a *Cloranfenicol* durante el primer trimestre del embarazo:
Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido

	Expuestos 1er Trimestre	No Expuestos 1er Trimestre
RN Malformados	0	24.872
RN Controles	1	24.454

$p= 0,31$

5.2.4. PENICILINAS (J01C; J01H; J01L)

En el momento actual, los datos de los que disponemos del posible efecto de las penicilinas sobre el desarrollo embrionario/fetal humano son muy escasos, según se desprende de la revisión de la literatura. A pesar de ello, y probablemente debido a su amplio uso en terapéutica y la inexistencia de alarmas sobre potenciales efectos teratogénicos, las penicilinas se consideran antibióticos de elección a utilizar por la embarazada. Sin embargo, esta decisión está basada más en la falta de evidencias clínicas sobre su teratogenicidad que en estudios epidemiológicos controlados.

5.2.4.1 PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO (J01C)

5.2.4.1.A.- ANALISIS GLOBAL

Del total de 24.872 recién nacidos malformados con datos especificados sobre exposiciones maternas a antimicrobianos, 628 (2,5%) estuvieron expuestos a una penicilina de amplio espectro (J01C) durante el primer trimestre del embarazo. En la población de controles, del total de 24.455 recién nacidos sin defectos congénitos y datos especificados sobre exposición a antimicrobianos, 473 (2,0%) estuvieron expuestos a penicilinas de amplio espectro durante el primer trimestre de la gestación.

En la Tabla 59, mostramos el resultado del análisis global para malformaciones congénitas en general. Es decir, estudiamos si el tratamiento materno con penicilinas de amplio espectro (J01C) durante el *primer trimestre* conlleva un incremento del riesgo para defectos congénitos en general. Como podemos apreciar en la citada tabla, la magnitud del OR, si bien sólo muestra un pequeño incremento (OR= 1,32), el resultado es estadísticamente muy significativo ($p=0,000007$) ya que las muestras son grandes. Sin embargo, el límite de confianza superior está muy cercano a la unidad, por lo que el riesgo parece ser pequeño, aunque podría ser mayor para algún defecto concreto.

Tabla 59

Exposición a Penicilinas de amplio espectro durante el primer trimestre del embarazo: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido

	Expuestos	No expuestos
RN Malformados	628	24.872
RN Controles	473	24.455

OR= 1,32 (1,16 – 1,49) $p= 0,0000074$

5.2.4.1.B.- ANALISIS POR ENTIDADES

Para realizar el estudio caso-control de los posibles riesgos para malformaciones congénitas, vamos a ceñir el análisis a las exposiciones durante el primer trimestre del embarazo, tal y como venimos haciendo con los anteriores subgrupos de antibióticos.

5.2.4.1.B.1.- Con sus propios controles

Realizaremos el análisis caso-control para las 700 entidades de defectos congénitos. En la Tabla 60, mostramos los valores del OR, los límites de confianza al 95% y los valores de p de las entidades clínicas en las que hemos obtenido una relación significativa ($p \leq 0,05$) con la exposición materna a penicilinas de amplio espectro (J01C). Tal y como vemos en esta tabla, el tratamiento durante el primer trimestre de la gestación con "Penicilinas de amplio espectro", se asocia de manera estadísticamente significativa con 19 entidades. Siete de ellas (resaltadas en negrilla y letra cursiva) incluyen una o varias de las otras entidades de defectos congénitos de las que mostraron resultados significativos. Por tanto, las doce restantes, son entidades que están englobadas en alguna de las anteriores. Puede apreciarse que la magnitud del riesgo de los defectos de la tabla muestra una variación de entre 1,53 para deformidades de los pies hasta 5,09 veces superior para anomalías del tabique auricular en los casos expuestos a estos antibióticos que en los no expuestos durante el primer trimestre de embarazo.

Estos resultados, que sugieren una relación entre distintos defectos congénitos y este grupo de penicilinas, deben considerarse con suma prudencia. En primer lugar, porque debido al elevado número de tests realizados no se puede descartar la posibilidad de que, al menos alguna de las asociaciones, se deba al azar. En segundo lugar, porque podrían deberse a posibles factores de confusión.

5.2.4.1.B.2.- Con controles +/- 45 días

En relación a la exposición a penicilinas de amplio espectro no hemos realizado el análisis caso-control utilizando controles +/- 45 días, dado que la muestra de la que disponemos es suficientemente grande.

Tabla 60

Entidades de defectos congénitos relacionadas con la exposición de Penicilinas de amplio espectro durante el primer trimestre de la gestación

Entidades de defectos congénitos	Casos		Controles		OR (LC)	P
	+	-	+	-		
Defectos. Boca, Oreja, Cara y Cuello	199	6.489	128	64.59	1,55 (1,23-1,94)	0,0001
Defect. Pabellón auricular	113	3.346	65	3.329	1,73 (1,27-2,36)	0,0005
Hipertelorismo	13	279	4	281	3,27 (0,97-11,0)	0,046
Hipoplasia nasal	18	345	7	351	2,62 (1,02-6,72)	0,04
Epicantus	45	1.511	25	1.520	1,81 (1,08-3,03)	0,021
Defectos oculares	66	2.222	38	2.223	1,74 (1,15-2,63)	0,0072
Anoftalmía/Microftalmía	10	253	2	252	4,98 (1,02-24,4)	0,037
Def. Osteomusculares	106	3.406	59	3.396	1,79 (1,29-2,48)	0,0004
Anom. Columna vertebral	14	303	4	301	3,48 (1,07-11,3)	0,003
Clinodactilia	46	1.377	18	1.388	2,58 (1,48-4,47)	0,0005
Metatarsus primus varus	32	1.037	15	1.046	2,15 (1,13-4,10)	0,017

Tabla 60 (Cont.)

Entidades de defectos congénitos relacionadas con la exposición a Penicilinas de amplio espectro durante el primer trimestre de la gestación.

Entidades de defectos congénitos	Casos		Controles		OR (LC)	P
	+	-	+	-		
<i>Defectos Extremidades</i>	295	-1.006	192	- 10.958	1,53 (1,27-1,83)	0,0001
Luxación cong. Cadera	99	- 3.914	61	- 3.895	1,61 (1,16-2,24)	0,0039
Malposición de dedos	19	- 380	5	- 390	3,90 (1,43-10,5)	0,0059
Deformidades de los pies	100	- 3.519	65	- 3.515	1,53 (1,11-2,12)	0,037
<i>Atresia Intestinal</i>	19	- 425	6	- 424	3,15 (1,21-8,23)	0,0074
<i>Def. Cardiovasculares</i>	57	- 1.614	14	- 1.590	1,65 (1,05-2,58)	0,025
Anom. Tabique auricular	15	- 324	3	- 330	5,09 (1,48-17,4)	0,0068
<i>Hernia Abdominal</i>	16	- 312	5	- 324	3,32 (1,15-9,57)	0,015

En negrilla y cursiva están reseñadas las entidades que incluyen una o varias entidades de defectos congénitos.

5.2.4.1.C.- ANALISIS MULTIVARIADO

En la Tabla 59, pudimos observar que existía un pequeño pero significativo riesgo para defectos congénitos tras la exposición a penicilinas de amplio espectro. No obstante, al controlar los distintos factores de confusión, la magnitud del riesgo se convierte prácticamente en la unidad (Tabla 61) y pierde la significación estadística ($p= 0,21$). Esto nos indica que el valor obtenido en el análisis global podría estar confundido por alguno de los factores controlados.

Tabla 61

Exposición a *Penicilinas de amplio espectro* durante el primer trimestre de la gestación: riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos

Subgrupo terapéutico	OR ajustado <i>OR global</i>	LC (95%) <i>LC (95%)</i>	P <i>P</i>
Penicilinas de amplio espectro	1,10 <i>1,32</i>	0,95 - 1,27 <i>1,16 – 1,49</i>	0,21 <i>0,000007</i>

En la Tabla 60 mostrábamos los valores del OR de las entidades clínicas en las que obteníamos una relación significativa ($p<0.05$) con la exposición materna a penicilinas de amplio espectro (J01C). Tal y como veíamos en dicha Tabla, el tratamiento con este subgrupo antimicrobiano durante el primer trimestre de la gestación se asociaba con 12 entidades malformativas y 7 grupos que los incluían. A continuación realizamos el análisis controlando los factores de confusión para obtener el valor del OR ajustado, y no influido por esos factores, cuyos resultados se presentan en la Tabla 62.

En el análisis global, el valor del OR obtenido para la entidad "Defectos de boca, oreja, cara y cuello" era de 1,55 con límites de confianza entre 1,23 y 1,94, y una alta significación estadística ($p=0,0001$) (Tabla 60). Una vez realizado el análisis

de regresión logística controlando el efecto de los distintos factores de confusión, hemos obtenido un valor de OR=1,06 con límites de confianza entre 0,78 y 1,45, que no es estadísticamente significativo ($p=0,71$) (Tabla 62).

En los resultados del análisis global para la malformación "Defectos del pabellón auricular", obtuvimos (Tabla 60) un valor de OR=1,73 (LC entre 1,27 y 2,36; $p=0,0005$), siendo los resultados de la regresión logística (Tabla 62): OR=1,36 (0,88 - 2,12), perdiendo la significación estadística.

En el defecto congénito "Deformidades de los pies", los resultados del análisis global fueron: OR=1,53 (1,11 - 2,12) con una significación de solo un 4% (Tabla 60). Sin embargo, el análisis múltiple (Tabla 62) muestra un valor de OR cercano a la unidad no significativo (OR=0,99; LC entre 0,63 y 1,54; $p=0,95$).

Para la entidad malformativa "Atresia intestinal", los resultados que obtuvimos en el análisis global nos hablan de un OR de una magnitud superior a 3 y estadísticamente significativos (OR= 3,15; LC entre 1,21-8,23; $p=0,0074$). Sin embargo, al realizar el análisis multivariado, el valor del riesgo disminuye a un poco más de la unidad y sin significación estadística (OR=1,65; LC entre 0,51-5,37; $p=0,40$), según mostramos en la Tabla 62.

Por otra parte, en las entidades malformativas "Hernias abdominales" y "Anoftalmía/Microftalmía", los resultados del análisis global mostraron unos valores de riesgo por encima de la unidad y estadísticamente significativos (OR=3,32; LC entre 1,15 y 9,57; $p=0,015$) y (OR=4,98 con LC entre 1,02 y 24,4; $p=0,037$), respectivamente. Los resultados del análisis multivariado han sido: (OR=2,54 con unos LC entre 0,75 y 8,66; $p=0,13$) y (OR=3,35, LC entre 0,33 y 34,12; $p=0,30$) respectivamente. Es decir, ha disminuído el valor de los dos OR, y en ningún caso se alcanza significación estadística. Sin embargo, dado que los límites de confianza son amplios, no podemos descartar que pudiera existir un riesgo. Por ello, deben ser estudiados con muestras mayores.

En el análisis global realizado previamente, el valor del OR obtenido para la

entidad "Luxación congénita de cadera" era de 1,61, con límites de confianza entre 1,16 y 2,24 y por tanto, estadísticamente significativo ($p= 0,0039$) (Tabla 60). Los resultados del análisis multivariado, nos muestra un valor del OR semejante ($OR= 1,74$), manteniendo la significación estadística (LC 95%: 1,19-2,54; $p= 0,0042$) (Tabla 62). No obstante, dada la cantidad de análisis realizados y el bajo valor del OR, no podemos descartar que la asociación encontrada se deba al azar o a otros factores no controlados.

Tabla 62

Resultados del riesgo ajustado tras controlar los factores de confusión mediante un análisis de regresión logística para la exposición prenatal a *Penicilinas de amplio espectro* durante el primer trimestre

Entidades de defectos congénitos	OR	LCI – LCS (95%)	P
Df. Boca,Oreja,Cara,Cuell	1,06	0,78 - 1,45	0,71
Defect. Pabellón auricular	1,36	0,88 - 2,12	0,17
Anoftalmía/Microftalmía	3,35	0,33 - 34, 12	0,30
Defectos de Extremidad	0,78	0,67 – 0,89	0,73
Luxación cong. Cadera	1,74	1,19 – 2,54	0,0042
Deformidades de los pies	0,99	0,63 – 1,54	0,95
Atresia Intestinal	1,65	0,51 – 5,37	0,40
Hernia Abdominal	2,54	0,75 – 8,66	0,13

5.2.4.2 PENICILINAS DE MEDIO Y REDUCIDO ESPECTRO (J01H)

5.2.4.2.A.- ANALISIS GLOBAL

Del total de 24.872 recién nacidos malformados y 24.455 recién nacidos seleccionados como controles con datos especificados sobre exposiciones a antibióticos durante la gestación, 65 malformados (0,26% sobre el total con datos especificados) estuvieron expuestos a una penicilina de medio y reducido espectro durante el primer trimestre de la gestación, y 57 (0,23%) entre los controles. Tal y como podemos observar en la Tabla 63, la utilización de las penicilinas incluidas en este subgrupo terapéutico por la mujer embarazada durante el primer trimestre de la gestación, no parece conllevar un incremento significativo del riesgo para malformaciones congénitas en general (OR= 1,1 con límites de confianza entre 0,7 y 1,7).

Tabla 63

Exposición a *Penicilinas de medio y reducido espectro* durante el primer trimestre del embarazo: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido

	Expuestos 1er Trimestre	No expuestos 1er Trimestre
RN Malformados	65	24.872
RN Controles	57	24.455

OR= 1,1 (0,7 - 1,7) p= 0,5

5.2.4.2.B.- ANALISIS POR ENTIDADES

5.2.4.2.B.1.- Con sus propios controles

El análisis del potencial riesgo que podría suponer la exposición a penicilinas de medio y reducido espectro durante el primer trimestre del embarazo para alguno de los tipos de defectos o grupo de defectos congénitos estudiados, pudo realizarse en 90 entidades por haber al menos un caso o un control expuesto. En ninguna de ellas se observó un relación estadísticamente significativa.

5.2.4.2.B.2.- Con controles ± 45 días

Realizamos de nuevo el análisis, pero utilizando como controles los recién nacidos en el mismo hospital en el intervalo de ± 45 días con respecto a la fecha de nacimiento de cada caso. En la Tabla 63 observamos que para exposiciones durante el primer trimestre de la gestación se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en dos entidades de defectos congénitos, concretamente “Labio leporino central” e “Hipoplasia nasal y raíz nasal plana y ancha”. Con respecto a la entidad "Labio leporino Central" no hemos podido calcular el valor del OR dado que no contabamos con ningún control afectado.

Tabla 64: Entidades de defectos congénitos relacionadas con la exposición materna a Penicilinas de medio y reducido espectro durante el primer trimestre de la gestación (Utilización de controles +/- 45 días).

Entidades de defectos congénitos	Casos		Controles		OR (LC al 95%)	P
	+	-	+	-		
Labio Leporino Central	2	33	0	456	- (7,43-624,64)	0,005
Hipoplasia nasal y raíz nasal plana y ancha	5	361	12	4.422	5,1 (1,7 – 15,17)	0,007

5.2.4.2.C.- ANALISIS MULTIVARIADO

En el análisis global, el valor del OR obtenido para el subgrupo de penicilinas de medio y reducido espectro era de 1,10, con límites de confianza entre 0,72 y 1,76. Los resultados del análisis multivariado nos muestran unos resultados similares (Tabla 65).

Tabla 65

Exposición a *Penicilinas de medio y reducido espectro* durante el primer trimestre de la gestación: riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos

Subgrupo terapéutico	OR ajustado <i>OR global</i>	LC (95%) <i>LC (95%)</i>	P <i>P</i>
Penicilinas de medio y reducido espectro	1.19 <i>1,10</i>	0,72 - 1,95 <i>0,72 - 1,76</i>	0,50 <i>0,50</i>

En la Tabla 64 mostrábamos los valores del OR de las 2 entidades clínicas en las que obteníamos una relación significativa con la exposición materna a penicilinas de medio y reducido espectro. En nuestros datos sólo disponemos de un número suficiente de casos para la realización del estudio multivariado con la entidad "Hipoplasia nasal y raiz ancha".

Tras la realización del análisis con diferentes modelos de regresión logística se obtiene un valor del OR superior a la unidad (OR= 2,54) pero no estadísticamente significativo (LC: 0,89-18,8; p= 0,37) (Tabla 66), aunque los límites de confianza no permiten descartar que pudiera existir cualquier tipo de efecto tanto protector como de incremento de riesgo.

Debido a que no hay evidencias previas de que estos antibióticos puedan producir estos dos tipos de anomalías: Labio leporino central e Hipoplasia nasal y raiz nasal plana y ancha, no se puede descartar que los resultados pudieran ser

debidos al azar, dada la gran cantidad de análisis realizados. No obstante, se debería mantener como hipótesis a comprobar con muestras mayores.

Tabla 66

Resultados del riesgo ajustado tras controlar los factores de confusión mediante un análisis de regresión logística para la exposición prenatal a Penicilinas de medio y reducido espectro durante el primer trimestre de gestación.

DEFECTOS CONGENITOS	OR	LCI - LCS (95%)	P
Hipoplasia nasal y raiz nasal ancha	2,54	0,89 - 18,80	0,37

5.2.4.3 PENICILINAS DE ESPECTRO REDUCIDO HACIA GRAM - (J01L)

5.2.4.3.A.- ANALISIS GLOBAL

Respecto a las penicilinas de espectro reducido hacia gram-negativos (J01L), disponemos de una muestra de recién nacidos expuestos durante el primer trimestre muy pequeña. Concretamente, 9 de los 24.872 recién nacidos malformados y un sólo recién nacido de los 24.455 que forman la población control, estuvieron expuestos a este subgrupo de antibióticos durante el primer trimestre de la gestación.

Como podemos observar en la Tabla 67, las madres tratadas con este subgrupo de antibióticos tienen 8,8 veces más riesgo para tener un niño malformado que aquellas madres no tratadas, siendo este resultado estadísticamente

significativo, aunque solo al 2%.

No obstante, hemos de tener presente no solo la gran cantidad de análisis realizados, sino que no se controlaron factores de confusión ya que los tamaños muestrales no lo permitieron.

Tabla 67

Exposición a *Penicilinas de reducido espectro hacia gram-negativos* durante el primer trimestre del embarazo: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido

	Expuestos 1er Trimestre	No expuestos 1er Trimestre
RN Malformados	9	24.872
RN Controles	1	24.455

OR= 8,84 (1,26 – 62,54) p= 0,02

No ha sido posible realizar más análisis para este subgrupo de penicilinas de espectro reducido hacia gram-negativos, dado que solo disponemos de datos de un control expuesto.

5.2.5. CEFALOSPORINAS (J01D)

5.2.5.A.- ANALISIS GLOBAL

Del total de historias con datos especificados (24.872 recién nacidos malformados y 24.455 recién nacidos controles, 31 y 23 respectivamente estuvieron expuestos a una cefalosporina durante el primer trimestre de la gestación. Tal y como podemos observar en la Tabla 68, el tratamiento materno durante el primer trimestre de la gestación con antibióticos del grupo de las cefalosporinas, no parece que pudiera conllevar un incremento sensible del riesgo global para malformaciones congénitas (OR=1,32 con límites de confianza entre 0,7 y 2,5).

Tabla 68

Exposición materna a *Cefalosporinas* durante el primer trimestre del embarazo: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido

	Expuestos 1er Trimestre	No expuestos 1er Trimestre
RN Malformados	31	24.872
RN Controles	23	24.455

OR= 1,32 (0,72 - 2,47) p= 0,3

5.2.5.B.- ANALISIS POR ENTIDADES

5.2.5.B.1.- Con sus propios controles

Para tratar de identificar si la exposición a cefalosporinas conlleva un riesgo para algún defecto congénito o grupo de defectos congénitos determinado (sobre todo de los que han sido previamente relacionados con estos antibióticos como defectos cardiovasculares y fisuras del paladar), se realizó el análisis caso-control por entidades de defectos congénitos. Al utilizar como población control los controles propios a los casos no se obtuvieron valores de riesgo significativos para ninguna de ellas.

5.2.5.B.2.- Con controles ± 45 días

Con objeto de confirmar que los resultados obtenidos fueran debidos al poco poder de la muestra, seleccionamos los controles nacidos en el mismo hospital en el intervalo de ± 45 días con respecto a la fecha de nacimiento de cada caso. Como podemos observar en la Tabla 69, la exposición durante el primer trimestre de la gestación a cefalosporinas se asocia, de manera estadísticamente significativa, con 4 entidades de defectos congénitos: "Anomalías de la columna vertebral", "Encefalocele", "Microrretrognatia" y "Defectos cardiovasculares". Puede apreciarse que la magnitud del riesgo de aparición de los defectos de la tabla muestra una variación de entre 3,47 hasta 16,71 veces superior en los casos expuestos a estos antibióticos que en los no expuestos durante el primer trimestre de embarazo. Sin embargo, no obtuvimos relación con fisuras orales, pero la exposición a cefalosporinas se asoció con defectos cardiovasculares como ya se había observado previamente (Rosa, 1985). Estos resultados, aún cuando sugieren una relación entre distintos defectos congénitos y este grupo de antibióticos, deben ser considerados como resultados preliminares que no permiten extrapolar ninguna relación causal, ya que no se controlaron posibles factores de confusión.

Tabla 69

Exposición a *Cefalosporinas* durante el primer trimestre de la gestación.
Utilización de controles +/- 45 días

Entidades de defectos congénitos	Casos		Controles		OR (LC)	P
	+	-	+	-		
Anomalías columna vertebral	4	314	3	3.936	16,71 (4,60-60,6)	0,0009
Encefalocele	2	99	2	1.619	16,35 (2,1-124,8)	0,010
Micro-retrognatia	4	8.021	1	8.322	4,15 (1,01-14,0)	0,037
Defectos cardiovasculares	6	1.677	12	11.658	3,47 (0,90-7,69)	0,047

5.2.5.C.- ANALISIS MULTIVARIADO

En el análisis global, el valor del OR obtenido para el subgrupo de cefalosporinas era de 1,32, con límites de confianza entre 0,72 y 2,47. Los resultados del análisis multivariado nos muestran que el OR es prácticamente la unidad y sin significación estadística (Tabla 70).

Tabla 70

Exposición a *Cefalosporinas* durante el primer trimestre de la gestación:
riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos

Subgrupo terapéutico	OR ajustado <i>OR global</i>	LC (95%) <i>LC (95%)</i>	P <i>P</i>
Cefalosporinas	1,08 1,32	0,59 - 1,98 0,72 - 2,47	0,81 0,30

En el análisis global por entidades malformativas, observamos que el tratamiento materno con cefalosporinas durante el primer trimestre de la gestación se relacionaba, de manera estadísticamente significativa, con la aparición de cuatro entidades malformativas: “Anomalías de la columna vertebral”, “Encefalocele”, “Microrretrognatia” y “Defectos cardiovasculares” (Tabla 69). De las cuatro entidades malformativas comentadas, en nuestros datos disponemos de un número de casos expuestos igual o superior a cinco exclusivamente en la entidad “Defectos cardiovasculares”, por lo que analizaremos mediante regresión logística solamente la relación con este defecto congénito.

En el análisis global, el valor del OR obtenido para esta entidad era de 3,47, con límites de confianza entre 0,90 y 7,69 y un valor de significación del 4% (Tabla 69). La realización del análisis con diferentes modelos de regresión logística controlando los factores seleccionados, nos muestra un valor del OR similar (OR= 3,46), pero sin llegar a ser estadísticamente significativo (LC: 0,39-30,86; $p= 0,26$) (Tabla 71). Por tanto, no podemos concluir que exista un potencial riesgo teratogénico. No obstante, este grupo debería ser estudiado con mayores tamaños muestrales.

Tabla 71

Resultados del riesgo ajustado tras controlar los factores de confusión mediante un análisis de regresión logística para la exposición prenatal a Cefalosporinas durante el primer trimestre de gestación.

DEFECTOS CONGENITOS	OR	LCI - LCS (95%)	P
Defectos cardiovasculares	3,46	0,39 - 30,86	0,26

Para poder identificar si la magnitud del riesgo para defectos cardiovasculares era debida al azar o si la ausencia de significación estadística era consecuencia del tamaño muestral, realizamos un estudio sobre la posible relación entre la aparición de defectos cardiovasculares en concreto y el tratamiento materno con dos de los grupos de antibióticos más utilizados durante la gestación, las penicilinas (las cuales presentan gran similitud estructural con las cefalosporinas) y los macrólidos.

En contraste con el riesgo observado para la aparición de defectos cardiovasculares tras la exposición materna a cefalosporinas, tanto las penicilinas (OR= 1,4; LC= 0,96 - 2,64), como los macrólidos (OR= 0,71; LC= 0,19 - 2,64), mostraron OR cercanos a la unidad y sin significación estadística. Es más, los límites de confianza observados en la exposición a cefalosporinas sugieren que el efecto podría ser de una magnitud mayor. Tanto este resultado como el de los otros defectos incluidos en la Tabla 70, deben mantenerse como hipótesis a confirmar con muestras mayores, ya que no nos permiten concluir que estos antibióticos son seguros durante la gestación.

5.2.6. MACROLIDOS Y LINCOSAMIDAS (J01F)

5.2.6.A.- ANALISIS GLOBAL

Durante el periodo analizado, del total de 24.872 recién nacidos con defectos congénitos con datos de antibióticos especificados, 112 (0,45%) estuvieron expuestos a macrólidos o lincosamidas durante el primer trimestre de la gestación. Respecto al total de controles con los datos especificados (24.455), 100 (0,40%) recién nacidos sanos estuvieron expuestos a este grupo antibiótico durante el embarazo. En la Tabla 72 se muestra que al realizar el análisis global caso control, la magnitud del riesgo es cercana a la unidad (OR= 1,1), no siendo este resultado estadísticamente significativo ($p= 0,5$). Es decir, el tratamiento materno con este tipo de antibióticos durante el primer trimestre de la gestación, no parece conllevar un incremento importante del riesgo global para defectos congénitos en general.

Tabla 72

Exposición a *Macrólidos* y *Lincosamidas* durante el primer trimestre del embarazo: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido

	Expuestos 1 ^{er} Trimestre	No expuestos 1 ^{er} Trimestre
RN Malformados	112	24.872
RN Controles	100	24.455

OR= 1,1 (0,82 - 1,49) p= 0,5

5.2.6.B.- ANALISIS POR ENTIDADES

5.2.6.B.1.- Con sus propios controles

Al realizar el análisis caso-control por entidades de defectos congénitos, no se obtuvieron valores de riesgo significativos para ninguna de ellas, aún cuando el número esperado por azar era de casi 4.

5.2.6.B.1.- Con controles ± 45 días

Hemos realizado el análisis con los controles nacidos en el mismo hospital en el intervalo de ± 45 días con respecto a la fecha de nacimiento de cada caso para aquellas entidades que, aún cuando no habían alcanzado el nivel de significación estadística, presentaban valores de riesgo elevados. Como podemos observar en la Tabla 73, la exposición durante el primer trimestre de la gestación a macrólidos y

lincosamidas se asoció, de manera estadísticamente significativa, con 4 entidades de defectos congénitos. Concretamente: "Encefalocele", "Microcefalia", "Microtia/Anotia" e "Hidronefrosis congénita". Puede apreciarse que el riesgo de aparición de los defectos de la tabla muestra una variación de entre 3,17 y 7,29 veces superior en los casos expuestos a estos antibióticos que en los no expuestos durante el primer trimestre de embarazo. Estos resultados, que sugieren una relación entre distintos defectos congénitos y este grupo de antibióticos, son los que serán estudiados controlando los posibles factores de confusión, como enfermedad materna, presencia o no de fiebre, etc.

Tabla 73

Exposición a *Macrólidos* y *Lincosamidas* durante el primer trimestre de la gestación. Utilización de controles +/- 45 días

Entidades de defectos congénitos	Casos		Controles		OR (LC)	P
	+	-	+	-		
- Encefalocele occipital	2	52	4	827	7,95 (0,97-64)	0,04
- Microcefalia	5	266	20	3.376	3,17 (1,04-9,65)	0,03
- Microtia-Anotia	4	225	7	2.874	7,29 (2,08-25,5)	0,0063
- Hidronefrosis congénita	4	303	10	3.629	4,79 (1,33-17,1)	0,01

5.2.6.C.- ANALISIS MULTIVARIADO

En el análisis global, el valor del OR obtenido para el subgrupo de macrólidos y

lincosamidas era de 1,10, con límites de confianza entre 0,82 y 1,49. Los resultados del análisis multivariado nos muestran un valor del OR inferior a la unidad (OR= 0,85) y sin significación estadística (Tabla 74).

Tabla 74

Exposición a Macrólidos y Lincosamidas durante el primer trimestre de la gestación: riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos

Subgrupo terapéutico	OR ajustado <i>OR global</i>	LC (95%) <i>LC (95%)</i>	P <i>P</i>
Macrólidos y Lincosamidas	0,85 <i>1,10</i>	0,61 - 1,18 <i>0,82 - 1,49</i>	0,33 <i>0,50</i>

En el análisis global por entidades malformativas y como pudimos observar en la Tabla 73, la exposición materna durante el primer trimestre de la gestación a macrólidos y lincosamidas se relacionaba de forma estadísticamente significativa, con la aparición de cuatro entidades malformativas: "Encefalocele occipital", "Microcefalia", "Microtia-Anotia" e "Hidronefrosis congénita".

Disponemos de un número de casos expuestos a macrólidos y lincosamidas igual o superior a cinco, exclusivamente en la entidad "Microcefalia", por lo que analizaremos mediante regresión logística solamente la relación con esta entidad.

En el análisis global, el valor del OR obtenido para esta entidad fue de 3,17, con límites de confianza entre 1,04 y 9,65 y un valor de significación del 3% (Tabla 73). La realización del análisis con diferentes modelos de regresión logística controlando los factores seleccionados, nos muestra un valor del OR inferior (OR= 2,06), sin llegar a ser estadísticamente significativo (LC 95%: 0,52-13,36; p= 0,24) (Tabla 75). Nuevamente, los límites de confianza no permiten concluir si estos fármacos puedan

incrementar el riesgo para microcefalia, ya que podrían no tener relación o incluso ser protectores para ese defecto. Este resultado junto con los de la Tabla 73, deben ser mantenidos como hipótesis para análisis posteriores.

Tabla 75

Resultados del riesgo ajustado tras controlar los factores de confusión mediante un análisis de regresión logística para la exposición prenatal a *Macrólidos y Lincosamidas* durante el primer trimestre de la gestación.

DEFECTOS CONGENITOS	OR	LCI - LCS (95%)	P
Microcefalia	2,06	0,52 - 13,36	0,24

5.2.7. AMINOGLUCOSIDOS (J01K)

5.2.7.A.- ANALISIS GLOBAL

Entre el total de 24.872 recién nacidos con defectos congénitos (incluidos síndromes) estudiados, 15 (0.06%) estuvieron expuestos a un antibiótico aminoglucósido durante el primer trimestre de la gestación. Del total de 24.455 recién nacidos sanos controles con datos especificados, fueron 11 (0,04%) los que estuvieron igualmente expuestos durante el primer trimestre del embarazo.

En la Tabla 76, mostramos el análisis global, en el que podemos observar que la magnitud del riesgo para defectos congénitos en general derivado de la exposición materna a este tipo de antibióticos es cercana a la unidad (OR= 1,34), no alcanzando significación estadística ($p=0,6$).

Tabla 76

Exposición a *Aminoglucósidos* durante el primer trimestre del embarazo:
Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido

	Expuestos 1 ^{er} Trimestre	No expuestos 1 ^{er} Trimestre
RN Malformados	15	24.872
RN Controles	11	24.455

OR= 1,34 (0,47 - 3,85) p= 0,6

5.2.7.B.- ANALISIS POR ENTIDADES

5.2.7.B.1.- Con sus propios controles

Cuando realizamos el análisis por entidades malformativas, ninguna entidad se relacionó de manera significativa con la exposición a este tipo de antibiótico. No obstante, hay que tener en cuenta el pequeño número de expuestos.

5.2.7.B.2.- Con controles \pm 45 días

Realizamos el análisis para aquellas entidades de defectos en las que habíamos obtenido valores de OR altos, utilizando los controles nacidos en un período de tiempo de \pm 45 días al nacimiento de los casos. Los resultados fueron significativos (Tabla 77) para la entidad "Defectos gastrointestinales" pero al 2%.

Tabla 77

Exposición a *Aminoglucósidos* durante el primer trimestre de la gestación.
Utilización de controles +/- 45 días

Entidades de defectos congénitos	Casos		Controles		OR (LC)	P
	+	-	+	-		
- Defec. Gastrointestinales	3	297	4	9.353	7,57 (1,51-37,9)	0,019

5.2.7.C.- ANALISIS MULTIVARIADO

En el análisis global, el valor del OR obtenido para el subgrupo de aminoglucósidos era de 1,34, con límites de confianza entre 0,47 y 3,85. Los resultados del análisis multivariado muestran resultados similares (Tabla 78).

Tabla 78

Exposición a *Aminoglucósidos* durante el primer trimestre de la gestación:
riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos

Subgrupo terapéutico	OR ajustado <i>OR global</i>	LC (95%) <i>LC (95%)</i>	P <i>P</i>
Aminoglucósidos	1,40 1,34	0,50 - 3,89 0,47 - 3,85	0,52 0,60

En el análisis global por entidades malformativas con controles +/- 45 días y como pudimos observar en la Tabla 77, la exposición a aminoglucósidos se relacionaba de forma estadísticamente significativa, con la aparición de la entidad malformativa: "Defectos gastrointestinales".

Al disponer de un número de casos expuestos a aminoglucósidos menor de cinco, no ha sido posible analizar mediante regresión logística la relación con esta entidad. Pero debe ser tomada en cuenta para posteriores análisis con un mayor número de niños expuestos.

5.2.8. RIFAMPICINAS (J01M)

5.2.8.A.- ANALISIS GLOBAL

Del total de 24.872 recién nacidos con defectos congénitos con datos de antibióticos especificados, 2 casos estuvieron expuestos a rifampicinas y 2 recién nacidos controles (Tabla 79). El riesgo es prácticamente igual a la unidad. De los dos niños malformados que estuvieron prenatalmente expuestos a rifampicinas, ninguno presentaba defectos esqueléticos. Los defectos de éstos dos casos se correspondían con los incluidos en la entidad malformativa de cabeza, cara, cuello y oreja.

Dada la escasez de datos de los que disponemos por el bajo consumo de este grupo terapéutico, los resultados no son concluyentes y no es posible realizar un estudio epidemiológico por tipo de defectos congénitos.

Tabla 79

Exposición a *Rifampicinas* durante el primer trimestre del embarazo: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido

	Expuestos 1^{er} Trimestre	No expuestos 1^{er} Trimestre
RN Malformados	2	24.872
RN Controles	2	24.455

OR= 0,98 (0,10 - 9,74) p= 0,98

5.2.9. OTROS ANTIBIOTICOS SALVO SULFAMIDAS (J01N)

5.2.9.A.- ANALISIS GLOBAL

Entre el total de 24.872 recién nacidos con defectos congénitos (incluidos síndromes) estudiados, 64 estuvieron expuestos a un antibiótico del grupo “otros antibióticos salvo sulfamidas” durante el primer trimestre de la gestación. Del total de 24.455 recién nacidos sanos controles con datos especificados, fueron 57 los que estuvieron igualmente expuestos durante el primer trimestre del embarazo.

En la Tabla 80, mostramos el análisis global, en el que podemos observar que la magnitud del riesgo para defectos congénitos en general derivado de la exposición materna a este tipo de antibióticos es cercana a la unidad (OR= 1,10), no alcanzando significación estadística (p=0,58).

Tabla 80

Exposición a *Otros antibióticos excepto sulfamidas* durante el primer trimestre del embarazo: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido

	Expuestos 1 ^{er} Trimestre	No expuestos 1 ^{er} Trimestre
RN Malformados	64	24.872
RN Controles	57	24.455

OR= 1,10 (0,72 - 1,69) p= 0,58

5.2.9.B.- ANALISIS POR ENTIDADES

5.2.9.B.1.- Con sus propios controles

Para tratar de identificar si la exposición a otros antibióticos excepto sulfamidas conlleva un riesgo para algún defecto congénito o grupo de defectos congénitos determinado, se realizó el análisis caso-control por entidades de defectos congénitos. Al utilizar como población control los controles propios a los casos se obtuvieron valores de riesgo significativos para la entidad "Defectos de la boca, oreja, cara y cuello" (Tabla 81).

Tabla 81

Entidades malformativas relacionadas con la exposición a Otros antibióticos excepto sulfamidas durante el primer trimestre de la gestación.

Entidades de defec. congénitos	Exposición		OR	LC	P
	+	-			
Defec de boca, oreja, cara cuello	Casos	24 4.690	3,95	1,64-9,51	0,0014
	Controles	6 4.634			

5.2.9.B.2.- Con controles \pm 45 días

Realizamos ahora el análisis, utilizando los controles nacidos en un período de tiempo de \pm 45 días al nacimiento de los casos. Los resultados fueron significativos para las entidades "Defectos de la boca, oreja, cara y cuello", "Defectos oculares", "Anomalías de las costillas" y "Reducción de miembros" (Tabla 82).

Tabla 82

Exposición a *Otros antibióticos excepto sulfamidas* durante el primer trimestre de la gestación. Utilización de controles +/- 45 días

Entidades de defectos congénitos	Casos		Controles		OR (LC)	P
	+	-	+	-		
Defectos de la boca, oreja, cara y cuello	24	4690	49	19023	1,99 (1,18-3,32)	0,005
Defectos oculares	4	537	9	5314	4,40 (1,14-15,8)	0,007
Anomalías de las costillas	3	153	4	1494	7,32 (1,68-40,6)	0,002
Reducción de miembros	5	736	10	6728	4,57 (1,67-15,6)	0,0024

5.2.9.C.- ANALISIS MULTIVARIADO

En el análisis global, el valor del OR obtenido para el subgrupo de otros antibióticos excepto sulfamidas era de 1,22, con límites de confianza entre 0,99 y 1,50. Los resultados del análisis multivariado muestran resultados similares (OR=1,15; LC= 0,86 – 1,53; P= 0,35), pero sin alcanzar la significación estadística (Tabla 83).

Tabla 83

Exposición a Otros antibióticos excepto sulfamidas durante el primer trimestre de la gestación: riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos

Subgrupo terapéutico	OR ajustado <i>OR global</i>	LC (95%) <i>LC (95%)</i>	P <i>P</i>
Otros antibióticos excepto sulfamidas	1,15 1,22	0,86 – 1,53 0,99 - 1,50	0,35 0,05

En el análisis global por entidades malformativas con controles +/- 45 días y como pudimos observar en la Tabla 82, la exposición a otros antibióticos excepto sulfamidas se relacionaba de forma estadísticamente significativa, con la aparición de varias entidades malformativas: "Defectos de boca, orejas, cara y cuello", "Defectos oculares", "Anomalías de las costillas" y "Reducción de extremidades".

Disponemos de un número de casos expuestos igual o superior a cinco, exclusivamente en las entidades "Defectos de la boca, oreja, cara y cuello" y "Reducción de miembros", por lo que analizaremos mediante regresión logística solamente la relación con estas entidades. En el análisis global, los valores del OR obtenidos para estas entidades fue de 1,99 y 4,57, respectivamente (tabla 82). La realización del análisis con diferentes modelos de regresión logística controlando los factores seleccionados, nos muestra unos valores del OR inferiores (OR= 1,10 y 2,48, respectivamente), sin llegar a ser estadísticamente significativos (Tabla 84). Nuevamente, los límites de confianza no permiten descartar que estos fármacos puedan incrementar o disminuir el riesgo para este tipo de defectos. Estos resultados junto con los de la Tabla 82, deben ser mantenidos como hipótesis para análisis posteriores.

Tabla 84

Resultados del riesgo ajustado tras controlar los factores de confusión mediante un análisis de regresión logística para la exposición prenatal a Otros antibióticos excepto sulfamidas durante el primer trimestre de la gestación.

DEFECTOS CONGENITOS	OR	LCI - LCS (95%)	P
Defectos de boca, oreja, cara y cuello	1,10	0,31 - 8,35	0,19
Reducción de miembros	2,48	0,76 – 12,98	0,21

5.2.10. QUINOLONAS (J03B2A y G04A1A)

5.2.10.A.- ANALISIS GLOBAL

Sobre el total de 24.872 recién nacidos con defectos congénitos, 25 (0,10%) estuvieron expuestos a una quinolona durante el primer trimestre de la gestación. Asimismo, de los 24.455 recién nacidos sanos controles, 20 (0,08%) estuvieron prenatalmente expuestos a quinolonas. Por tanto, la magnitud del riesgo global (Tabla 85) para defectos congénitos es ligeramente superior a la unidad (OR=1,23), aunque no es estadísticamente significativa ($p=0,55$).

Tabla 85

Exposición a *Quinolonas* durante el primer trimestre del embarazo: Riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido

	Expuestos 1 ^{er} Trimestre	No expuestos 1 ^{er} Trimestre
RN Malformados	25	24.875
RN Controles	20	24.455

OR= 1,23 (0,58 - 2,60) p= 0,55

5.2.10.B.- ANALISIS POR ENTIDADES

5.2.10.B.1.- Con sus propios controles

Cuando analizamos el riesgo de la exposición durante el primer trimestre de la gestación para cada una de las diferentes entidades malformativas de las que existían datos suficientes para su estudio, obtuvimos (Tabla 86) que sólo para la entidad “Defectos genitourinarios”, los resultados eran ligeramente significativos ($p=0,04$). De hecho, y aún cuando la entidad es muy heterogénea, y posiblemente también la exposición, el valor del riesgo es casi ocho veces superior en las mujeres que estuvieron expuestas a una quinolona que en las que no estuvieron expuestas.

Tabla 86

Entidades malformativas relacionadas con la exposición a *Quinolonas* durante el primer trimestre de la gestación.

Entidades de defectos congénitos	Exposición		OR	LC	P	
	+	-				
Defectos genitourinarios	Casos	8	4.138	7,87	1,01-61,0	0,04
	Controles	1	4.071			

5.2.10.B.2.- Con controles \pm 45 días

En el análisis utilizando estos controles, para aquellas entidades con valores de riesgo altos, obtuvimos una relación estadísticamente significativa con las 4 entidades malformativas siguientes: "Anomalías de las costillas/esternón", "Hipoplasia Pulmonar", "Defectos Renales" (esta entidad a expensas fundamentalmente de recién nacidos con displasia renal, hipoplasia renal y anomalías del ureter) y "Genitales ambiguos" (Tabla 87).

Tabla 87

Exposición a *Quinolonas* durante el primer trimestre de la gestación.
Utilización de controles \pm 45 días.

Entidades de defectos congénitos	Casos		Controles		OR (LC)	P
	+	-	+	-		
Anomalías de Costillas/esternón	3	410	5	4.304	6,29 (1,3- 31,1)	0,02
Hipoplasia pulmonar	2	257	2	3.343	13,0 (1,5-110,7)	0,03
Defectos Renales	5	1.032	7	9.381	6,49 (2,1-20,5)	0,004
Displasia Renal	2	107	1	1.411	26,4 (2,8-244,9)	0,01
Hipoplasia Renal	2	49	2	763	15,6 (1,9-124,7)	0,02
Anomalías del Ureter	2	271	3	3.307	8,1 (0,9-71,7)	0,05
Genitales ambiguos	2	112	1	1.588	28,4 (3,2-251,6)	0,01

5.2.10.C.- ANALISIS MULTIVARIADO

En el análisis global, el valor del OR obtenido para el subgrupo de quinolonas era de 1,23, con límites de confianza entre 0,58 y 2,60. Los resultados del análisis multivariado nos muestran un valor del OR similar, ligeramente superior a la unidad (OR= 1,56) y también sin significación estadística (Tabla 88).

Tabla 88

Exposición a *Quinolonas* durante el primer trimestre de la gestación: riesgo global y riesgo ajustado para la aparición de defectos congénitos

Subgrupo terapéutico	OR ajustado <i>OR global</i>	LC (95%) <i>LC (95%)</i>	P <i>P</i>
Quinolonas	1,56 <i>1,23</i>	0,78 - 3,12 <i>0,58 - 2,60</i>	0,20 <i>0,55</i>

Los resultados obtenidos en el análisis global, relacionaban la utilización materna de quinolonas durante el primer trimestre con la aparición en el recién nacido de la entidad malformativa: "Defectos génitourinarios" (Tabla 86). De hecho, y aun cuando la entidad era muy heterogénea, el valor del riesgo era casi ocho veces superior en las mujeres que estuvieron expuestas a una quinolona que en las que no lo estuvieron y estadísticamente significativo (OR=7,87 con LC entre 1,01 y 61,0; $p=0,04$). El análisis multivariado controlando los posibles factores de confusión, muestra un valor del OR que aunque es ligeramente inferior (OR=6,51) se mantiene muy por encima de la unidad, aún cuando pierde la significación estadística (0,80-52,90; $p=0,17$) (Tabla 89) y con unos límites tan amplios que no permiten obtener conclusiones, debido a que el tamaño muestral es insuficiente.

En el análisis global por entidades malformativas con controles +/- 45 días (Tabla 87), la exposición materna durante el primer trimestre de la gestación a quinolonas se relacionaba de forma estadísticamente significativa, aparte de con "Defectos renales" y con "Genitales ambiguos", con la aparición de las entidades malformativas: "Anomalías de costillas/esternón" e "Hipoplasia pulmonar". En el análisis de regresión logística, los OR se acercan a la unidad y desaparece la significación estadística.

Tabla 89

Resultados del riesgo ajustado tras controlar los factores de confusión mediante un análisis de regresión logística para la exposición prenatal a *Quinolonas* durante el primer trimestre de la gestación.

DEFECTOS CONGENITOS	OR	LCI - LCS (95%)	P
Defectos genitourinarios	6,51	0,80 - 52,90	0,17
Anomalias de costillas/esternón	0,88	0,59 – 1,98	0,23
Hipoplasia pulmón	0,98	0,96 – 1,03	0,71

6. DISCUSION

6. DISCUSION

El amplio espectro de enfermedades infecciosas maternas para las cuales está indicada una terapia con antibióticos, hace que el especialista se enfrente con relativa frecuencia a la necesidad de prescribir un antibiótico por vía sistémica a una mujer embarazada. Esto preocupa al médico, ya que existe el riesgo de que el tratamiento utilizado por la mujer durante la gestación pudiera producir efectos adversos sobre el embrión o el feto. De ahí la importancia y necesidad de los estudios epidemiológicos sobre potenciales teratógenos, ya que pueden ofrecer datos en los que el especialista pueda basarse a la hora de evaluar el beneficio/riesgo de la utilización de antibióticos durante la gestación. Si tenemos en cuenta que en los países industrializados los defectos congénitos, que afectan entre un 2 y un 5% de los recién nacidos, son en el momento actual una de las principales causas de morbimortalidad infantil, la potencial teratogenicidad de los medicamentos debe ser considerada como uno de sus efectos adversos más preocupantes.

Uno de los objetivos principales de toda investigación sobre defectos congénitos debe ser la búsqueda de sus causas como paso fundamental para poder llegar a prevenirlas. El estudio de los potenciales efectos de los antibióticos sobre el desarrollo embrionario/fetal en el ser humano es de un enorme interés en la prevención de malformaciones congénitas, por varias razones:

- La enfermedad que padece la mujer embarazada debe ser controlada medicamente porque puede suponer un riesgo para ella.
- La enfermedad que padece la mujer embarazada puede suponer también un riesgo para el buen desarrollo embrionario/fetal.
- Existe la posibilidad de que el antibiótico administrado a la mujer embarazada pueda suponer un riesgo para el desarrollo del embrión y/o feto.

Los estudios epidemiológicos constituyen el único medio, no solo para confirmar observaciones clínicas y detectar efectos adversos de los medicamentos sino también para cuantificar sus riesgos. Para que un estudio epidemiológico sea válido, debe efectuarse con un adecuado diseño y controlando todos los potenciales factores que se consideren que puedan confundir los resultados.

La mayoría de los estudios que se han realizado sobre la exposición del embrión/feto humano a antibióticos, han mostrado resultados negativos con respecto a un posible incremento del riesgo para malformaciones congénitas. No obstante, los trabajos son escasos, muchos de ellos muy antiguos, con muestras insuficientes y sin control de posibles factores de confusión. Por tanto, son necesarios nuevos estudios, con diseño y análisis adecuados, para poder concluir la seguridad o no de la utilización de estos tipos de productos por la embarazada.

Establecidas estas premisas, decidimos la realización de este trabajo ya que la base de datos del ECEMC, por su magnitud y su calidad, es idónea para el estudio caso-control sobre los efectos de agentes terapéuticos como los antibióticos. El trabajo que presentamos constituye el primer estudio epidemiológico sobre los posibles efectos teratogénicos de los antibióticos efectuado en una muestra tan amplia de la población española. De esta forma, teniendo en cuenta las consideraciones que acabamos de exponer, pasamos a discutir los resultados más importantes que hemos obtenido.

Para que los resultados de un estudio epidemiológico puedan ser considerados como indicadores de una relación causa-efecto, aparte de que, como ya hemos dicho, el trabajo debe realizarse minimizando todos los posibles sesgos, controlando los potenciales factores de confusión, deben interpretarse los resultados teniendo presentes las observaciones previas, la plausibilidad biológica y si son consecuencia de la existencia de una hipótesis previa o suponen una generación de nuevas hipótesis.

Nuestros resultados sobre teratogénesis, podemos separarlos en tres tipos: A) consumo de antibióticos; B) los que confirman observaciones previas y C) los que

generan nuevas hipótesis sobre potenciales riesgos teratogénicos que deben tenerse presentes para futuros estudios. A estos grupos, podríamos además añadir dos más: D) efectos adversos que, aunque no son objeto de este trabajo, están bien establecidos y no se pueden olvidar al tratar con antibióticos a las mujeres embarazadas y E) grupos de antibióticos de los que no hay estudios y no hemos podido analizar debido a su bajo consumo durante el embarazo.

A.- Consumo de antibióticos durante la gestación

Lo primero que hicimos fue analizar el consumo de estos fármacos en nuestra población, tanto por años como por circunscripciones autonómicas y por la edad de las mujeres embarazadas. Los resultados obtenidos indican claramente que las pautas de utilización de antibióticos durante el embarazo han variado de forma importante a lo largo de los últimos 20 años en nuestro país. De hecho, durante los primeros años del estudio, el porcentaje de embarazadas expuestas a cualquier tipo de antibióticos oscilaba en cifras inferiores al 10%, siendo las cifras de consumo obtenidas en los dos últimos años sensiblemente superiores (cercasas al 20%). Este incremento del consumo de antibióticos obedece, sin duda alguna, a múltiples razones, muchas de las cuales se escapan a las posibilidades de este estudio. No obstante, podemos hacer una serie de consideraciones que podrían explicar, al menos en parte, el porqué del cada vez mayor consumo de antibióticos durante la gestación.

En los primeros años del estudio, y como lógica consecuencia del impacto que tuvo la identificación de un medicamento (Talidomida) como agente causal de la epidemia de defectos congénitos en la década de los 60 (Lenz, 1962), tanto el colectivo médico como la población general se hicieron muy reacios tanto a "prescribir" como a "consumir" cualquier tipo de medicamento durante la gestación. Este miedo se generalizó y junto a la identificación de la fetotoxicidad de determinados grupos de antibióticos, como los aminoglucósidos (Jones, 1973) o las tetraciclinas (Cohlan y cols., 1961), influyó muy posiblemente en unas tasas bajas de prescripción de antibióticos a la embarazada, al menos, durante los años 60 y 70. Sin

embargo, la situación ha cambiado a lo largo de las dos últimas décadas debido al descubrimiento de que las enfermedades también son un factor de riesgo para la gestación y que es necesaria la utilización de fármacos para minimizarlo. Así, por ejemplo, la fiebre a partir de 38,5°, como documentamos en la introducción (Martínez Frías y cols., 2001) (Fig.1), mantenida durante dos ó mas días, puede producir graves defectos durante el primer trimestre y disrupciones durante el segundo trimestre de la gestación (como ausencia de partes de las extremidades) al producir problemas vasculares. También se han relacionado determinadas enfermedades infecciosas con defectos congénitos, y así, la *embriofetopatía por rubeola* con retraso mental, cardiopatía congénita y alteraciones oculares (Korones S y cols., 1965; Hastreiter A y cols., 1967; Streissguth A y cols., 1970), la *toxoplasmosis* con hidrocefalia, microcefalia, corioretinitis y calcificaciones cerebrales (Foulon y cols., 1984; Luft y cols., 1985; Jeannel D y cols, 1988) (Figs. 2 y 3), *embriofetopatía por varicela* con lesiones cicatriciales en piel, defectos oculares, anomalías de miembros y defectos gastrointestinales y genitourinarios (La Foret y cols., 1947; Brunel P, 1967; Paryani S, 1986) (Fig. 4), etc.

Fig.1: Proceso disruptivo vascular debido a hipertermia materna



Fig.2: Embriofetopatía por toxoplasmosis. Calcificaciones cerebrales.

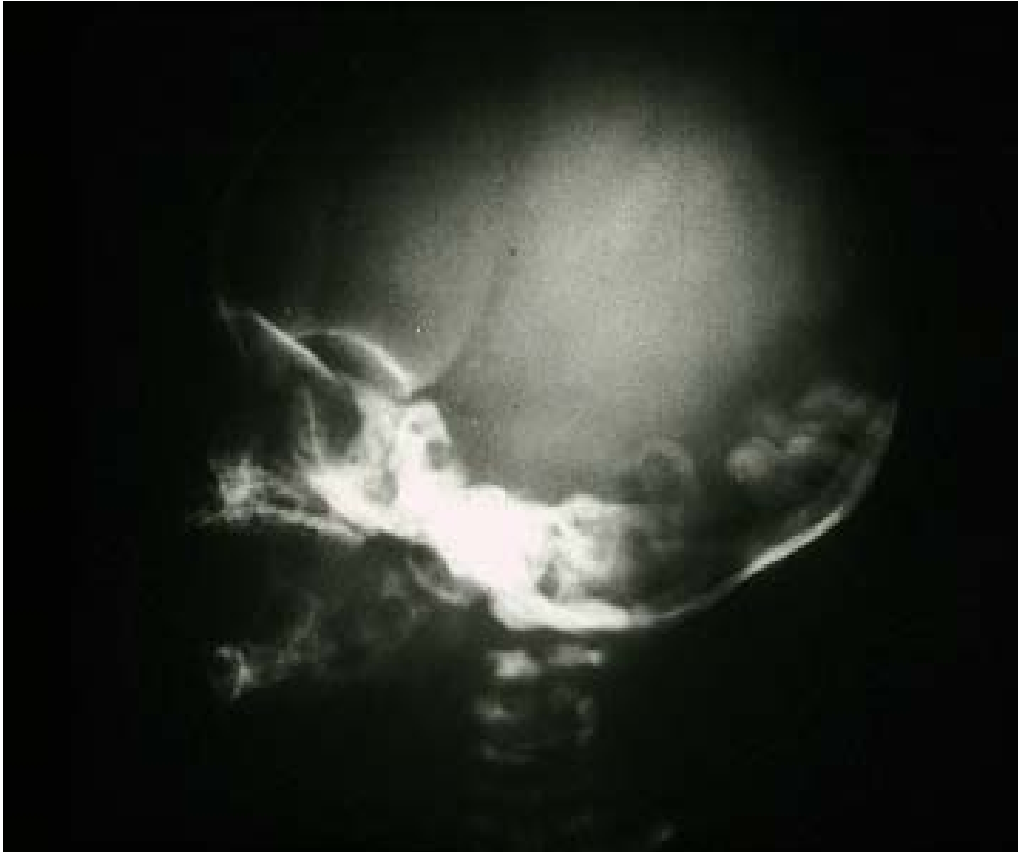


Fig.3: Embriofetopatía por toxoplasmosis. Hidrocefalia.



Fig.3: Embriofetopatía por varicela. Anomalías oculares



Además, los escasos trabajos publicados sobre defectos congénitos en recién nacidos expuestos a los antibióticos de más amplio uso, no han mostrado "alarmas" sobre posibles efectos teratogénicos. Hoy día el clínico dispone de una mayor oferta de nuevos antibióticos eficaces desde el punto de vista terapéutico y con muy bajas tasas de efectos secundarios comparadas con los antibióticos clásicos. Si a estos hechos añadimos la demanda actual por parte de la embarazada, y la sociedad en general, de un mayor control médico de la gestación, podríamos explicar, al menos en parte, que el médico se decante cada vez más por la prescripción de una terapia antibiótica que controle el proceso infeccioso materno, así como que la población en general vaya perdiendo el miedo al uso de medicamentos que parecen ofrecer ciertas garantías de seguridad.

Respecto a los porcentajes de consumo de antibióticos durante el primer trimestre de la gestación, hemos obtenido mayores porcentajes de consumo de antibióticos en madres de malformados (4,56%) que en las madres de los controles (3,66%), que alcanzan significación estadística (OR= 1,25; $p < 0,0000001$). La diferencia en el consumo entre madres de malformados y controles, aún siendo pequeña, puede hacernos pensar que la exposición a antibióticos podría estar favoreciendo la aparición de algún tipo de defecto congénito en los recién nacidos expuestos intraútero. Sin embargo, factores tales como la enfermedad materna por la cual se requiere la medicación, la presencia de otras medicaciones o enfermedades concomitantes, así como la necesidad de restringir el análisis a aquellos estadios de la gestación susceptibles para la aparición de malformaciones congénitas, son requisitos imprescindibles para poder extrapolar un posible efecto teratogénico. La posibilidad de comparar la utilización de antibióticos en dos poblaciones de embarazadas del mismo tamaño, una de madres de recién nacidos con malformaciones y otra de madres de niños sin tal patología, nos puede servir de orientación sobre la seguridad de la utilización de los distintos antibióticos por parte de la gestante. Además, aquellos subgrupos terapéuticos para los que se observen diferencias importantes nos pueden servir como indicadores de embarazos con un incremento del riesgo para defectos congénitos, aún cuando ese riesgo sea pequeño. Todo ello, es de una gran importancia, ya que en aquellos casos en los

que el tratamiento farmacológico antimicrobiano esté justificado, el hecho de que la mujer esté expuesta a un determinado tratamiento (e independientemente de si el riesgo que conlleva es debido al fármaco en sí o a otro fármaco asociado), debe servir al clínico para vigilar de forma más estrecha la gestación, con la posibilidad de que la embarazada pueda acceder a determinadas pruebas de diagnóstico prenatal. En aquellos casos en los que no parezca existir una clara justificación para la utilización de ciertos antibióticos, las pequeñas diferencias observadas en ambas poblaciones nos servirán de voz de alarma para evitar este tipo de exposiciones posiblemente innecesarias e incrementar así un uso más racional de los medicamentos durante la gestación.

En el momento actual existen pocos datos previos sobre el consumo de antibióticos en nuestra población. Hemos intentado comparar nuestros resultados con los trabajos publicados sobre la utilización de medicamentos durante la gestación realizados por el Grupo DUP España (datos del "Estudio Multicéntrico sobre el Uso de Medicamentos durante el embarazo", 1990, 1991a, 1991b). En estos trabajos, los autores realizaron una entrevista a 1.371 mujeres durante su ingreso hospitalario los días posteriores al parto, mediante un cuestionario estructurado. El estudio se realizó entre enero y junio de 1988. De las 1.371 mujeres entrevistadas, 118 (8,6%) recibieron tratamiento antibiótico durante la gestación por presentar una infección urinaria, 9 mujeres (0,7%) recibieron antimicrobianos (concretamente tetraciclinas) por presentar una infección genital y, por último, 39 (2,8%) recibieron amoxicilina para el tratamiento de un resfriado. La metodología empleada en el estudio no hace posible evaluar el porcentaje de riesgo de presentar malformaciones congénitas asociadas a los diferentes fármacos utilizados. En ese trabajo, las muestras analizadas tienen un tamaño relativamente reducido y no es posible comparar si los patrones de consumo de antibióticos durante la gestación se han modificado a lo largo del tiempo. En nuestro estudio, el consumo de tetraciclinas durante el año 1988 (año en el que se realizó el trabajo del Grupo DUP España) oscilaba en torno al 0,1%, es decir, el consumo de tetraciclinas era menor en nuestra muestra. Respecto a la utilización de amoxicilina y penicilinas de amplio espectro, frente al consumo de un 2,8% obtenido por el Grupo DUP España, en nuestro trabajo obtuvimos durante el año 1988 un consumo alrededor del 8%.

En un trabajo realizado en Hungría por Czeizel y cols. (1998) sobre datos correspondientes al periodo 1980-1996, observaron que sobre un total de 38.151 mujeres que tuvieron hijos sin defectos congénitos, el 17,2% (6.554) fueron tratadas con antibióticos durante la gestación. De ellas, 14,5% utilizaron penicilinas, un 1,2% estuvieron expuestas a cefalosporinas, y un 0,7% a tetraciclinas. En nuestro estudio, aproximadamente el 12% de las madres de los controles estuvieron expuestas a un antibiótico durante la gestación. De ellas, un 59,76% utilizaron penicilinas, un 3,85% usaron cefalosporinas y un 1,02% de las madres de los controles estuvieron expuestas a una tetraciclina.

En el presente estudio hemos constatado que son las **penicilinas de amplio espectro** los antimicrobianos más utilizados durante la gestación. De hecho, como ya hemos comentado, del total de madres expuestas a cualquier tipo de antibiótico, en un 59% (tanto en madres de malformados como de controles), el antibiótico utilizado fue una penicilina.

Otro resultado importante es la constatación de que existen diferencias entre las diferentes Comunidades Autónomas en la utilización de antibióticos. Aún cuando, en general, existen tratamientos específicos para los distintos gérmenes causantes de las enfermedades infecciosas, en la mayoría de las ocasiones, en la práctica diaria y variando de unos lugares a otros, el médico no tiene la posibilidad de conocer con exactitud el germen causante de una infección en una mujer embarazada en concreto. Por ello, el especialista suele adoptar medidas generales con la utilización de fármacos antimicrobianos de amplio espectro y cuya eficacia es bien conocida en la población general. Por otra parte es muy posible que las diferencias entre las Comunidades Autónomas puedan ser debidas también a distintas tácticas de comercialización y distribución de los laboratorios en las diferentes zonas del país. Así, cuando se analizan de forma conjunta los datos de antibióticos en los 20 años incluidos en el estudio, las cefalosporinas ocupaban el quinto lugar en el tratamiento de enfermedades infecciosas en las mujeres gestantes. Sin embargo, en los últimos años hemos observado que es el segundo subgrupo terapéutico en siete Comunidades Autónomas y su consumo sigue incrementándose de forma llamativa,

posiblemente gracias a la labor de difusión de los distintos laboratorios y grupos de investigación, que colocan a las cefalosporinas como uno de los principales productos antiinfecciosos para el control eficaz de una amplia gama de enfermedades con la mínima aparición de efectos secundarios adversos. A raíz de los resultados de este trabajo, como expondremos posteriormente, es posible que sea necesaria una modificación en la conducta terapéutica a la hora de prescribir cefalosporinas a las gestantes.

B.- Resultados que confirman observaciones previas

En relación a los resultados del análisis de los potenciales riesgos para el embrión que podría suponer la exposición materna a cada uno de los distintos subgrupos de antibióticos, creemos que puede considerarse que *los antibióticos tienen una baja teratogenicidad*. Además, gracias al exhaustivo análisis clínico de los recién nacidos de la base de datos del ECEMC, hemos podido realizar un completo análisis por entidades malformativas para descartar incrementos del riesgo para determinados defectos congénitos.

Las **cefalosporinas**, como ya hemos comentado en un apartado anterior, son consideradas en el momento actual un grupo antimicrobiano de elección en el tratamiento de múltiples enfermedades infecciosas en mujeres gestantes. En realidad, los datos publicados acerca de la seguridad de su utilización no son muy numerosos, pero en la mayoría de los trabajos no ha sido posible relacionar su consumo durante el embarazo con la aparición de defectos congénitos en los recién nacidos expuestos (Mizuno y cols., 1969; ChuChen y Sabeti, 1970; Craft y cols., 1981; Landers y cols., 1983; Pedler y Bint, 1985; Aselton y cols., 1985; Peterson y cols., 1992; Czeizel y cols., 2001). Todo ello, junto con la escasa aparición de efectos secundarios tras su administración, ha hecho que las cefalosporinas alcancen un lugar relevante dentro del arsenal terapéutico antimicrobiano durante la gestación. Sin embargo, en el Programa de vigilancia de defectos congénitos de Michigan realizado entre 1985 y 1992 (Rosa F, 1993), se relacionó la utilización de varias cefalosporinas (cefactor, cefradina, cefalexina) con la aparición de dos tipos de defectos congénitos, los defectos cardiovasculares y la fisura del paladar. No

obstante, los autores del trabajo sugirieron que la enfermedad materna por la que se prescribía la medicación, así como la administración de fármacos concomitantes, eran factores que podrían tener un importante papel en la aparición de dichos defectos. En nuestro trabajo, tras el tratamiento materno con cefalosporinas durante el primer trimestre de la gestación se obtuvo un valor del riesgo para defectos cardiovasculares mayor de 3 (OR = 3,46), una vez controlados los factores de confusión, aunque no se llegaba a alcanzar la significación estadística (LC= 0,39-30,86; p= 0,26).

Los defectos cardiovasculares que presentaban los seis recién nacidos malformados expuestos intraútero a cefalosporinas eran los que siguen:

- Anomalía de la válvula aórtica aislada
- Atresia de la válvula mitral junto con una hipoplasia del corazón izquierdo e hipoplasia de aorta
- Tetralogía de Fallot
- Comunicación interventricular más una comunicación interauricular
- Comunicación interventricular en un niño polimalformado
- Estenosis-fibrosis aórtica en un niño polimalformado

Dado el valor de los límites de confianza, el efecto real podría ser desde protector hasta causa del defecto. No obstante, dado el tamaño muestral no se alcanza significación estadística. Por ello, y puesto que ya existen evidencias en la literatura de que pudiera existir una relación causal, no podemos considerar que las cefalosporinas sean un grupo absolutamente seguro de utilizar durante el embarazo. Por esta razón, y aunque se necesitan más estudios en este sentido, consideramos que las cefalosporinas deberían utilizarse con cautela durante los primeros meses de la gestación y en las mujeres en edad reproductiva, ya que las malformaciones cardíacas se producen en momentos muy precoces del desarrollo embrionario, valorando rigurosamente el beneficio/riesgo y siempre que no exista una alternativa terapéutica más segura.

Por consiguiente, y mientras no se realicen estudios epidemiológicos con

muestras mayores, el médico debería valorar la utilización de cefalosporinas en mujeres embarazadas no alérgicas a beta-lactámicos teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

a.- Como medicamento *terapéutico* en embarazadas (sobre todo durante las primeras semanas de la gestación) con infección bacteriana confirmada con cultivo y con antibiograma que incluya sensibilidad a una cefalosporina:

- Si las alternativas son: aminoglucósidos, tetraciclinas, fluorquinolonas, cloranfenicol y sulfamidas (en el último mes de la gestación): se debe optar por la cefalosporina.
- Si las alternativas son trimetoprim-sulfametoxazol, nuevos macrólidos, inhibidores de la beta-lactamasa, u otros nuevos antibióticos (ticarcilina, piperacilina,...), se debe realizar una evaluación individual valorando estudios experimentales, edad gestacional, precio del medicamento... y valorando la posibilidad de contactar con el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos (SITTE).
- Si las alternativas son penicilinas o eritromicina y afines, no se utilizarán las cefalosporinas como primera opción terapéutica.

b.- Como medicamento *terapéutico* en embarazadas con diagnóstico de infección bacteriana moderada/grave que requiera tratamiento empírico, previa recogida de muestra para cultivo y antibiograma.

c.- Como medicamento *preventivo* en profilaxis prequirúrgica, en infección gonocócica y en la meningitis C.

Otro grupo antimicrobiano muy importante en la práctica clínica, son los **macrólidos y lincosamidas**, por cuanto que constituyen la medicación alternativa en casos de resistencia o hipersensibilidad a las penicilinas en infecciones por gérmenes gram-positivos, y el tratamiento de elección en infecciones complicadas

como la neumonía atípica. En el momento actual existen trabajos sobre su utilización durante la gestación (Mickal y Panzer, 1975; Heinonen y cols., 1977; Jick y cols., 1981; Aselton y cols., 1985; McCormack y cols., 1987; Bush y Rosa, 1994; Kelsey y cols., 1994; Schick y cols., 1996; Einarson y cols., 1998), en los que no se observaron efectos teratogénicos. No obstante, en 1975, Jaffe y cols. publicaron el caso de un recién nacido que presentaba ausencia de la tibia y cuya madre había estado expuesta, entre otros fármacos, a eritromicina durante el primer trimestre de la gestación. Sin embargo, hoy se sabe que este tipo de malformaciones se deben con mucha frecuencia a genes autosómicos dominantes. Otro caso, publicado por Stramba-Badiale en 1993, se refiere a un recién nacido que presentó al nacimiento una anomalía cardíaca fetal tras la exposición materna a espiramicina. En ambos casos, los propios autores dudan que estos macrólidos fueran los responsables de estos defectos, ya que las madres habían recibido además otros tratamientos farmacológicos y parecía poco probable que existiese una relación causal entre la exposición a los antibióticos y los cuadros clínicos que presentaban los niños.

En nuestro análisis, cuando controlamos los factores de confusión seleccionados, no se detectaron efectos teratogénicos. Así, no se confirmó que la exposición a macrólidos y lincosamidas durante el primer trimestre de la gestación, se relacionara con anomalías cardíacas o defectos de extremidades, presentes en los dos trabajos previamente publicados (Stramba-Badiale, 1993; Jaffe y cols., 1975). Los resultados de nuestro estudio confirman la conclusión de estos autores sobre que los defectos muy posiblemente no se relacionaban con la exposición a eritromicina y espiramicina.

Los **aminoglucósidos** constituyen un amplio grupo de antibióticos de gran eficacia terapéutica que son utilizados en la práctica clínica, sobre todo para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gram-negativas aerobias. En general, la mayoría de los trabajos publicados respecto a la utilización de aminoglucósidos durante la gestación, son referentes a su potencial oto/nefrotoxicidad, sobre todo, en el caso de la estreptomina, la kanamicina y la neomicina (Leroux, 1950; Kern, 1962; Robinson y Cambon, 1964; Conway y Birt, 1965; Varpela y cols., 1965; Jones, 1973; Nishimura y Tanimura, 1976; Warnaki,

1979; Donald y Sellors, 1981, Chan y Ng, 1985). Aparte de los mencionados estudios, se han publicado varios trabajos en los que no se ha relacionado la exposición materna a aminoglucósidos durante la gestación con la aparición de defectos congénitos en los recién nacidos (Schatz y cols., 1944; Watson y Stow, 1950; Rubín y cols., 1950; Lowe, 1964; Takase, 1965; Marynowsky y Sianozecka, 1972; Freeman y cols., 1972; Heinonen y cols., 1977, Bourget y cols., 1991; Rosa, 1993; Czeizel y cols., 2001).

En nuestro trabajo y posiblemente debido al tamaño de las muestras, no hemos podido confirmar si existe o no una relación entre la exposición a aminoglucósidos y la aparición de defectos congénitos en el recién nacido. No obstante, dado que algunos de los defectos (como defectos gastrointestinales) han mostrado riesgos altos aunque con límites de confianza amplios, creemos que los aminoglucósidos deben utilizarse con cautela durante la gestación, hasta que puedan realizarse estudios con muestras mayores.

Las **rifampicinas** son un grupo de antimicrobianos utilizados en cuadros infecciosos muy concretos como es el caso de la tuberculosis o la meningitis. Los escasos trabajos publicados en la literatura son contradictorios. Así, frente a varios trabajos a favor de la seguridad de utilización de las rifampicinas durante la gestación (Warkani, 1979; Snider y cols., 1980; Rosa, 1993), Steen y Stainton-Ellis (1977), publicaron un estudio sobre una serie de embarazadas expuestas a rifampicina, en el que se sugería una relación entre la exposición a estos fármacos en el primer trimestre del embarazo y la aparición de un incremento del riesgo para anomalías esqueléticas por reducción en extremidades. Sin embargo es un hallazgo muy antiguo y sin el control adecuado de factores de confusión. De hecho, los propios autores consideraban que se debía ser muy cauteloso a la hora de interpretar estos resultados, ya que la muestra era pequeña y habían encontrado grandes limitaciones metodológicas. En nuestros datos sólo contamos con dos niños controles y dos niños malformados expuestos prenatalmente a rifampicinas, que no presentaban defectos por reducción de extremidades. Aunque los datos no son alarmantes, se necesitan muestras superiores para poder confirmar su seguridad.

En relación a las **tetraciclinas**, el único estudio realizado sobre su utilización durante la gestación se hizo en 1977 por el grupo del Proyecto Colaborativo Perinatal (Heinonen y cols.). En ese estudio, con un análisis sin control de factores de confusión, se observó una relación entre este subgrupo antibiótico y un incremento del riesgo para hernia inguinal aislada y otros defectos congénitos menores (pie zambo e hipospadias). En nuestro análisis, hemos encontrado un riesgo global de 7,7 y estadísticamente significativo para pie zambo. Aunque tras la realización de un análisis multivariado, el riesgo pasa a ser de 4,25 y no significativo, como los límites de confianza son muy amplios, no es posible descartar que pudiera existir un riesgo para este defecto congénito en concreto, por lo que será necesaria la realización de nuevos trabajos que avalen dicho hallazgo.

La **fosfomicina** constituye hoy en día uno de los antibióticos de elección para el tratamiento de la infección urinaria de vías bajas no complicada en la mujer gestante. Los escasos trabajos publicados en la literatura van a favor de la seguridad de utilización de la fosfomicina durante el embarazo (Gobernado y cols., 1977; De Cecco y cols., 1987; Marone P y cols., 1988; Zinner S, 1990; Ragni N, 1992; Reeves Ds, 1992).

En este estudio tampoco hemos encontrado una relación entre la exposición a fosfomicina y la aparición de defectos congénitos en el recién nacido expuesto prenatalmente. Por ello, y aún cuando los datos de los que disponemos son escasos, podríamos considerar a la fosfomicina como un agente que se puede utilizar durante la gestación, siempre que sea necesario.

C.- Resultados que generan nuevas hipótesis sobre potenciales riesgos teratogénicos

Como ya comentamos en la revisión de la literatura, a pesar de la extensa utilización de las **penicilinas de amplio espectro**, los estudios realizados de sus posibles efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal humano no son muy numerosos. Sin embargo, en ninguno de esos trabajos había evidencia alguna que

sugiriera una relación de este grupo de agentes antimicrobianos con la aparición de malformaciones congénitas mayores o menores en los recién nacidos expuestos (New Zealand Committee on Adverse Drugs Reaction, 1971; Nishimura y Tanimura, 1976; Heinonen y cols., 1977; Van Look y cols., 1981; Cox y Cunningham, 1988; Johnston y cols., 1990; Lockwood y cols., 1993; Rosa, 1993). Se ha publicado un trabajo de experimentación animal (Nishimura y cols, 1976), concretamente en ratas, en el cual los autores encontraron una relación entre la exposición a ampicilina y un incremento de la frecuencia de defectos de extremidades en las crías expuestas prenatalmente, resultados que no han podido ser reproducidos en estudios experimentales posteriores.

Nuestros resultados del análisis de regresión múltiple, solo mostraron una relación significativa con "Luxación congénita de cadera", entidad malformativa que incluye una gran variedad de problemas de la cadera (todo tipo de inestabilidad de la cadera, Ortolani positivo, Barlow positivo, etc). El riesgo que obtuvimos en el análisis multivariado no llega a 2 y con límites de confianza no muy amplios (OR= 1,61; LC al 95% 1,16 - 2,24; $p=0,0039$), por lo que creemos que podría ser debido a la heterogeneidad del defecto, a otro factor no controlado, o simplemente a la gran cantidad de análisis que se realizaron. Esto se apoya también en la pequeña magnitud del riesgo (Khoury y cols., 1983). Por ello, no creemos que este resultado pueda ser considerado como un efecto causal.

No hemos podido realizar el estudio multivariado para observar si alguna entidad malformativa se asociaba a la utilización de **penicilinas de espectro reducido frente a Gram negativos** durante la gestación debido al tamaño muestral. El hecho de que este tipo de antibióticos se utilicen para el tratamiento de infecciones producidas por bacilos Gram- (por ejemplo: las enterobacterias, salmonelas, neisserias, etc), que con frecuencia conllevan una mala situación clínica de la paciente (fiebre, presencia de alteraciones electrolíticas por vómitos y diarrea, etc), podría implicar un cierto riesgo para la gestación, por lo que la presencia del OR por encima de la unidad en el análisis global de este grupo de antibióticos, podría estar indicando la posibilidad de que sean las mujeres con una mala situación clínica, las que pudieran conllevar un riesgo para el desarrollo embrionario/fetal.

Debemos comentar que excepto el ácido nalixídico y la cinoxacina, las **quinolonas** son fármacos relativamente nuevos de los que contamos con escasos datos publicados sobre su utilización durante la gestación. Las quinolonas están teniendo un importante papel dentro de la terapia antiinfecciosa en la práctica médica, dado los buenos resultados que se están obteniendo en el control de muchas enfermedades infecciosas resistentes a otros grupos antimicrobianos. Este hecho hace que sea muy importante poder establecer si las quinolonas son seguras durante el embarazo, máxime cuando una de las principales indicaciones de estos antibióticos es la infección urinaria, cuadro de frecuente aparición en la mujer embarazada.

El hecho de que en estudios realizados en experimentación animal se hayan observado lesiones a nivel del cartílago de crecimiento y artropatías (Schluter, 1985; Corrado y cols., 1987), ha hecho sospechar que las quinolonas pudieran ser causa de lesiones en el cartílago del feto en desarrollo. Pero no se ha publicado ningún trabajo que analice la relación entre la exposición prenatal a quinolonas con la aparición de defectos a nivel del cartílago de crecimiento en concreto, en el recién nacido.

En la mayoría de los trabajos descritos en la literatura se han analizado series pequeñas y muy seleccionadas de mujeres embarazadas expuestas a quinolonas durante la gestación, y los autores, aún cuando reconocen las limitaciones de sus estudios, no han podido encontrar un claro efecto teratogénico de este tipo de antibióticos (Murray, 1981; Bayer laboratories, 1987; Berkovitch y cols., 1994; Daryl y cols., 1995; Parvaitz y cols., 1995; Schaefer y cols., 1996).

Por otro lado, se han publicado en nuestro país dos casos de recién nacidos con graves defectos congénitos de la pared abdominal cuyas madres estuvieron expuestas a quinolonas en los estadíos iniciales de la gestación (Bach y cols., 1993). Esta asociación no ha podido ser confirmada en nuestro estudio ni en el realizado en el ENTIS (European Network of Teratology Information Services) ni en ningún otro trabajo posterior respecto al posible efecto teratogénico de las quinolonas realizado a

partir de 1993 (Parvaiz y cols., 1995; Daryl y cols., 1995). Sin embargo, hay que tener presente que esos defectos son muy poco frecuentes y que además, se detectan prenatalmente y, como son letales, se abortan voluntariamente. Como los abortos provocados no se estudian, queda limitada en gran medida la posibilidad de poder establecer una potencial relación con estos defectos congénitos.

En el estudio epidemiológico caso-control realizado por Czeizel y cols. (2001), se observó un incremento del riesgo para la aparición de estenosis pilórica en la descendencia de mujeres gestantes expuestas a ácido nalixídico en los últimos meses de la gestación. En nuestro trabajo esta asociación no ha podido ser confirmada, ya que hemos estudiado exposiciones maternas en el primer trimestre de la gestación.

Cuando analizamos el riesgo de la exposición a quinolonas durante el primer trimestre del embarazo para cada una de las diferentes entidades malformativas, obtuvimos que los resultados eran significativos para la entidad "Defectos genitourinarios", con un valor del riesgo de $OR= 7,87$ (LC: 1,01 - 61; $p= 0,04$), aún cuando esta entidad es muy heterogénea, y posiblemente también la exposición. Los resultados eran también significativos para las entidades "Anomalías de costillas y esternón" ($OR= 6,29$; LC: 1,3 - 31,1; $p=0,02$) e "Hipoplasia pulmonar" ($OR= 13$; LC: 1,5 - 110; $p= 0,03$). Al controlar distintos factores de confusión para la entidad "Defectos genitourinarios", el análisis mostró un valor del OR ligeramente inferior, pero sin significación estadística ($OR= 6,5$; LC: 0,80 - 52,90; $p= 0,17$). No podemos sin embargo, descartar que pudiera existir un riesgo para este defecto congénito. Por consiguiente, este grupo debe ser estudiado cuando se tenga una muestra más amplia.

Los defectos congénitos que presentaban los ocho recién nacidos con defectos genitourinarios de nuestros datos, son los siguientes:

- Agenesia de ureter y agenesia renal bilateral
- Hipospadias peneano

- Extrofia de vejiga y otras anomalías no especificadas de los órganos genitales
- Genitales ambíguos
- Hipoplasia renal y atresia o estenosis de ureter en un niño polimalformado
- Genitales ambíguos, hipospadias, hipoplasia y ectopia renal y otras anomalías no especificadas de órganos genitales en un niño polimalformado
- Displasia renal en un niño polimalformado
- Hipertrofia de labios mayores en una niña polimalformada

A la vista de los resultados, no es posible excluir totalmente que exista una relación entre la aparición de defectos genitourinarios y la exposición a quinolonas durante el primer trimestre de gestación. El hecho de que en la literatura no hayamos encontrado ningún trabajo que relacione la exposición a quinolonas con la aparición de defectos genitourinarios no debe extrañar, ya que son muy pocos los estudios existentes, y la mayoría no controlan factores concomitantes. Es pues, necesario realizar estudios con muestras más grandes, para confirmar o rechazar no sólo esta posible asociación, sino la existencia de riesgo para otros defectos menos frecuentes.

Por todo lo anteriormente expuesto, en el momento actual, no es posible avalar la seguridad de utilización de quinolonas durante la gestación, por lo que se deberían prescribir sólo en aquellos casos en los que no exista una alternativa terapéutica adecuada para el cuadro que padezca la mujer embarazada o que pueda estarlo.

Así, el médico debería valorar la utilización de quinolonas en la mujer embarazada, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

a.- Como medicamento *terapéutico* en embarazadas con infección bacteriana grave, confirmada con cultivo y con antibiograma que incluya sensibilidad a una quinolona:

- En pacientes alérgicas a Penicilina G con infecciones respiratorias complicadas producidas por *Streptococo pyógenes* y *Streptococo pneumoniae*, así como en las exacerbaciones respiratorias con *Pseudomona aeruginosa* en esputo en

gestantes con fibrosis quística en las que no exista otra alternativa antimicrobiana o esté comprometida la vida de la embarazada.

- Si las alternativas son: aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol y sulfamidas (en el último mes de la gestación) u otros nuevos antibióticos (ticarcilina, piperacilina,...), se debe realizar una evaluación individual valorando estudios experimentales, edad gestacional, precio del medicamento...y valorando la posibilidad de contactar con el Servicio de Información sobre Teratógenos (SITTE).
- En infecciones urinarias complicadas, como pielonefritis, y en particular si interviene *Pseudomona aeruginosa* u otros bacilos resistentes a antibióticos estándar.
- Si las alternativas son penicilinas, fosfomicina o eritromicina y afines, no se utilizarán las quinolonas como primera opción terapéutica.

b.- Como medicamento *terapéutico* en los actuales casos de terrorismo biológico en infecciones por *Bacillus anthracis*, si la mujer es alérgica a penicilinas y afines.

D.- Efectos adversos que, aún cuando no son objeto de este trabajo, están bien establecidos y no se pueden olvidar al tratar con antibióticos a las mujeres embarazadas

La exposición a **tetraciclinas** durante el segundo y tercer trimestre de la gestación se ha relacionado con la aparición de fallo hepático sobre todo en embarazadas con alteraciones de la función renal tras la administración de tetraciclinas por vía parenteral y a dosis superiores a 2 gramos/día (Schultz y cols., 1963; WenK y cols., 1981; Velasco y cols., 1992). La exposición a tetraciclinas durante este periodo también se ha relacionado con la aparición de tinción de los dientes del niño, y podría producir depresión de hasta un 40% del crecimiento óseo (especialmente del peroné en los recién nacidos pretérmino) (Cohlan y cols., 1961;

Harcourt y cols., 1962; Kline y cols., 1966). Por todo ello, no se recomienda la utilización de tetraciclinas durante el periodo de mineralización de los dientes y el desarrollo óseo. No obstante, y aún cuando son fármacos de los que existen evidencias positivas de su efecto tóxico en el hombre si se utilizan durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, dado el riesgo que puede suponer la enfermedad para la que son utilizados, su uso en mujeres embarazadas podría estar justificado, sobre todo si no existen otros productos alternativos que no sean teratogénicos y se usan fuera del segundo y tercer trimestre de la gestación.

Es bien sabido que el **cloranfenicol** atraviesa rápidamente la placenta humana, sobre todo en los últimos estadios de la gestación (Scott y Warner, 1950; Ross y cols., 1950) pudiendo producir en el neonato un cuadro patológico denominado Síndrome Gris (Oberheuser, 1971, Sutherland, 1959; Weiss y cols., 1960), motivo por el cual debe evitarse la administración de cloranfenicol a las gestantes en las últimas semanas del embarazo. Por consiguiente, debe ser administrado a la mujer gestante sólo si el beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

A la luz de nuestro estudio, consideramos que los **macrólidos y lincosamidas** son un grupo antimicrobiano que puede considerarse seguro de utilizar durante el embarazo, a excepción de la eritromicina en forma de estolato, por su potencial efecto secundario a nivel hepático (McCormack y cols., 1987). Respecto a la espiramicina en concreto, en el momento actual puede ser considerada como el fármaco de elección para el tratamiento de la toxoplasmosis en la gestante.

Aun cuando no se consideren fármacos teratogénicos, los **aminoglucósidos** son fármacos de probada embriotoxicidad a nivel de la capacidad auditiva y a nivel de la función renal. Por este motivo, sólo deberían ser utilizados durante la gestación cuando no exista otra terapia antiinfecciosa alternativa y la enfermedad comprometa seriamente la vida de la madre y del feto.

Existen evidencias de que la administración de **rifamicinas** a la gestante en los últimos estadios del embarazo podría producir efectos adversos en el recién nacido, concretamente enfermedad hemorrágica (Eggermont y cols., 1976). Por este

motivo, se recomienda que la rifampicina sólo sea utilizada en la embarazada si el beneficio supera los riesgos, y siempre con un tratamiento concomitante profiláctico con vitamina K.

E.- Grupos de los que no hay estudios y no ha sido posible analizar por su bajo consumo durante el embarazo

Los datos de los que disponemos en la literatura respecto a la utilización de **cloranfenicol** durante la gestación son muy escasos. No obstante, en ninguno de ellos se ha podido relacionar la exposición a cloranfenicol durante la gestación con la aparición de defectos congénitos en los recién nacidos expuestos intraútero (Cunningham y cols., 1973; Heinonen y cols., 1977; Czeizel y cols., 2001).

En nuestro estudio sólo disponíamos de un recién nacido control expuesto a cloranfenicol. Por este motivo, dado el bajo consumo de este antibiótico durante la gestación, no ha sido posible la realización de un análisis epidemiológico sobre su potencial efecto teratogénico, aunque el hecho de que el niño expuesto se encuentre dentro del grupo control, iría en el sentido de la hipótesis nula.

El **trimetoprim** es un agente antimicrobiano con capacidad para inhibir competitivamente el enzima dihidrofolato reductasa de las bacterias, enzima que participa en el paso de ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico. Este hecho, podría hacer pensar que el trimetoprim pudiera producir los defectos característicos de los antagonistas del ácido fólico, máxime cuando está descrito (Kreutz, 1981), que este antimicrobiano produce defectos del tubo neural en animales de experimentación como las ratas. Los datos de los que disponemos en el momento actual sobre la utilización de trimetoprim durante la gestación en el hombre son muy escasos y contradictorios. Así, frente a la existencia de varios trabajos publicados en los que no se observan evidencias de que sea un agente teratogénico en el hombre (Williams y cols., 1969; Ochoa, 1971; Brumfitt y cols., 1973; Bailey, 1984), en el Programa de vigilancia de defectos congénitos de Michigan (Rosa F, 1993) se sugiere la existencia de una relación entre la aparición de defectos congénitos (defectos cardiovasculares

e hipospadias) y la exposición a trimetoprim durante el primer trimestre de la gestación. No obstante, la relación observada no era con defectos del tubo neural en concreto.

En este trabajo, no ha sido posible el estudio acerca del potencial efecto teratogénico del trimetoprim, dado que no contamos con un número suficiente de niños expuestos a este agente antimicrobiano. Por este motivo, sólo se debería utilizar durante la gestación tras una rigurosa evaluación del riesgo-beneficio.

Para una correcta interpretación de este trabajo, es necesario tener en cuenta una serie de aspectos que podrían influir en los resultados obtenidos:

- Que para algunos tipos de antibióticos y defectos congénitos específicos poco frecuentes, la muestra analizada no tiene suficiente poder estadístico para detectar asociaciones significativas de cierta magnitud, a pesar de que este trabajo constituye el estudio epidemiológico caso-control más amplio y con mayor número de niños malformados que se ha realizado sobre el potencial efecto teratogénico de los antibióticos.
- Que el uso durante la gestación de ciertos tipos de antibióticos no es muy amplio en la práctica clínica, por lo que no hemos podido analizar sus posibles riesgos.
- Que realmente no exista una asociación causal entre la exposición durante la gestación a los distintos grupos antibióticos y la aparición de determinados tipos de defectos congénitos, aunque por los datos existentes no pueda ser totalmente confirmado.

El hecho de haber obtenido unos valores globales de riesgo muy cercanos a la unidad para la mayoría de los subgrupos antimicrobianos analizados, nos indica con una gran probabilidad que esos pequeños incrementos del riesgo observados (aún en los casos en los que el resultado sea estadísticamente significativo), muy

posiblemente están siendo influidos por factores de confusión tales como, la propia infección, la fiebre, tratamiento concomitantes con otros fármacos, etc. Por ello, en la mayoría de los casos, al efectuar el análisis múltiple controlando muchos de los citados factores de confusión, desaparecen los riesgos observados en el análisis global.

El objetivo fundamental de todo estudio epidemiológico sobre efectos teratogénicos es poder establecer pautas de utilización racional de los diferentes medicamentos durante la gestación (Tabla 90), pero también plantear nuevos interrogantes que será necesario analizar en posteriores estudios.

Aún cuando consideramos que la mayoría de los antimicrobianos son fármacos de los que no hay evidencias de teratogenicidad, por regla general, para muchos de ellos disponemos de pocos estudios que hayan evaluado y cuantificado adecuadamente su seguridad de utilización durante el embarazo. Por ello, siempre que el uso de antibióticos esté justificado, en la mujer embarazada (o que pudiera estarlo), la prescripción debe ir precedida de una cautelosa evaluación documentada del binomio beneficio/riesgo, evitando exposiciones innecesarias en las que no exista una clara indicación médica. Una vez establecida la indicación para administrar antibioterapia, el médico deberá documentarse sobre cual es el antibiótico que controlando el proceso materno, conlleve un menor riesgo para el desarrollo embrionario/fetal. De esta forma se consigue el principal objetivo del uso racional de medicamentos durante la gestación: *controlar el proceso materno sin causar una alteración en el desarrollo embrionario/fetal*. Por otro lado, es importante que para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, se obtenga la máxima colaboración de la mujer gestante para asegurar un correcto control y seguimiento del tratamiento prescrito. Para ello, se debería ofrecer a la mujer embarazada una clara explicación sobre el beneficio/riesgo y la importancia de seguir el tratamiento adecuadamente.

A este respecto, se han establecido en la gran mayoría de los países desarrollados, servicios de información sobre teratógenos, en nuestro país **SITTE** (Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español), mediante los cuales, investigadores expertos en teratología clínica pueden ofrecer a los médicos

información actualizada, específica y particularizada sobre el riesgo teratogénico de los diferentes productos por los que se consulte. De esta forma, el especialista dispone de una ayuda más a la hora de prescribir el antibiótico de elección durante la gestación en cada caso de forma individualizada. Con ello, podemos conseguir el principal objetivo del uso racional de medicamentos durante la gestación: **la prevención primaria de los defectos congénitos.**

TABLA 90: USO RACIONAL DE ANTIBIOTICOS DURANTE EL EMBARAZO

ANTIBIOTICOS	1^{er} Trimestre	2^o Trimestre	3^{er} Trimestre
Penicilinas	Seguros de utilizar. Sospecha de "Luxación congénita de cadera" a estudio	Seguros de utilizar	Seguros de utilizar
Cefalosporinas	Sospecha de "Defectos cardiovasculares" a estudio	Seguros de utilizar	Seguros de utilizar
Macrólidos y similares	Seguros de utilizar (evitar estolato de eritromicina)	Seguros de utilizar (evitar estolato de eritromicina)	Seguros de utilizar (evitar estolato de eritromicina)
Aminoglucósidos	No existe evidencia de riesgo. Pocos datos. Evitar utilización	Sospecha de nefrotoxicidad y ototoxicidad	Sospecha de nefrotoxicidad y ototoxicidad
Rifampicinas	No existe evidencia de riesgo Pocos datos	No existe evidencia de riesgo Pocos datos	Sospecha de diátesis hemorrágica en el recién nacido
Tetraciclinas	Sospecha de "Pie zambo" a estudio. No usar si existe alternativa mejor estudiada	Alteraciones del esmalte de los dientes y del desarrollo óseo	Alteraciones del esmalte de los dientes y del desarrollo óseo
Quinolonas	Sospecha de "Defectos genitourinarios" a estudio. No utilizar en el embarazo	Sospecha de lesiones en cartilago de crecimiento	Sospecha de lesiones en cartilago de crecimiento
Cloranfenicol	No existe evidencia de riesgo Pocos datos. Evitar utilización	No existe evidencia de riesgo Pocos datos	No existe evidencia de riesgo Pocos datos
Fosfomicina	Seguro de utilizar	Seguro de utilizar	Seguro de utilizar
Trimetoprim	Antagonista del ácido fólico Evitar su utilización	No existe evidencia de riesgo Ausencia de datos	No existe evidencia de riesgo Ausencia de datos

7. CONCLUSIONES Y USO RACIONAL

7. CONCLUSIONES Y USO RACIONAL

Tras los resultados obtenidos en el presente trabajo sobre el potencial efecto teratogénico de la utilización de antibióticos durante el embarazo podemos enumerar las siguientes conclusiones:

1ª.- El consumo de antibióticos durante la gestación se ha ido incrementando a lo largo de los 20 años incluidos en el análisis (1976-1996). Es decir, existe una tendencia lineal creciente a utilizar cada vez con más frecuencia antibióticos durante la gestación.

2ª.- El consumo medio de antibióticos durante cualquier momento de la gestación en nuestro país es mayor en las madres de niños malformados que en las madres de los controles.

3ª.- En todas las Comunidades Autónomas el consumo medio de antibióticos es mayor en madres de niños malformados que entre las madres de los controles. Las únicas excepciones son Andorra y Asturias, pero el tamaño muestral es muy pequeño en ambas circunscripciones.

4ª.- El subgrupo de antibióticos más utilizado en *todas las Comunidades Autónomas*, es el que engloba a las **penicilinas de amplio espectro**.

5ª.- En nuestro estudio no hemos detectado un incremento significativo del riesgo para la aparición de defectos congénitos tras la exposición a **tetraciclinas** durante el primer trimestre de la gestación. De hecho, la utilización de tetraciclinas durante la gestación no conlleva un incremento sensible del riesgo basal para defectos congénitos (estimado entre un 2 y un 5%). Los efectos observados para este grupo de medicamentos descritos en la literatura (alteraciones del esmalte de los dientes y

sobre el crecimiento óseo) son referentes a exposiciones más tardías. Por ello, no se recomienda su utilización durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, pero podrían utilizarse, si fueran necesarias, durante el primer trimestre de la gestación.

6ª.- Los datos de los que disponemos en nuestro trabajo sobre la utilización de **cloranfenicol** durante el primer trimestre de la gestación son muy escasos y no han permitido el estudio sobre sus posibles efectos teratogénicos. No obstante, dada su demostrada relación con la aparición de Síndrome gris en el recién nacido, se recomienda que no sea administrado durante la gestación excepto en aquellos casos en los que no exista una alternativa antibiótica efectiva y la enfermedad suponga un serio riesgo para la madre y/o feto.

7ª.- Los datos del presente trabajo apoyan la experiencia previa sobre la no teratogenicidad de las **penicilinas**, y así, la utilización de penicilinas durante la gestación no conlleva un incremento del riesgo basal para defectos congénitos. En nuestro estudio se observó un pequeño incremento del riesgo (OR=1,74) para la aparición de luxación congénita de cadera en el recién nacido. Sin embargo, dada la magnitud del riesgo y que no existe ninguna evidencia en la literatura sobre su posible teratogenicidad, consideramos a las penicilinas como fármacos seguros de utilizar durante la gestación.

8ª.- La utilización de **cefalosporinas** durante la gestación no conlleva un incremento del riesgo basal para cualquier tipo de defectos congénitos. No obstante, en nuestro trabajo se observó un incremento de riesgo para el sistema cardiovascular fetal. Por ello, y puesto que existen evidencias previas en la literatura, no es posible excluir totalmente esta relación.

9ª.- Los resultados de los que disponemos permiten considerar a los **macrólidos y lincosamidas** como agentes antimicrobianos seguros de utilizar durante la gestación, ya que no se han relacionado con la aparición de defectos congénitos en el recién nacido. No obstante, deben evitarse los preparados de *estolato de eritromicina* por la hepatotoxicidad observada en individuos adultos y especialmente

en las mujeres embarazadas.

10ª.- En nuestro estudio no hemos detectado un incremento significativo del riesgo para la aparición de defectos congénitos tras la exposición a **aminoglucósidos** durante el primer trimestre de la gestación. No obstante, es necesario tener presente que los aminoglucósidos tienen una probada embriotoxicidad. Pueden afectar tanto la capacidad auditiva como producir efectos nefrotóxicos en los recién nacidos expuestos intraútero. Por ello, solo deberían prescribirse con precaución a mujeres embarazadas en aquellas situaciones en las que no puedan ser sustituidos por otra terapia antimicrobiana alternativa y la enfermedad suponga un serio riesgo para la madre y/o el embrión/feto.

11ª.- Los datos del presente trabajo muestran que la administración de **rifampicinas** no supone un incremento sensible del riesgo global para la aparición de defectos congénitos. No obstante, dada la escasez de datos de los que disponemos en el momento actual sobre su utilización durante la gestación, sólo deben ser utilizadas cuando el beneficio justifique el potencial riesgo para el feto, como es el caso de la tuberculosis materna.

12ª.- El **trimetoprim** es un agente antimicrobiano del que no ha sido posible realizar un estudio sobre sus posibles efectos teratogénicos. No obstante, teniendo en cuenta que es un antagonista del ácido fólico, podría ser prudente recomendar que, siempre que sea posible, no sea prescrito a la embarazada durante el primer trimestre de la gestación.

13ª.- Los datos del presente trabajo apoyan la experiencia previa sobre la no teratogenicidad de la **fosfomicina**, y así, su utilización durante la gestación no conlleva un incremento del riesgo basal para defectos congénitos. Este antibiótico podría ser, por tanto, considerado un agente antimicrobiano seguro para el tratamiento de la infección urinaria de vías bajas no complicada en la mujer embarazada.

14ª.- En este trabajo, se ha observado una relación con defectos del sistema

genitourinario tras la utilización de **quinolonas** durante el primer trimestre de la gestación. Por ello, y dado los datos que relacionan la exposición a quinolonas con la aparición de defectos en el cartílago de crecimiento, sería conveniente considerar a las quinolonas como fármacos que se pueden usar durante la gestación, exclusivamente cuando el beneficio justifique el riesgo potencial para el feto.

15ª.- Debido al riesgo poblacional para alteraciones congénitas, a la hora de prescribir un fármaco de los que se consideran seguros durante el embarazo a una mujer gestante, debe explicársele claramente que si el niño naciera con defectos congénitos, éstos no serían atribuibles al fármaco sino a su riesgo basal.

16ª.- El hecho de que se considere que un determinado fármaco no tiene riesgo teratogénico, no supone, en ningún caso, una garantía de que el niño vaya a nacer sin defectos congénitos, ya que **toda la población tiene un riesgo basal para defectos congénitos de cualquier tipo, que se cuantifica entre un 2 y un 5% en cada embarazo**. Un fármaco teratógeno lo que hace es incrementar el riesgo basal para determinados defectos en los hijos de las mujeres expuestas.

8. BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

Abbot Laboratories. Biaxín Product Labeling, 1994 (Citado en REPROTOX).

Akiyoshi M, Yano S, Tajima T (1977): Ototoxic effect of BB-K8 administered to pregnant guinea pigs on development of inner ear of intrauterine litters. Jpn J Antibiot 30:185-196.

Akutsu S, Katoh M, Kawana K, Shinamura T, Fukushima Y, Matsukaki M (1982): Effect of amikacin on reproduction fertility study. Jpn J Antibiotics 35:194-204.

Aldercreutz H, Martin F, Lehtinen T, Tikkanen M, Pulkkinen M (1977): Effect of ampicillin administration on plasma conjugated and unconjugated estrogen and progesterone levels in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 128:266-71.

Allen ES, Brown WE (1966): Hepatic toxicity of tetracycline in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 95:12-8.

Anufrieva RG, Zeltser IZ, Balabanova EL, Lapchinskaya AV, Baru RV, Svinogeeva TP (1980): Experimental study of rifampicin effect on albino rat embryogenesis. Antibiotiki (USSR) 25,4:280-284.

Aoyama T et al (1969) (Citado en REPROTOX): Teratologic studies of cephalixin in mice and rats. Oyo Yakuri 3:249-263.

Armitage P (1955): Test for lineal trends in proportions and frecuencies. Biometrics, 11:375-385.

Armitage P (1978): Statistical methods for medical research. Blackwell, Oxford.

Armitage P et Berry G (1987): Statistical methods in medical research. Blackwell, Oxford. England.

Aronoff GR, Pottratz ST, Brier ME, Walker NE, Fineberg NS, Glant MD, Luft FC (1983): Aminoglycoside accumulation kinetics in rat renal parenchyma. Antimicrob Agents Chemoter 23:74-78.

Aruga M, Kurata K, Miyazaki Y, Kanoh M et al (1982): Teratological study of 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazynyl)-3-quinolinecarboxylic acid in rabbits. Kiso to Rinsho 16(2):667-675.

Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, et al. (1985): First-trimester drug use and congenital disorders. Obstet Gynecol 65:451-455.

Asscher AW (1977): Diseases of the urinary system. Urinary tract infections. Br Med J 1:1332.

Atlas E, Turck M (1968): Laboratory and clinical evaluation of rifampicin. Am J Med Sci 256:247-254.

Australian Drug Evaluation Committee (1982): Medicines in pregnancy. An Australian Categorisation of Risk. 2nd Edition.

Bach C, López E, Sabriá J (1993): Casos clínicos. Progresos en Diagnóstico Prenatal. Vol 5, 1:13-17.

Bachev S et al (1974) (Citado en REPROTOX): Experimental studies on the teratogenic effect, acute and chronic toxicity of Ampicillin. Suvrem Med 25:28-32.

Bailey RR (1984): Single-dose antibacterial treatment for bacteriuria in pregnancy. Drugs 27:183-186.

Bamonte F, Albiero L, Ongini E (1979): Reproductive and teratological studies with a new aminoglycoside: Netilmicin (Sch 20569). Acta Pharmacol et Toxicol 45:145-151.

Barker RH (1938): The placental transfer of sulfanilamide. N Eng J Med 219:41.

Bayer Laboratories (1987) (Citado en REPROTOX).

Berkovitch M, Pastuzak A Gazarian M, Lewis M, Koren G (1994): Safety of the new quinolones in pregnancy. Obstet Gynecol 84:535-8.

Berkovitch M, Segal-Socher I et al (2000): First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. Br J Clin Pharmacol 50 (2): 161-165.

Berkovitz RL, Coustan Dr, Mochizuki TK (1986): Handbook for Prescribing Medications During Pregnancy. 2^a ed. Little, Brown and Company. Boston/Toronto. ISBN 0-316-09199-5.

Bernard B, Abate M, Ballard C, Wehrle P (1974): Maternal-fetal pharmacology of BB-K8. Antimicrob Agents Chemoter 14th Ann Conf, Abstr 71.

Bernard B, Abate M, Thielen P, Attar H, Ballard C, Wehrle P (1977a): Maternal-fetal pharmacological activity of amikacin. J Infect Dis 135:925-931.

Bernard B, Barton L, Abate M, Ballard CA (1977b): Maternal-fetal transfer of cefazolin in the first twenty weeks of pregnancy. J Infect Dis 136:377.

Bertelly A, Casali L (1977): Extrapolation of data of metabolism of drugs from animals to man: problems and difficulties. Proceedings of the 14th International Symposium on Clinical Pharmacology, pg 169.

Bevelander G, Cohlman SQ (1962): The effect on the rat fetus of transplacentally acquired tetracycline. Biol Neonat 4:365-370.

Billet FS et al (1965) (Citado en REPROTOX): The effects of D and L threo-chloramphenicol in the early development of the chick embryo. J Embryol Exp

Morphol 13:341-56.

Birkhead HA et al (1973) (Citado en REPROTOX): Toxicology of cefazolin in animals. J Infect Dis 128(suppl):S379-388.

Bollert JA et al (1974) (Citado en REPROTOX): Teratogenicity and neonatal toxicity of clindamycin 2-phosphate in laboratory animals. Toxicol Appl Pharmacol 27:322-9.

Bourget P, Fernández H, Delouis C, Taburet AM (1991): Pharmacokinetics of tobramycin in pregnant women. Safety and efficacy of a once-daily dose regimen. J Clin Pharm Ther 16: 167-76.

Bray R, Boc R, Johnson W (1966): Transfer of ampicillin into fetus and amniotic fluid from maternal plasma in late pregnancy. Am J Obstet Gynecol 96:9328-42.

Breslow NE, Day NE (1980): Statistical methods in cancer research, vol1: The analysis of case-control studies. Lyon IARC, Scientific Publication, nº 2.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (1994): Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 2ªed. Williams & Wilkins, Baltimore.

Brown DM et al (1968) (Citado en REPROTOX): Effect of antibiotics upon pregnancy in the rabbit. Toxicol Appl Pharmacol 12:295A.

Brumfitt W, Pursell R (1973): Trimethoprim/sulphamethoxazole in the treatment of bacteriuria in women. J Infect Dis 128(Suppl):657-663.

Brunel P (1967) : Varicella-Zoster infections in pregnancy. JAMA 199:315.

Bush MR, Rosa C (1994): Azithromycin and erithromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy. Obstet Gynecol 84:61-3.

Capel-Edwards K et al (1979) (Citado en REPROTOX): Toxicological studies on

cefuroxime sodium. Toxicology 12:1-5.

Carrasco de la Peña, JL (1993): El método estadístico en la investigación médica. Ed. Ciencia 3.

Carter AO, Frank JW (1986): Antibiotics and congenital malformations. Can Med Ass J 135:618.

Catálogo de especialidades farmacéuticas 1996. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. Ediciones informatizadas, S.A., Alcobendas, Madrid.

Cavenee MR, Farris JR, Spalding TR et al (1993): Treatment of gonorrhea in pregnancy. Obstet Gynecol 81:33-8.

Chahoud I, Stahlmann R, Neubert D (1986): Blood pressure elevation in one-year-old female rats after prenatal exposure to gentamicin. (abs) Teratology 33:13A.

Chakurov R et al (1987) (Citado en REPROTOX): Embryotoxic and teratogenic effects of Pharmachim's lincomycin hydrochloride. English abstract. Vet Med Nauki 24:64-8.

Chan KW, Ng WL (1985): Gentamicin kinetics in the neonate. Pediatr Pharmacol (NY) 5:57-61.

ChuChen K, Sabeti S (1970): L'evaluation clinique de la cephalexin orale. Int J Clin Pharmacol 2[Suppl]:124-8.

Clark RL, Robertson RT, Peter CP, Bland JA et al (1986): Association between adverse maternal and embryo-fetal effects in norfloxacin-treated and food-deprived rabbits. Fundam Appl Toxicol 7:272-286.

Cohlan SQ, Bevelander G, Bross S (1961): Effect of tetracycline on bone growth in the premature infant. Antimicrob Agents Chemother: 340-7.

Collins Tf y Collins EV (1976): Current methodology in teratology research. En Mehlman, Shapiro y Blumenthal (Eds), New Concepts in safety evaluation. John Wiley and Sons, pg 155.

Congenital Abnormalities Subcommittee of the Australian Drug Evaluation Committee. Medicines in pregnancy: an Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy. Australian Government Publishing Service, Canberra, 1989. ISBN 0-644-09339-0

Conway N y Birt BD (1965) Streptomycin in pregnancy: Effects on the fetal ear. Br Med J 2:260-263.

Cook GC (1992): Use of antiprotozoan and anthelmintic drugs during pregnancy: side-effects and contra-indications (editorial). J Infect 25:1-9.

Corrado ML et al (1987) (Citado en REPROTOX): Norfloxacin: review of safety studies. Am J Med 82:22-6.

Courtney KD et al (1967) (Citado en REPROTOX): Experimental teratology in the monkey. Toxicol Appl Pharmacol 10:378.

Courtney KD et al (1968) (Citado en REPROTOX): Teratology in the Macaca mulatta. Teratology 1:163-72.

Cox SM, Cunningham FG (1988): Ureidopenicillin therapy for acute antepartum pyelonephritis. Curr Ther Res 44:1029-34.

Craft I, Mullinger Bm, Kennedy MRK (1981): Placental transfer of cefuroxime. BR J Obstet Gynaecol 88:141-5.

Cukierski MA, Prahalada S, Zacchei AG et al (1989): Embryotoxicity studies of norfloxacin in cynomolgus monkeys: I. Tertology studies and norfloxacin plasma

concentration in pregnant and nonpregnant monkeys. *Teratology* 39:39-52.

Cunningham FG et al (1973) (Citado en REPROTOX): Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinical review. *Obstet Gynecol* 42:112-7.

Czeizel AE, Rockenbauer M (1997): Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol* Apr 89: 524-528.

Czeizel AE, Rockenbauer M et al (1998): Use of antibiotics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 81: 1-8.

Czeizel AE, Rockenbauer M et al (1999): A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 13: 531-6.

Czeizel AE, Rockenbauer M et al (1999): Teratogenic evaluation of oxacillin. *Scand J Infect Dis* 31: 311-2.

Czeizel AE, Rockenbauer M et al (2000): A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 32 (3): 309-313.

Czeizel AE, Rockenbauer M et al (2000): A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 88: 27-33.

Czeizel AE, Rockenbauer M et al (2001): Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 184 (6): 1289-96.

Czeizel AE, Rockenbauer M et al (2001): The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol* 15 (6): 637-646.

Czeizel AE, Rockenbauer M et al (2001): A population based case-control teratologic study of oral chloramphenicol treatment during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80: 397-401.

Czeizel AE, Rockenbauer M et al (2001): A population based case-control teratologic study of nalid acid. *Int J Gynaecol Obstet* 73: 221-8.

Daffoss F, Forerstier F, Capella-Pavlowsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, Cox WL (1988): Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 318:271-275.

Daryl L, Pradhib V, Timothy B et al (1995): Treatment of typhoid in pregnancy. *Lancet* Vol 346. Sept 2.

Delahunt Cs y cols et al (1966) : Some comparative teratogenic studies with thalidomide. *Proc Eur. Soc. Study Toxicity*, 7, 229.

Desmonts G, Couvreur J (1974): Maternal-fetal pharmacological activity of antibiotic. *New Engl J Med* 290:1110.

De Cecco L et al (1987): Urinary tract infections in pregnancy: Monuril single-dosis treatment versus traditional therapy. *Eur Urol* 13: 108-113.

Dolgova MA, Savitskaja TN (1989): Changes in anatomical structure and cell composition of lymph nodes after prenatal action of oleandomycin phosphate. *Arch Anat Gistol Embriol* 91(11):53-60.

Domag K (1935): Role of pharmacokinetics in the outcome of infections. *Antimicrob Agents Chermother* 32:289-293.

Donald PR, Sellors SL (1981): Streptomycin ototoxicity in the unborn child, *S Afr Med J* 60:316-318.

Duignan NM, Andrews J, William JD (1973): Pharmacological studies with lincomycin in late pregnancy. *Br Med J* 3:75-8.

Dumas G, Charachon R (1982): Ototoxicity of kanamycin in developing guinea pigs. An electrophysiological study. *Acta Otolaryngol* 94:203-212.

Easmon CSF, Hastings MJG, Deeley J, Bloxham B, Rivers RPA, Marwood R (1983): The effect of intrapartum chemoprophylaxis on the vertical transmission of group B streptococci. *Br J Obstet Gynecol* 90:633-635.

Edwards M, Rainwater K, Carter S, Williamson F, Newman R (1994): Comparison of azithromycin and erythromycin for chlamydia cervicitis in pregnancy (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 170:419.

Eggermont E, Logghe N, Van De Casseye W, Casteels-Van Daele M, Jaeken J, Cosemans J, Verstraete M, Renaer M. (1976): Haemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampicin and isoniazid treated mothers. *Acta Paediatr Belg* 29:87-90.

Erickson-Strandvik B, Gyllesten L (1963): The central nervous system of fetal mice after administration of streptomycin. *Acta Pathol Microbiol Scand* 59:292-300.

Esaki K, Ohshio K, Yoshikawa K (1978): Effects of subcutaneous administration of sisomycin on reproduction in the mouse. Experiments on drug administration during the development period in fetuses. (Japanese) *CIEA Prelim Rpt* 4:157-164.

Esaki K, Yoshikawa K (1980): Effects of intravenous administration of cefmetazole (CS-1170) on the fetus of the beagle dog. *Preclin Rep Cent Inst Exp Animal* 6:289-292.

Federal Register, Food and Drug Administration, 1980; 44:37434-67.

Fermín CD, Igarashi M (1983): Aminoglycoside ototoxicity in the chick (*Gallus*

domesticus) inner ear: I. The effects of kanamycin and netilmycin on the basilar papilar. *Am J Otorrinolarygol* 4:174-83.

Ferreres L et al. (1977) : New studies on placental transfer of fosfomicin. *Chemotherapy* 23 (Suppl 1); 175-9.

Fillippi B (1967): Antibiotics and congenital malformations: Evaluation of the teratogenicity of antibiotics, in Woollam DHM (ed): *Advances in Teratology*, vol 2, New York, Academic Press, pp 237-56.

Filippo JA (1976): Infantile hypertrophic pyloric stenosis related to ingestions of erithromycin estolate: a report of five cases. *J Pediatr Surg* 11:177-180.

FitzSimmons J et al (1986) (Citado en REPROPTOX): Chlamydial infections in pregnancy. *J Repro Med* 31:19-22.

Fleck DG (1981): Infections in pregnancy. *Archs Dis Child* 56:494.

Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A (1983): *Compendio de farmacología humana*. 2ª ed. 1ª reimpresión. EUNSA, Pamplona.

Foulds G, Madsen P, Cox C, Shepard R, Johnson R (1991): Concentration of azithromycin in human prostatic tissue. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10:868-71.

Flynn CT, Rainford DJ, Hope E (1974): Acute renal failure and rifampicin: danger of unsuspected intermitent dosage. *Br Med J* 2:482.

Foulon W et al. (1984) : Congenital toxoplasmosis : a prospective survey in Brussels. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 91:419-423.

Freeman D, Matsen J, Arnold N (1972): Amniotic fluid and maternal and cord serum levels of gentamicin after intra-amniotic installation in patients with premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 113:1138-1141.

Fritz H y cols. (1966): Failure of thalidomide metabolites to produce malformations in the rabbit embryo. *J. Reproduc. Fert.*, 11, 157.

Fritz H, Hess R (1971): The effect of chloramphenicol on the prenatal development of rats, mice and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 19:667-74.

Fukuhara K, Fujii T, Kado Y, Watanabe N (1981): Reproductive studies on ceftizoxime sodium in rats. *Jpn J Antibiotics* 34:466-476.

Furuhashi T, Nomura A, Nakayoshi H (1979a): Fertility and perinatal study of cefaclor in rats. *Chemotherapy* 27:865-880.

Furuhashi T, Nomura A, Nakayoshi H (1979b): Teratological studies on cefuroxime in rabbits. *Chemotherapy* 27:245-92.

Furuhashi T, Nomura A, Komuro E et al (1982): Reproduction study on netilmicin. 4. Teratological study in rabbits. *Jpn J Antibiot* 35:659-666.

Furuhashi T, Nakayoshi (1983): Safety study on ceftazidime, fertility study in rats, teratological study in rats and perinatal-postnatal study in rats. *Chemotherapy* 31:968-986.

Gale PF, Cunliffe E (1972): *The Molecular basis of drug action*. Wiley, London.

Gallagher JS (1988): Anaphylaxis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 71:491-3.

García Alonso F, González de Suso MJ, Palop R, Carcas Antonio, Serrano MA (1988): *Ensayos clínicos en España (Monografías Técnicas)*. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikkos G, Gazis J (1981): Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med* 30; 87 (SA):49S-51S.

Gilbert T, Lelievre-Pegorier M, Malienou R, Meulemans A, et al (1987): Effects of prenatal and postnatal exposure to gentamicin on renal differentiation in the rat. *Toxicology* 43:301-313.

Girling DJ, Hitze HL (1979): Adverse reactions to rifampicin. *Bull. Who* 57:45-49.

Gilstrap LC et al (1988) (Citado en REPROTOX): Antibiotic concentration in maternal blood, cord blood and placental membranes in choorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 72:124-5.

Gobernado M et al (1977): Fosfomicyn in the treatment of gynecological infections. *Chemotherapy* 23(Supp 1):287-92.

Good R, Johnson G (1971): The placental transfer of kanamycin during late pregnancy. *Obstet Gynecol* 38:60-2.

Goodman Gilman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F (eds.) (1988): *The pharmacological basis of therapeutics*. 7th. ed. Macmillan, New York.

Grame S (1983): *Farmacología. Clínica y Terapéutica*. Barcelona.

Gray JE et al (1964) (Citado en REPROTOX): Animal toxicity studies of a new antibiotic, lincomycin. *Toxicol Appl Pharmacol* 6:476-96.

Gray JE et al (1966) (Citado en REPROTOX): Further toxicologic studies of lincomycin. *Toxicol Appl Pharmacol* 9:445-54.

Gray JE, Weaver RN, Bolert JA, Feenstra ES (1972): The oral toxicity of clindamycin in laboratory animals. *Toxicol Appl Pharm* 21:516- 531.

Greenaway JC, Fantel AG, Shepard TH (1981): In vitro metabolic activation of rifampicin teratogenicity. (abs) *Teratology* 23:37A.

Grosset J, Levetis S (1983): Adverse effects of rifampin. Rev Infect Dis 5 Suppl 3:S440-S446.

Guilbeau JA, Schoenbach EG, Schaub IG, Latham DV (1950): Aureomycin in obstetrics: therapy and prophylaxis. JAMA 143: 520-6.

Hamada Y, Imanishi M (1989): Reproduction study of mezlocillin in rats. 2. Teratogenicity study. Iyakunhin Kenkyu 9:986-96.

Hara H et al (1978) (Citado en REPROTOX): Effect of chloramphenicol on colony formation from erythrocytic precursors. Am J Hematol 5:123-130.

Harcourt JK, Johnson NW, Storey E (1962): In vivo incorporation of tetracycline in the teeth of man. Arch Oral Biol 7:431-7.

Hasegawa Y, Yoshida T (1977): Teratological studies on tobramycin in mice and rats. Chemother 11:688-694.

Hasegawa Y, Yoshida T, Kozen T (1979): A teratological studies on tobramycin in rats and rabbits. Chemotherapy 27:658-81.

Hassert GL et al (1973) (Citado en REPROTOX): Toxicological, pathological, and teratological studies in animals with cephradine. Antimicrob Agents Chemother 3:682-5.

Hastreiter A et al. (1967) : Cardiovascular lesions associated with congenital rubella. J. Pediatr. 71:59.

Havelka J et al (1968) (Citado en REPROTOX): Excretion of chloramphenicol in human milk. Chemotherapy 13:204-11.

Heilman FR, Herrell WE, Wellman WE, Geraci JE (1952): Some laboratory and clinical observations on a new antibiotic, erythromycin (Ilotycin). Proc Staff Meet Mayo Clin 27:285-304.

Heinonen OP, Slone D, Shapiro S (1977): Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, Massachusetts: Publishing Sciences Group Inc, Littleton, Mass.

Helm F et al (1976) (Citado en Reprotox): Untersuchungen über den Einfluss der Kombination Sulfamoxol Trimethoprim (CN 3123) auf Fertilität und Embryonalentwicklung an Ratten und Kaninchen. Arzneim Forsch 26:643-651.

Hickey TE et al (1980) (Citado en REPROTOX): Cefadroxil - A new antibiotic with low toxicity potential. Infection (suppl 5):S549-S553.

Holdiness MR (1987): Transplacental pharmacokinetics of the antituberculosis drug. Clin Pharmacokinet 13:125-9.

Hitchings GH (1969): Species differences among dihydrofolate reductase as a basis for chemotherapy. Postgraduate Medical Journal 45 (Suppl).

Holtzman JL (1976): Gentamicin neuromuscular blockade. (Letter) Ann Intern Med 84:55.

Hurley LS, Tuchmann-Duplessis H (1963): Influence de la tetracycline sur le développement pré- et post-natal du rat. CR Acad Sci (Paris) 257:302-4.

Huy PTB, Meulemas A, Wassef M, Manuel C, Sterkers O, Amiel C (1983): Gentamicin persistence in rat endolymph and perilymph after a two-day constant infusion. Antimicrob Agents Chemoter 23:344- 346.

Irikura T, Suzuki H, Sugimoto T (1981a): Reproduction studies of AM-715 in mice. II. Teratological study. Chemotherapy 29:895-914.

J de Abajo y cols. (2001): Fármacos y Embarazo. Asociación española de Derecho farmacéutico.

Jaffe P et al (1975) (Citado en REPROTOX): Incidence of congenital limb-reduction deformities. Lancet 1:526-527.

Jick H, Holmes LB, Hunter JR, Madsen S, et al. (1981): First-trimester drug use and congenital disorders. JAMA 246:343-346.

Johnston MM et al (1990) (Citado en REPROTOX): Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: a randomized, prospective, double-blind trial. Am J Obstet Gynecol 163:743-7.

Jordhein O, Hagen AG (1980): Study of ampicillin levels in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid following administration of pivampicillin. Acta Obstet Gynecol Scand 59:315-7.

Jeannel D et al. (1988) : Epidemiology of toxoplasmosis among pregnant women in the Paria area. Int. J. Epidemiol. 17 :595-602.

Jones HC (1973): Intrauterine ototoxicity. A case report and review of literature. J Natl Med Assoc 65(3):201-203.

Kass EH, McCormack WM (1984): Genital mycoplasma infection and perinatal morbidity. N Engl J Med 311:258.

Kauffman R, Morris J, Azarnoff D (1975): Placental transfer and fetal urinary excretion of gentamicin during constant rate maternal infusion. Pediatr Res 9:104-7.

Kawasaki H, Yamada Y, Takei T (1982): Ototoxicity study of netilmicin in pregnant guinea pigs and the embryo. Jpn J Antibiot 35:1553-1561.

Kelley-Buchanan C (1989): Peace of mind during pregnancy. Dell publishing.

Kelsey JJ, Moser LR, Jennings Jc, Munger MA (1994): Presence of azithromycin breast milk concentrations: a case report. *AM J Obstet Gynecol* 170:1375-6.

Kenny MT, Strates B (1981): Metabolism and pharmacokinetics of the antibiotic rifampin. *Drug Metab Rev* 12:159-218.

Kern G (1962): Zur frage der intrauterinen streptomycin schadigung. *Schweiz Med Wochenschr* 92:77-79.

Kiefer L, Rubin A, McCoy JB, Foltz EL (1955): The placental transfer of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol* 69:174-7.

Klein KL et al (1981): Aspirin-induced teratogenesis: A unique pattern of cell death and subsequent polydactyly in the rat. *J Exp Zool* 216: 107 – 112.

Kleinbaunn DG, Lawrence L (1980): *Epidemiology researc. Priciples and quantitative methods*. Lifetime Learning Publication, California.

Kline AH, Blattner Rj, Lunin M (1966): Transplacental effect of tetracyclines on teeth. *J Am Med Assoc* 188:178-80.

Koeda T, Moriguchi M (1973): Teratological studies of 3,4- dideoxykanomycin B (DBK) in rats and mice. *Jpn J Antibiot* 26:40-48.

Koeda et al (1979) ; (1980): Teratological studies of fosfomycin. *Jpn J Antibiotic*.

Korones S et al. (1965) : Congenital Rubella Syndrome. *Am J. Dis. Child.* 110:434.

Khoury MJ, Cordero JF, Greenberg J, James LM, Erickson JD (1983): A population study of the VACTERL association: Evidences for its etiologic heterogeneity. *Pediatrics*, 55:815.

Koutras A, Fisher S (1982): Niikawa-Kuroki syndrome: a new malformation syndrome of postnatal dwarfism, mental retardation, unusual face and protruding ears. *J Pediatr* 101:417-419.

Kozma C, Araujo A G (1980): *Los medicamentos y el embarazo*. Ed Cirde. Madrid.

Kraybill EN, Chaney NE, McCarthy LR (1980): Transplacental ampicillin: inhibitory concentrations in neonatal serum. *Am J Obstet Gynecol* 138:793-6.

Krejci L et al (1980) (Citado en REPROTOX): Eye changes due to systemic use of tetracycline in pregnancy. *Ophthalmic Res* 12:73-7.

Kreutz VR (1981): Investigation on the influence of trimethoprim at the intrauterine development in the rat. *Anat Anz* 149:151-159.

Krohn K (1991): Gynaecological tissue levels of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10:864-8.

Kunin CM, Brandt D, Wood H (1969): Bacteriologic studies of rifampicin, a new semisynthetic antibiotic. *J Infect Dis* 119:132-137.

Landers DV et al (1983) (Citado en REPROTOX): Antibiotic use during pregnancy and the postpartum period. *Clin Obstet Gynecol* 26:391.

La Foret E, Lych C (1947) : Multipl congenital defects following maternal varicella. *N. Engl. J. Med.* 236:534.

Lelievre-Pegorier M, Gilbert T, Sakly R, Meulemans A, Merlet-Benichou CM (1987): Effect of fetal exposure to gentamicin on kidneys of young guinea pigs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 31:33-92.

Lenz V (1961): Kindliche missbildungen nach medikament-einnahme wahrend der graviditat. *Dtsh Med Wochenschr* 86:2555.

Leroux ML (1950): Existe-t-il une surdite congénitale acquise due a la streptomycine? Ann Otolaryngol 67:194-196.

Lockwood CJ, Costigan K, Ghidine A (1993): Double-blind, placebo-controlled trial of piperacillin sodium preterm membrane rupture (abstract). Am j Obstet Gynecol 168:378.

Lowe C (1964): Congenital defects among children born under supervision or treatment for pulmonary tuberculosis. Br J Prev Soc Med 18:14-16.

Luft B, Remington J (1985): Toxoplasmosis of the central nervous system. Current Clinical Topics in Infectious Diseases. Vol 6, 315-358.

Luzzato L, Apirion D, Schlessinger D (1969): Polyribosome depletion and blockage of the ribosome cycle by streptomycin in Escherichia coli. J Mol Biol 42:315-335.

MacAulay M, Abou-Babe M, Charles D (1966): Placental transfer of ampicillin. Am J Obstet Gynecol 96:943-50.

Mackler et al (1975) (Citado en REPROTOX): Studies of the development of congenital anomalies in rats. Effects of inhibition of mitochondrial energy systems on embryonic development. Teratology 12:291-6.

Madisso H et al (1967) (Citado en REPROTOX): Toxicologic and teratologic studies on antibiotics in rabbits. Toxicol Appl Pharmacol 10:379.

Mallie JP, Gerard H, Gerard A (1984): Gentamicin administration to pregnant rats: Effect on fetal renal development in utero. Dev Pharmacol Ther 7 (Suppl 1): 89-92.

Mallie JP et al (1986) (Citado en REPROTOX): In-utero gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Pediatr Pharmacol (NY) 5:229-39.

Mantovani A, Macri C, Stazi AV et al (1992): Tobramycin-induced changes in renal histology of fetal and newborn Sprague-Dawley rats. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 12:19-30.

Markham JK et al (1978) (Citado en REPROTOX): Reproduction studies on cefaclor (Lilly cephalosporin 99638) in four species. *Toxicol Appl Pharmacol* 45:292.

Marone P et al (1988): Fosfomicin trometamol in the treatment of urinary tract infections during pregnancy. A multicenter study. 3rd International Congress, Infections in Obstetrics and Gynecology, Pavia, Italy.

Martínez Frías ML y Salvador J: Manual Operacional del ECEMC. Ed. ECEMC,1987.

Martínez Frías ML (1989): Medicamentos y teratogenia. Revisión bibliográfica y situación en España. Monografías Técnicas. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Martínez Frías ML (1995): Propuestas del comité de epidemiología de la SIADP. Creación en España de un registro nacional de interrupciones voluntarias del embarazo por malformaciones congénitas. *Progresos en diagnóstico prenatal*, vol. 7. N° 3 : 198-200.

Martínez Frías ML, García Mazario MJ, Caldas CF, Conejero Gallego MP, Bermejo E, Rodríguez Pinilla E (2001): High maternal fever during gestation and severe congenital limb disruptions. *Am J Med Genet* . Jan 15;98(2):201-3.

Martelli A et al (1991) (Citado en REPROTOX): Genotoxicity testing of chloramphenicol in rodent and human cells. *Mutat Res* 260:65-72.

Marynowsky A, Sianozecka E (1972): Comparison of the incidence of congenital malformations in neonates from healthy mothers and from patients treated because of tuberculosis. *Ginekol Pol* 43:713-715.

Matsuda H et al (1978) (Citado en REPROTOX): Toxicological studies of CS1170. 2. Reproductive studies of CS 1170 in mice and rats. Sankyo Kenkyasho Nenpo (Ann Rep Sankyo Res Lab) 30:148-167.

Matsuzaki M, Akutsu S, Mukogawa H et al (1975a): Teratological studies of aminoglycosides (BB-K8) in mice and rats. Jpn J Antibiot 28:372-384.

Matsuzaki M, Akutsu S, Mukogawa H, Aizawa T (1975b): Teratological studies in rabbit. Jpn J Antibiot 28:366-371.

Mayer D, Bruch K (1986): No indications for the mutagenicity of ofloxacin. Infection 14, Suppl 1:S108-9.

McColl JD et al (1965) (Citado en REPROTOX): Effect of some therapeutic agents on the developing rat fetus. Toxicol Appl Pharmacol 7:409-17.

McCormack WM, Rosner B, Lee Y-H, Munoz A, et al. (1987): Effect of birth weight of erythromycin treatment of pregnant women. Obstet Gynecol 69:202-207.

McGregor JA Richter R, French JI (1986): Adjunctive erythromycin treatment for idiopathic preterm labor: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 154:98-103.

McGregor JA, French JI, Richter R (1990): Antibiotic inhibition of bacterially induced fetal membrane weakening. Obstet Gynecol 76:124-128.

Medicines in pregnancy. An australian categorisation of risk of drug use in pregnancy. Australian government publishing service, Camberra, 1989.

Medina A, Fiske N, Hjelt-Harvey I et al (1963): Absorption, diffusion, and excretion of a new antibiotic, lincomycin. Antimicrob Agents Chemother 189-196.

Mela V, Filippi B (1957): Una carenza vitaminica insorta nel corso di un trattamento

antibiótico puede tener efecto teratogénico. *Minerva Med* 48:2459-62.

Merenstein GB, Todd WA, Brown G, Yost CC, Luzier T (1980): Group B beta-hemolytic streptococcus: randomized controlled treatment study at term. *Obstet Gynecol* 55:315-318.

Mickal A, Panzer JD (1975): The safety of lincomycin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 121:1071-4.

Miettinen OS (1985): *Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine.*, Wiley Medical Publication. New York. USA.

Mitelman F, Kolning AM, Strombeck B, Norrby R et al (1988): No cytogenetic effects of quinolone treatment in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 31:936-7.

Mizuno S, Metsuda S, Mori S (1969): Clinical evaluation of cephalexin in obstetrics and gynaecology. *Proc Symp Clin Evaluation of Cephalexin*, Royal Society of Medicine, London.

Moore RD, Smith CR, Lietman PS (1984) Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J Infect Dis* 149: 23-30.

Moriguchi M, Fujita M, Koeda T (1972b): Teratological studies on SF- 837 in mice. *Jpn J Antibiot* 25:193-198.

Morrissey RE, Tyl RW, Price Cj, Ledoux TA (1986): The developmental toxicity of orally administered oxytetracycline in rats and mice. *Fund Appl Toxicol* 7:434-43.

Murray EDS (1981): Nalidixic acid in pregnancy. *Br Med J* 282:224.

Nakada H et al (1980) (Citado en REPROTOX): Toxicity test of cefoperazone (T-1551) Reproductive study in rats. *Chemotherapy* 28:268-291.

New Zealand Committee on Adverse Drugs Reactions (1971). Sixth Annual Report. NZ Med J 74:623-7.

Nishimura K, Tanimura T (1976): Clinical Aspect of the Teratogenicity of Drugs, Excerpta Medica, American Elsevier, New York.

Nishio A, Ryo S, Miyao N (1987): Effects of gentamicin, exotoxin and their combination on pregnant mice. The Bulletin of the Faculty of Agriculture, Kagoshima University 37:129-136.

Nomura T et al (1976) (Citado en REPROTOX): Teratogenic effects of some antimicrobial agents on mouse embryo. Teratology 14:250.

Nomura A et al (1979) (Citado en REPROTOX): Reproduction study of cefaclor. I. Teratological study in mice, rats, and rabbits. Chemotherapy 27[Suppl 7]:846-64.

Nomura T, Kimura S, Kanzaki T et al (1984): Induction of tumors and malformations in mice after prenatal treatment with some antibiotic drugs. Med J Osaka Univ 25(1-2):13-17.

Nurazyan AG (1973): Distribution of antibiotics in the organism of a pregnant rabbit and its fetus. Antibiotiki 18:268-9.

Oberheuser F (1971): Praktische erfahrungen mit medikamenten in der schwangerschaft. Therapiewoche 31:2200.

Ochoa AG (1971): Trimethoprim and sulfamethoxazole in pregnancy. J Am Med Assoc 217:1244.

Onejeume AU, Khan KM (1984): Morphologic study of effects of kanamycin on the developing cochlea of the rat. Teratology 29:57-71.

Oshima T, Iwadare M (1973): Studies of Josamycin proprionate. JPN J Antibiot

26:148-153.

Pagnini G, Pelagalli GU, Di Carlo F (1971): Effect of nalidixic acid on the chick embryo and on pregnancy and embryonic development in rabbits and rats. *Atti Soc Ital Sci Vet* 25:137-40.

Paryani S, Arvin A (1986) : Intrauterine Infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *N. Eng. J. Med.* 314:1542.

Parvaiz A, Javed I, Abdul W (1995): Ciprofloxacin for multiresistant enteric fever in pregnancy. *Lancet* 2:307-308.

Pedler SJ, Bint AJ (1985): Comparative study of amoxicillin-clavulanic acid and cephalexin in the treatment of bacteriuria during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 27:508-10.

Peiker G, Traeger A (1983): Placental passage of nalidixic acid (Negram) and pharmacokinetic studies in the newborn infant. *Pharmazie* 38:613-5.

Peterson ML et al (1992) (Citado en REPROTOX): Transplacental transfer of cephalexin. *Clin Med* 79:23-4.

Petrova TB (1984): [Structure of the thymus gland of the rat in the prenatal and early postnatal periods of development after exposure to tetracycline during the period of fetogenesis]. *Arkh Anat Gistol Embriol* 87:61-6.

Pestka S (1971): Inhibitors of ribosome functions. *Annual Review of Biochemistry* 40:769.

Philipson A, Sabath LD, Charles D (1973): Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. *N Engl J Med* 288:1219-20, 1973.

Philipson A, Sabath LD, Charles D (1976): Eritromycin and clindamycin absorption

and elimination in pregnant woman. Clin Pharmacol Ther 19: 68-77.

Philipson A (1977): Pharmacokinetics of ampicillin during pregnancy. J Infect Dis 136:370-6.

Pino A, Maura A, Villa F, Masciangelo L (1991): Evaluation of DNA damage induced by norfloxacin in liver and kidney of adult rats and in fetal tissues after transplacental exposure. Mutat Res 264:81-5.

Posner AC, Prigot A, Konicoff NG (1956): Tetracycline in obstetric infections. In Antibiotics Annual, 1954-55, New York, Medical Encyclopedia, pp. 345-8.

Pumarola A (1975): Microbiología desde 1960 hasta la actualidad. En Laín Entralgo, P. (dir): Historia Universal de la Medicina. Salvat Editores.

Ragni N (1990): Fosfomicin trometamol single-dosis versus pipemidic acid 7 days in the treatment of bacteriuria in pregnancy. Clinical report, 29 November 1990. Data of file, Forest Laboratories.

Raphael et al (1983) (Citado en Reprotox): Transplacental Kanamycin ototoxicity in the guinea pig. Arch Otorhinolaryngol 238:45-51.

Ravid R, Roaff R (1972): On the possible teratogenicity of antibiotic drugs administered during pregnancy. In Klingberg MA et al [eds]: Drugs and Fetal Development, NY, Plenum Press, pp 505-10.

Reeves DS (1992): Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomicin trometamol: a review. Infection 1992;20 (Suppl 2):S313-S6.

Reid DWJ, Caille G, Kauffman NR (1975): Maternal and transplacental kinetics of trimethoprim and sulfamethoxazol, separately and in combination. Can Med Assoc J 112:67s-72s.

Remington JS, Desmonts G, Klein JO (1983): Toxoplasmosis. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 143-363.

Rendle-Short TJ (1962): Tetracycline in teeth and bone. Lancet 1:1188.

REPROTOX Online Database. Washington, D.C.

Riskaer N, Christensen E, Hertz H (1952): The toxic effects of streptomycin and dihydrostreptomycin in pregnancy, illustrated experimentally, Acta Tuber Pneumol Scand 27:211-216.

Robinson GC, Cambon KG (1964): Hearing loss in infants of tuberculous mothers treated with streptomycin during pregnancy. N Eng J Med 271:949-951.

Rosa F (1993) (Citado en el BRIGGS): Personal Comunicación, FDA.

Ross S, Burke P, Sites J, Rice EC, Washintongton JA (1950): Placental transmission of chloramphenicol (Chloromycetin). JAMA 142:1361.

Rothman KJ (1987): Epidemiología moderna. Ed. Díaz de Santos, Madrid.

Rubin A, Winston J, Rutledge M (1950): Effects os streptomycin upon the human fetus. Am J Dis Child 82:6-14.

Ryan GM Jr, Abdella TN, McNeeley SG et al (1990): Chlamydia Trachomatis infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. Am J Obstet Gynecol.

Sande MA et al (1980) (Citado en REPROTOX): Antimicrobial Agents. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics Gilman AG et al (eds) Macmillan Publ Co, p 490.

Sato T, Kaneko Y, Saegusa T (1980a): Reproduction studies of cinoxacin in rats. Chemotherapy 28 (Suppl 4):484-507.

Sato T, Kobayashi F (1980b): Teratological study on cinoxacin in rabbits. *Chemotherapy* 28 (Suppl 4):508-515.

Savini EC, Moulin MA, Herrou MFJ (1968): Effets teratogenes de l'oxytetracycline. *Therapie* 23:1247-60.

Savitskaia TN (1984): [Features of the structure of the mesenteric and tracheobronchial lymph nodes in rat offspring after exposure to tetracycline]. *Arkh Anat Gistol Embriol* 87:66-72.

Schachter J et al (1986) (Citado en REPROTOX): Experience with the routine use of erythromycin for chlamydial infections in pregnancy. *N Engl J Med* 314:276-9.

Schaefer C, Elisabeth A, Thierry V et al (1996): Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services. *Obstetrics Gynecology Reprod Biol* 69:83-89.

Schatz A, Bugie S, Waksman SA (1944): Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Proc Soc Exp Biol Med* 57:244-248.

Scheiner. Product information. Monurol. Forest Laboratories, 1997.

Schick B, Hom M, Librizzi R, Donnenfeld A (1996): Pregnancy outcome following exposure to clarithromycin. *Reprod Toxicol* 10:162.

Schiffman P y cols (1977): Typhoid fever in pregnancy with probable typhoid hepatitis. *NY State J Med* 77:1778-9.

Schultz JC, Adamson JS Jr, Workman WW, Normal TD (1963): Fatal liver disease after intravenous administration of tetracycline in high dosage. *N Engl J Med* 269:999-1004.

Schluter G (1985): Osterotoxic effect of ciprofloxacin on Beagle dogs. In: Proceeding of 1 st International ciprofloxacin workshop, Leverkusen (Bayer), 6-8 Nov. p. 61-70.

Schwarz RH et al (1979) (Citado en REPROTOX): Antibiotics in pregnancy. South Med J 72:1315-8.

Scott WC, Warner RF (1950): Placental transfer of chloramphenicol (Chloromycetin). J Am Med Assoc 142:1331-2.

Shannon K, Philips I (1982): Mechanisms of resistance to aminoglycosides in clinical isolates. J Antimicrob Chemother 9:91-102.

Shimada H et al (1980) (Citado en REPROTOX): Lack of induction of dominant lethal mutations in male mice by nalidixic acid. Toxicol Lett 7:165-70.

Shimizu M et al (1984) (Citado en REPROTOX): Reproductive studies of ceftriaxone (RO 13-9904) in the rat. Clin Rep 18:1891-1922.

Skalko RG, Gold MP (1974): Teratogenicity of methotrexate in mice. Teratology 9:159-164.

Smith CR, Baughman KL, Edwards CQ, Rogers JF, Lietman PS (1977): Controlled comparison of amikacin and gentamicin. N Engl J Med 196:349-353.

Snedecor GW, Cochran WG (1989): Statistical Methods. 8^a Ed. Ames: Iowa State University Press. Iowa.

Snider DE, Layde PM, Johnson NW, Lyle MA (1980): Treatment of tuberculosis during pregnancy. Amer Rev Resp Disease 122:65-79.

Speert H (1940): The placental transmission of sulfanilamide and its effects upon the fetus and newborn. Bull. John Hopkins Hosp. 66:139-155.

Steen JSH, Stainton-Ellis DM (1977): Rifampicin in pregnancy. *Lancet* 2:604-605.

Stenchever MA et al (1967) (Citado en REPROTOX): Effect of nalidixic acid on human chromosome integrity. *Am J Obstet Gynecol* 107:329-30.

Strafford BF (1966): Observations on laboratory rodents treated with Rifamide during pregnancy. *Med J Australia* 1:10-12.

Stramba-Badiale M, Guffanti S, Porta N et al (1993): QT interval prolongation and cardiac arrest during antibiotic therapy with spiramycin in a new born infant. *Am Heart J* 126:740-2.

Streissguth A et al (1970): Mental development of children with congenital rubella syndrome. *Am J. Obstet. Gynecol.* 108:391.

Sugisaki T et al (1981) (Citado en REPROTOX): Teratological study of cefotaxime given intravenously in rabbits. *Oyo Yakuri* 21:375-84.

Sugisaki T et al (1981) (Citado en REPROTOX): Reproduction studies of cefotaxime in mice. *Oyo Yakuri* 21:351-73.

Sutherland JM (1959): Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. *J Dis Child* 97:761-7.

Suzuki Y, Takenchi S (1961): Etude experimentale sur l'influence de la streptomycine sur l'appareil auditif du fœtus apres administration de doses variees a la mere enceinte. *Keio J Med* 10:31-41.

Tai PC, Wallace BJ, Davis BD (1978): Streptomycin causes misreading of natural messenger by interacting with ribosomes after initiation. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 75:275-279.

Takai A et al (1977) (Citado en REPROTOX): Toxicity tests of Y-1220. VI. Reproductive study in mice. *Chemotherapy* 25: 915-27.

Takase A (1965): Clinical and laboratory studies of antibiotic in the field of obstetrics and gynecology. *Chemoterapy* 27. (Suppl) 666-71.

Takaya M (1965): Teratogenic effects of antibiotics. *J Osaka City Med Ctr* 14:107-115.

Takayama S, Watanabe T, Akiyama Y et al (1986): Reproductive toxicity of ofloxacin. *Arzneimittelfords-chung* 36 (8):1244-8.

Tanase H, Hiroshi K (1988): Toxicological studies on CS-807. IV. Reproduction study on CS-807 administered during the period of fetal organogenesis in rats. *Chemotherapy (Tokyo)*, 36 (Suppl 1):320-8.

Taniguchi H, Himeno Y, Hoshino K, Ichifi T, Ogata H, Inoue H, Kodama R (1984): Reproduction studies of sisomycin. Teratogenicity in rats by intravenous administration. *Yakuri to Chiryō* 12:2759-2767.

Taniguchi H, Ohtsuka T, Setoguchi T, Fujita M, Ichiki T, Ohkubo M, Ogata H, Noguchi K, Kodama R (1984): Reproduction study of sisomycin intravenous administration. Teratogenicity in rabbits. *Yakuri to Chiryō* 12:2727-2757.

Tanioka Y, Koizumi H, Inaba K (1978): Teratogenicity test by intramuscular administration of sisomycin in rhesus monkeys. *CIEA Precil Rpt* 4:57-71.

Tanioka Y, Koizumi H (1979): Effects of T-1551 on the fetus of rhesus monkeys. *Preclin Rept Cent Inst Exp Animal* 5:145-156.

Tauchi K et al (1980a) (Citado en REPROTOX): Studies on the toxicity of cefadroxil (S-578). VI. Teratogenic study in rats. *Jpn J Antibiot* 33:487-496.

Tauchi K et al (1980b) (Citado en REPROTOX): Studies on the toxicity of cefadroxil (S-578). VII. Teratogenic study in rabbits. Jpn J Antibiot 33:497-502.

Thoumsin H et al (1990) : Fosfomicin trometamol versus nitrofurantoin in multiple dose in pregnant women. Preliminary results. Infection (suppl 2):S94-S7.

Tuchmann-Duplessis H, Mercier-Parot L (1969): Influence d'un antibiotique, la rifampicine, sur le developpement prenatal des rongeurs. C R Acad Sci (d) (PARIS) 269:2147-2149.

Van Look PFA, Top-Huisman M, Gnodde HP (1981): Effect of ampicillin or amoxicillin administration on plasma and urinary estrogen levels during normal pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 12:225-33.

Varpela E, Hietalahti J, Aro MJT (1969): Streptomycin and dihydrostreptomycin medication during pregnancy and their effect on the child's inner ear. Scand J Respir Dis 50:101-109.

Velasco A, Lorenzo P, Serrano J, Andres-Telles F (1992): Farmacología. Ed. Interamericana.

Warkani J (1979): Antituberculous drugs. Teratology 20:133-138.

Watanabe T et al (1978) (Citado en REPROTOX): Toxicological studies on ceftioxin. IV. Influence of ceftioxin on reproduction in mice and rats. Chemotherapy 26:205-27.

Watson E, Stow R (1948): Streptomycin therapy: effects on fetus. JAMA 137:1599-1600.

Weinberg EH, Field WE, Gray WD, Klein MF, et al (1981): Preclinical studies of netilmicin. Arzneimittelforschung 31:816-822.

Weinstein A, Gibbs R (1968): Placental transfer of clindamycin and gentamicin in

term pregnancy. Am J Obstet Gynecol 124:688-91.

Weisberg G (1992): Personal communication. Abbot Laboratories. March 17.

Weiss CV, Glazco AJ, Wenston JK (1960): Chloramphenicol in the newborn infant. A physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses. N Engl J Med 262:787-94.

Weistein (1976): Host determinants of response to antimicrobial agents. N Eng J Med 279:467,524,580.

Welles JS, Emmerson JL, Nickander R (1969): Toxicology and pharmacology of cephalexin in laboratory animals. Antimicrob Agents Chemother: 489-496.

Welles JS, Emmerson JL, Gibson WR, Nickander R, Owen NV, Anderson RC (1973): Preclinical toxicology studies of tobramycin. Toxicol Appl Pharmacol 25:398-409.

WenK RE, Gebhardt FC, Behagavan BS, Lustgarten JA, McCarthy EF (1981): Tetracycline-associated fatty liver of pregnancy, including possible pregnancy risk after chronic dermatologic use of tetracycline. J Reprod Med 26:135-41.

Williams JD, Condie AP, Brummfitt N, Reeves DS (1969): The treatment of bacteriuria in pregnant women with sulphamethoxazole and trimethoprim. Postgrad Med J 45(Suppl):71-76.

Willman K, Pulkkinen M (1971): Reduced maternal plasma and urinary estriol during ampicillin treatment. Am J Obstet Gynecol 109:893-6.

Wilson JG y cols. (1977): Comparative distribution and embryotoxicity of acetylsalicylic acid in pregnant rats and rhesus monkeys. Toxicol Appl Pharmacol 41:67 – 78.

Woltz J, Wiley M (1945): Transmission of streptomycin from maternal blood to the

fetal circulation and the amniotic fluid. Proc Soc Exp Biol Med 60:106-7.

Yanagihara K (1986): Fundamental studies on effects of kanamycin on pregnant rats and the fetus. Sanfujinka no Shimpo (Adv Obstet Gynecol) 12:484-486.

Ylikorkala O, Sjostedt E, Jarvinen PA, Tikkanen R, Raines T (1973): Trimethoprim-sulfonamide combination administered orally and intravaginally in the 1st trimester of pregnancy: its absorption into serum and transfer to amniotic fluid. Acta Obstet Gynecol Scand 52: 229-34.

Yoshioka H, Monma T, Matsuda S (1975): Placental transfer of gentamicin. J Pediatr 80: 121-3.

Yow MO (1977): An overview of pediatrics experience with amikacin. Am J Med 62:954-958.

Zinner S (1990): Fosfomicin trometamol versus pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. Chemotherapy 36 (Suppl 1):50-2.