

Consumo de Antihistamínicos-H₁ durante el primer trimestre del embarazo en España, y estimación del riesgo global para defectos congénitos en el recién nacido

José Arias-Rico

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

Eva Bermejo-Sánchez

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid. Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid.

Grupo Periférico del ECCEMC

Diferentes Servicios de Hospitales, que se detallan en la Sección VIII de este Boletín.

Paloma Fernández

Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid.

María Luisa Martínez-Frías

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid. Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid.

Corresponsal: mlmartinez.frias@isciii.es

Bol ECCEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 148-162 (2011)

Summary

Title: Consumption of H₁ antihistamines during the first trimester of pregnancy in Spain, and estimation of the overall risk for congenital defects in the newborn.

H₁ antihistamines (H₁A) are drugs that have been used for many years for treatment of allergic diseases, as for the control of nausea and morning sickness in pregnant women. Here it is analyzed the evolution of their global use during gestation and by the different groups of H₁A, along the last 31 years in the ECCEMC data. In addition, their potential risk on the embryo development regarding congenital defects is analysed. The data belongs to the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC), for the period 1977-2008. The ECCEMC is a hospital-based, case-control study and surveillance system, aimed at performing clinical and epidemiological studies on congenital defects, the methodology of which includes the collection of about 310 items on each newborn infant registered, whether case or control, on their pregnancy and family history, and many types of prenatal exposures. During the study period the ECCEMC surveyed and examined a total of 2,607,822 consecutive newborns, and a total of 39,561 out of them had congenital defects identifiable during the first three days of life. After having excluded those cases diagnosed centrally at ECCEMC as presenting with syndromes, the studied samples were 33,056 cases and 32,258 controls. The total data of the different tables may not be the same because they include only the cases and controls with each data specified.

The analysis of the evolution of H₁A consumption by pregnant women in Spain along the years showed a statistically significant increasing trend, from 12.66% and 11.51% for cases and controls, respectively, in 1977 to 13.90% and 15.86%, respectively, in 2008. This increase has occurred at the expense of doxilamine

(combined with vitamin B₆) used as an antiemetic, and of three subgroups of H₁A used in the control of allergic processes (Alquilamines, Piperazines, and Piperidines). None of the subgroups of H₁A has shown an increased risk for birth defects (after its use during the first trimester of pregnancy), except the group of Piperidines (OR=6.83; p=0.003). However, due to the small samples of exposed infants, it is not possible to perform any type of multivariate analysis to control for possible confounders. Hence, we cannot rule out that the observed risk could be due to uncontrolled factors.

If a pregnant woman had allergic problems and needs to be treated, she has to be treated because the risks for her and for the embryo overwhelm the ones derived from the treatment if any. For such treatment, if the allergic process only can be controlled with a piperidine, this product could be used, although not as the first option. On the other hand, the combination of doxilamine and pyridoxine (vitamin B₆) is a safe option for the control of nausea and vomiting during pregnancy.

Palabras clave/ Key words: Antihistamínicos, embarazo, riesgo, defectos congénitos / Antihistamines, pregnancy, risk, congenital defects.

INTRODUCCIÓN

La histamina es una sustancia producida por el organismo, que interviene en la respuesta alérgica inmediata y en la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC) y periférico¹. Es pues uno de los principales mediadores de la inflamación alérgica, actuando en diferentes órganos (piel, ojos, mucosa nasal y bronquios), dando lugar a los síntomas clásicos. Por otra parte, la histamina, al ser un neurotransmisor, entre otras acciones, intensifica la vigilia e inhibe el apetito.

En los años 60 del siglo pasado se observó que la histamina actuaba sobre diferentes receptores, por lo que los antagonistas de esos receptores juegan un papel importante en la inhibición de los efectos de la histamina. Los fármacos antihistamínicos actúan bloqueando los receptores de la histamina, y aunque hay cuatro receptores (H_1 , H_2 , H_3 y H_4), los que se consideran como fármacos antialérgicos son los que antagonizan los receptores H_1 (AH1). Entre los AH1 se distinguen tres grupos: los de primera, segunda y tercera generación. Los primeros atraviesan la barrera hematoencefálica, pasan al sistema nervioso central y actúan sobre receptores muscarínicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos o alfa-adrenérgicos, por lo que pueden producir sueño, y también efectos anticolinérgicos marcados². Los de segunda generación no atraviesan la barrera hematoencefálica y tienen un efecto mucho más selectivo para los receptores H_1 periféricos, y menor para los receptores colinérgicos e histaminérgicos a nivel del SNC³, por lo que no suelen producir sueño, ni tienen efecto anticolinérgico. En la última década, se han comercializado los AH1 de tercera generación, que son enantiómeros activos o metabolitos activos de los AH1 de segunda generación⁴ (Cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación de los antihistamínicos H1 por grupos químicos

Subgrupos Terapéuticos	AH1 (1ª generación)	AH1 (2ª/3ª generación)
Etanolaminas	Difenhidramina, Dimenhidrinato, Clemastina, Carbinoxamina, Doxilamina	
Alquilaminas	Bromfeniramina, Dexclorfeniramina, Clorfeniramina	
Etilendiaminas	Pirilamina, Tripelenamina	
Fenotiacinas	Prometazina	Mequitazina
Piperazinas	Ciclizina, Meclizina	Cetirizina, Oxatomida
Piperidinas		Loratadina, Acrivastina, Azelastina, Ebastina, Mizolastina, Fexofenadina, Desloratadina

Los AH1 se utilizan en la práctica clínica fundamentalmente en pacientes con procesos alérgicos. Sin embargo, y especialmente los de primera generación, también se utilizan en pacientes con insomnio y como antieméticos en las mujeres embarazadas. Por este motivo, el consumo de AH1 durante la gestación es elevado ya que, aparte de las mujeres embarazadas con alergia, también están expuestas aquellas que los utilizan para el control de las náuseas y vómitos propios de la gestación. Se ha estimado que entre el 4 y el 10% de las embarazadas utilizan AH1 durante el primer trimestre, y entre el 8 y el 15% lo hacen durante cualquier momento de la gestación⁵⁻⁷.

Entre los AH1, la doxilamina actúa aumentando el umbral de excitación de las neuronas del centro regulador del vómito², por lo que tiene un efecto antiemético. Basado en este efecto, en la mitad de los años 50 del siglo pasado se comercializó un preparado farmacéutico como antiemético para las mujeres embarazadas (llamado Bendectin[®], y en España Merbental[®]), compuesto por doxilamina, piridoxina y dicloverina. En el año 1977, se reformuló dicho producto para excluir la dicloverina porque no aportaba eficacia alguna. Sin embargo, y a pesar de que su utilización fue muy alta en todo el mundo, la compañía farmacéutica anunció en 1983 el cese de su fabricación. Esa decisión estuvo

motivada porque, tras el drama que supuso el descubrimiento del efecto de la talidomida, la compañía que comercializaba el Bendectin® tuvo que hacer frente a tantos litigios por imputación de teratogenicidad a este producto (a pesar de que no se había demostrado que produjera defectos congénitos en los seres humanos)^{8,9}, que el coste resultaba demasiado alto. Sin embargo, la combinación doxilamina más piridoxina sigue estando comercializada actualmente tanto en Canadá como en Europa (en España con el nombre comercial Cariban®), y se considera el tratamiento de elección para el control de las náuseas/vómitos propios de la gestación.

Respecto a la potencial teratogenicidad de los AH1 utilizados en procesos alérgicos, los trabajos en experimentación animal sobre ciclizina^{10,11}, difenhidramina^{12,13}, loratadina¹⁴ y meclizina¹⁵, utilizando dosis muy superiores a las terapéuticas en los seres humanos, observaron un incremento del riesgo para malformaciones congénitas. Sobre todo para paladar hendido¹⁰, retraso en el descenso testicular¹³ e hipospadias¹⁴. Sin embargo, en trabajos realizados sobre datos de mujeres embarazadas en relación con los antihistamínicos de más amplio uso, como clorfeniramina¹⁶, clemastina⁵, dexclorfeniramina⁵, difenhidramina¹², hidroxizina¹⁷, meclozina¹⁸ y tripelenamina¹⁹, no se observaron efectos teratogénicos. En un meta-análisis publicado en 1997, se concluyó que la exposición a AH1 durante el primer trimestre del embarazo no parecía incrementar el riesgo para defectos congénitos²⁰. No obstante, en el año 2001 se publicó un trabajo en el que se sugería la existencia de una posible relación entre la exposición a loratadina y un incremento del riesgo para hipospadias²¹, si bien en estudios posteriores no se ha confirmado esa relación^{16, 22-24}.

En este trabajo se analiza el consumo de los AH1 y sus diferentes subgrupos, así como los dos antieméticos que incluyen doxilamina, durante el primer trimestre del embarazo en las mujeres de la población española. El objetivo es conocer cómo es la utilización de AH1 durante los primeros meses del embarazo en todo el país y en las diferentes Comunidades. También se analiza el riesgo potencial de esos tratamientos para el desarrollo embrionario, y se establecen pautas sobre la utilización adecuada de AH1 durante la gestación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para este trabajo se han analizado los datos de casos y controles registrados por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), durante el periodo comprendido entre 1977 y 2008, ambos inclusive. En ese periodo, el ECEMC controló un total de 2.607.822 recién nacidos vivos consecutivos. De ellos, 39.561 fueron identificados como casos y otros tantos fueron registrados como controles. Se considera como “caso” a todo recién nacido que presente algún defecto congénito (mayor y/o menor) detectable durante los tres primeros días de vida mediante cualquiera de los métodos de exploración de los recién nacidos. Por cada caso, se selecciona un “control”, que es el siguiente recién nacido vivo del mismo sexo que el caso, que nace en el mismo hospital, siempre que no presente defectos congénitos^{25,26}.

Para el análisis, el grupo de AH1 de uso sistémico se ha separado en los siguientes subgrupos, según la Clasificación Anatómica de Medicamentos (Catálogo de Medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos del año 2006): Aminoalquil éteres o etanolaminas (código R06AA de la Clasificación), Alquilaminas sustituidas (R06AB), Etilendiaminas sustituidas (R06AC), Derivados de las Fenotiacinas (R06AD), Derivados de las Piperazinas (R06AE) y otros antihistamínicos para uso sistémico (R06AX) entre los que se encuentran las Piperidinas (Cuadro 1). Se han incluido también dos especialidades farmacéuticas conteniendo una combinación de doxilamina más piridoxina, que se han venido utilizando como antieméticos durante el embarazo. Estas son: el Merbental®, que estuvo comercializado hasta el año 1984, y que fue sustituido por el Cariban® con la misma composición. Para el análisis caso-control se excluyeron 4.904 casos de recién nacidos diagnosticados de diversos síndromes de etiología conocida (génicos, cromosómicos o ambientales) y sus respectivos controles.

En cuanto a la metodología para los análisis, se ha utilizado la prueba de tendencia lineal (ji-cuadrado con un grado de libertad) para el estudio de las distribuciones temporales, y la medida de sus incrementos o descensos. La hipótesis nula de este test establece que no existen tendencias de incremento o descenso entre los valores observados a lo largo del tiempo. También se ha evaluado la ji-cuadrado con K-2 grados de libertad para medir si existe desviación de la linealidad, ya que, independientemente de que los valores sean o no estadísticamente significativos para la tendencia, se pueden producir desviaciones de la linealidad por diferencias reales entre los distintos periodos analizados, o porque la distribución se ajusta mejor a un modelo diferente del lineal. Para analizar si existen diferencias significativas entre los años y entre las comunidades autónomas, se calculó la ji-cuadrado de homogeneidad (K-1 grados de libertad, siendo K el número de años o CC.AA. estudiados).

Aunque este trabajo se ha enfocado hacia el consumo, con objeto de obtener una primera aproximación sobre el potencial efecto adverso de estos fármacos, se calculó el valor del riesgo global (crudo) para defectos congénitos. Para ello se calculó la *odd ratio* (OR), con intervalo de confianza (IC) al 95%, y se utilizó el Test Exacto de Fisher cuando algún valor esperado era menor de 5. Debido a que muchas de las muestras de madres expuestas, tanto de casos como de controles, eran muy pequeñas, se estableció el nivel de significación estadística, en valores de $p < 0,01$.

RESULTADOS

1. Consumo de AH1 durante el primer trimestre del embarazo

En la Tabla 1 se muestra el consumo durante el primer trimestre del embarazo para cada uno de los tipos de AH1, incluyendo los productos antieméticos con doxilamina, en el periodo estudiado (1977-2008). El total de madres de casos y de controles (última línea de la Tabla 1) que utilizaron alguno de los AH1, fue del 11,27 y el 10,97%, respectivamente, una diferencia que no es estadísticamente significativa ($\chi^2_1 = 1,43$; $p < 0,23$). Cuando se compara la utilización de todos los fármacos AH1 de esta tabla entre las madres de casos y de controles, la ji-cuadrado (con 8 grados de libertad) tiene una significación estadística de 0,05, que no alcanza el nivel de significación establecido en este trabajo.

Tabla 1. Frecuencia (%) del uso de los diferentes grupos de fármacos AH1 y los dos antieméticos con doxilamina por las madres de Casos y Controles

Fármacos	Recién nacidos con defectos congénitos (Casos)			Recién nacidos sin defectos congénitos (Controles)		
	Expuestos	TOTAL	%	Expuestos	TOTAL	%
Merbental® (a)	838	8.136	10,30	805	8.043	10,01
Cariban® (b)	2.803	24.926	11,24	2.672	24.222	11,03
Etanolaminas (incluyendo Cariban®)	2.853	33.189	8,60	2.711	32.371	8,37
Etanolaminas (excluyendo Cariban®)	18	33.215	0,05	9	32.372	0,03
Alquilaminas	11	33.198	0,03	17	32.372	0,05
Etilendiaminas	1	33.200	0,003	0	32.372	—
Fenotiazinas	21	33.198	0,06	13	32.373	0,04
Piperazinas	4	33.200	0,01	5	32.373	0,02
Piperidinas + Otros AH1	14	33.199	0,04	2	32.373	0,006
TOTAL	3.725	33.056	11,27	3.540	32.258	10,97

$\chi^2_8 = 15,25$; $p = 0,05$.

(a) Utilizado durante el periodo 1977-1984.

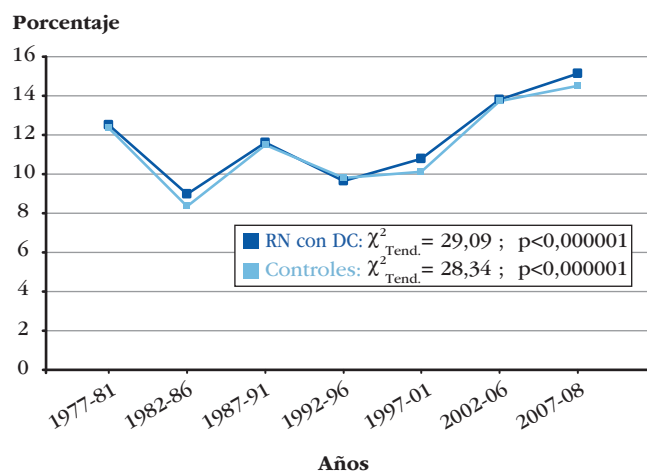
(b) Utilizado durante el periodo 1984-2008.

En la misma **Tabla 1**, se aprecia claramente que el AH1 más utilizado durante el primer trimestre de gestación es la doxilamina en combinación con piridoxina en un producto antiemético. Se observan frecuencias de uso similares en casos y controles, tanto en el primero de tales productos, el Merbental® (10,30% en madres de casos y 10,01% en las de controles), como en el Cariban® (11,24% y 11,03%, respectivamente). Los otros seis subgrupos de AH1 de la **Tabla 1** (teniendo en cuenta que los datos sobre etanolaminas se presentan desglosados según si se incluye o no el Cariban®), empleados todos para el control de problemas alérgicos, muestran un consumo muy inferior. Sin embargo, si comparamos el consumo entre las madres de casos y controles de los seis últimos grupos de AH1, obtenemos $\chi^2_5=12,17$, con un valor de $p=0,03$. Aunque este valor no alcanza el nivel de significación establecido, es posible que su acercamiento al mismo se deba a que las madres de los casos utilizaron piperidinas+otros 6,67 veces más que las madres de los controles.

2. Consumo por años y por comunidades autónomas

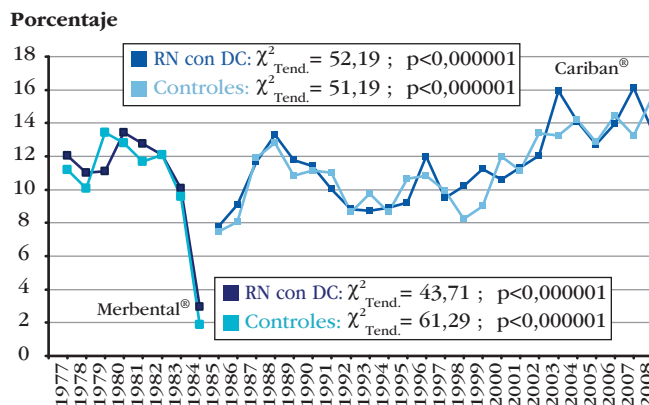
En la **Gráfica 1**, se muestra la distribución en siete estratos de años del porcentaje de madres de casos y controles que durante el primer trimestre del embarazo utilizaron algún AH1 (de cualquier tipo, incluyendo los dos antieméticos). Como se observa claramente, la utilización de estos fármacos muestra una evolución creciente a lo largo del tiempo, que es estadísticamente muy significativa ($p<0,000001$). Además, como se muestra en la **Tabla 1**, la doxilamina es el AH1 más utilizado durante el primer trimestre del embarazo, por lo que la distribución de la **Gráfica 1**, está fuertemente determinada por el uso de la doxilamina contenida en el Merbental®/Cariban®. Por otra parte, las gráficas de los casos y las de los controles van imbricadas, lo que concuerda con lo observado en la **Tabla 1**. El hecho de que se observe el mismo consumo entre las madres de los casos y las de los controles sugiere que estos fármacos, considerados globalmente, no implican un incremento del riesgo para defectos congénitos.

Gráfica 1. Evolución de la proporción de madres que utilizaron Antihistamínicos (incluye los dos antieméticos que contienen doxilamina), durante el primer trimestre de gestación, por quinquenios (Periodo: 1977-2008)

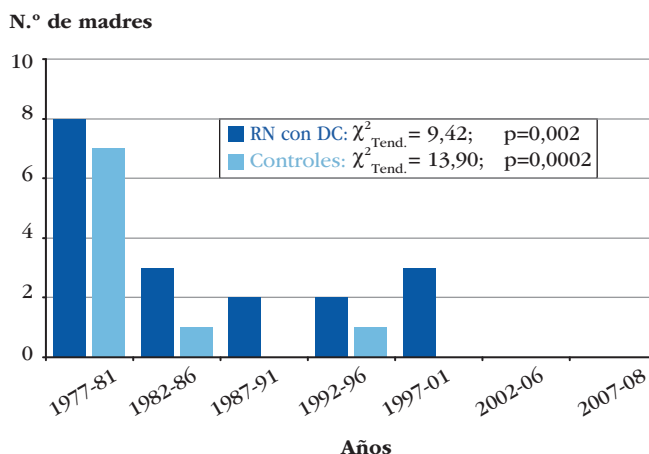


En la **Gráfica 2**, se han distribuido sólo los dos antieméticos con doxilamina, y se aprecia claramente que desde que el Cariban® estuvo disponible en el mercado, su utilización durante el embarazo rápidamente alcanzó los niveles que tenía el Merbental®, superándolos en los últimos años. El resto de los grupos son muy poco utilizados, por lo que es difícil analizar su consumo por años. Por ello en las **Gráficas 3 a 7** se han representado el número total de madres de casos y de controles que los utilizaron, en estratos de años. Como todas las gráficas tienen la misma escala, a simple vista se aprecia cómo se han utilizado los distintos AH1 en los diferentes grupos de años.

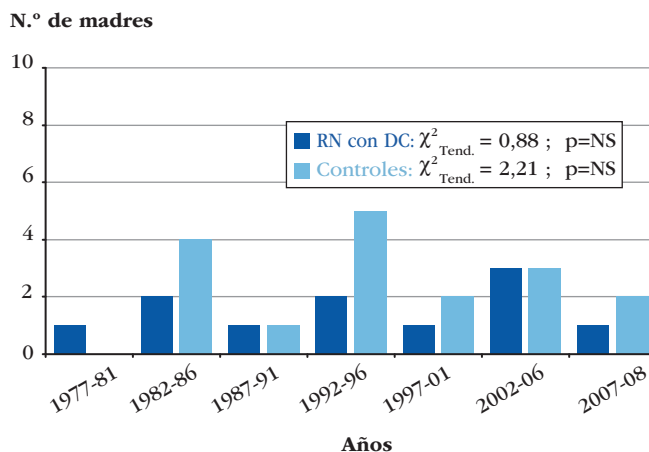
Gráfica 2. Evolución temporal del porcentaje de madres que utilizaron doxilamina como antiemético (Merbental® entre 1977-1984) y (Cariban® entre 1985-2008), durante el primer trimestre de gestación



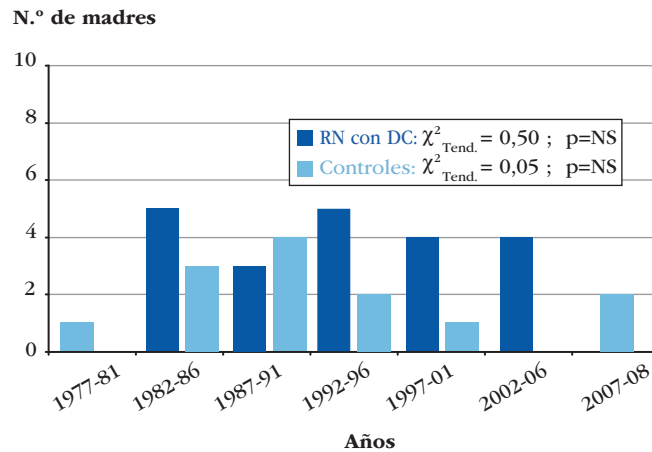
Gráfica 3. Distribución temporal del número de madres que utilizaron etanolaminas (excluyendo doxilamina), durante el primer trimestre de gestación, por quinquenios (periodo: 1977-2008)



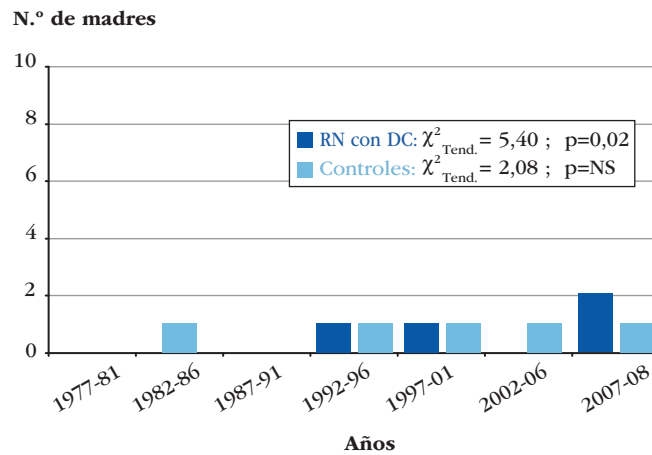
Gráfica 4. Distribución del número de madres que utilizaron alquilaminas, durante el primer trimestre de gestación por quinquenios (periodo: 1977-2008)



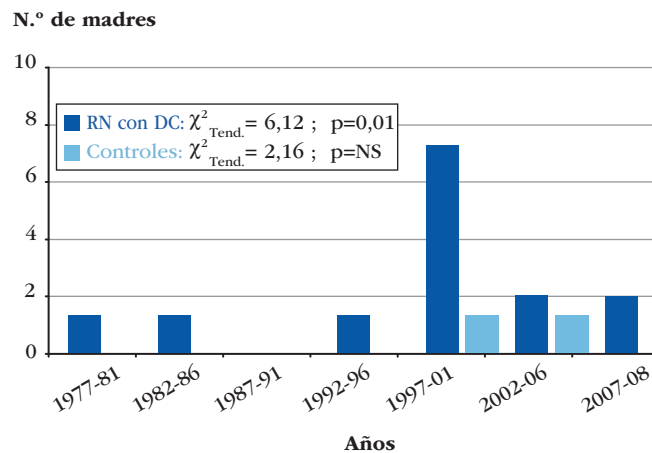
Gráfica 5. Distribución del número de madres que utilizaron fenotiazinas, durante el primer trimestre de gestación por quinquenios (periodo: 1977-2008)



Gráfica 6. Distribución del número de madres que utilizaron piperazinas, durante el primer trimestre de gestación por quinquenios (periodo: 1977-2008)



Gráfica 7. Distribución del número de madres que utilizaron piperidinas + otros antihistamínicos, durante el primer trimestre de gestación, por quinquenios (periodo: 1977-2008)



En cuanto a la utilización de estos productos durante el embarazo por comunidades autónomas, en la **Tabla 2** se muestra el total de las madres de casos y controles que usaron cualquiera de los AH1 (incluyendo los dos antieméticos) en cada comunidad. Como queda claro en la tabla, los resultados en ambos grupos de madres muestran variaciones entre las comunidades que son estadísticamente muy significativas ($p < 0,0000001$). Se puede destacar que las comunidades con mayor utilización son Andalucía (19,13% de las madres de casos, y el 20,66% en las de controles), seguida por la Región de Murcia (16,35% y 15,49%, respectivamente) y la Comunidad Valenciana (15,67% y 15,88%, respectivamente). Por otro lado, las que tienen menor consumo son Cantabria (5,72% y 4,52%), Galicia (4,84% y 6,10%), el Principado de Asturias (5,61% y 6,51%) y el País Vasco (5,73% y 6,15%).

Tabla 2. Consumo de AH1 y de los antieméticos Merbental®/Cariban®, durante el primer trimestre del embarazo por comunidades autónomas

Comunidades Autónomas	Madres de RN con defectos congénitos (Casos)			Madres de RN sin defectos congénitos (Controles)		
	Total	Expuestos		Total	Expuestos	
		Sí	%		Sí	%
Andalucía	3.481	666	19,13	3.407	704	20,66
Aragón	315	24	7,62	310	23	7,42
Principado de Asturias	749	42	5,61	722	47	6,51
Islas Baleares	437	37	8,47	416	33	7,93
Canarias	1.030	108	10,49	971	107	11,02
Cantabria	909	52	5,72	908	41	4,52
Castilla-La Mancha	5.579	721	12,92	5.304	689	12,99
Castilla y León	4.176	331	7,93	4.132	300	7,26
Cataluña	4.505	441	9,79	4.395	450	10,24
Comunidad Valenciana	1.812	284	15,67	1.744	277	15,88
Extremadura	2.351	246	10,46	2.284	216	9,46
Galicia	2.129	103	4,84	2.082	127	6,10
La Rioja	817	102	12,48	819	80	9,77
Comunidad de Madrid	2.299	223	9,70	2.266	187	8,25
Región de Murcia	3.101	507	16,35	3.014	467	15,49
Comunidad Foral de Navarra	910	122	13,41	882	90	10,20
País Vasco	3.037	174	5,73	3.006	185	6,15
TOTAL	37.637	4.183	11,11	36.662	4.023	10,97
χ^2 homogeneidad=	65,54; $p < 0,0000001$			70,75; $p < 0,0000001$		

No obstante, dado que en la **Tabla 1** se observaba que la máxima utilización se producía en los antieméticos, en la **Tabla 3** se muestra la utilización por comunidades de los AH1 excluyendo los antieméticos. Mientras que la utilización de estos AH1 por las madres de los casos difiere significativamente entre las distintas comunidades ($\chi^2_{16} = 43,05$; $p < 0,0003$), no se aprecian tales diferencias entre las madres controles ($\chi^2_{16} = 9,49$; $p = \text{NS}$), posiblemente debido al menor uso de antihistamínicos en estas madres. Esta diferencia se observa también en la comparación de los dos totales (penúltima fila de la **Tabla 3**), cuya significación tiene un valor de $p < 0,004$. Estos resultados, de nuevo parecen sugerir que los AH1, o alguno de ellos, podrían tener algún efecto negativo sobre el desarrollo embrionario.

Tabla 3. Consumo de AH1 (excluyendo Merbental®/Cariban®), durante el primer trimestre del embarazo por comunidades autónomas

Comunidades Autónomas	Madres de RN con defectos congénitos (Casos)			Madres de RN sin defectos congénitos (Controles)		
	Total	Expuestos		Total	Expuestos	
		Sí	%		Sí	%
Andalucía	3.516	3	0,09	3.431	6	0,17
Aragón	315	2	0,63	311	0	—
Principado de Asturias	749	1	0,13	722	0	—
Islas Baleares	439	3	0,68	419	0	—
Islas Canarias	1.029	3	0,29	973	2	0,21
Cantabria	910	4	0,44	908	1	0,11
Castilla-La Mancha	5.599	15	0,27	5.317	9	0,17
Castilla y León	4.189	2	0,05	4.138	5	0,12
Cataluña	4.526	10	0,22	4.418	6	0,14
Comunidad Valenciana	1.821	8	0,44	1.746	1	0,06
Extremadura	2.350	5	0,21	2.292	3	0,13
Galicia	2.136	4	0,19	2.101	0	—
La Rioja	830	2	0,24	824	1	0,12
Comunidad de Madrid	2.311	5	0,22	2.277	3	0,13
Región de Murcia	3.095	2	0,06	3.001	4	0,13
Comunidad Foral de Navarra	914	8	0,88	889	2	0,22
País Vasco	3.062	8	0,26	3.024	7	0,23
TOTAL	37.791	85	0,22	36.791	50	0,14
χ^2 homogeneidad=	43,05; p<0,0003			9,49; p=0,89; NS		

3. Riesgo crudo global para defectos congénitos

En la Tabla 4 se muestran los valores globales (o crudos) de los riesgos para defectos congénitos, derivados de la exposición durante el primer trimestre a cada uno de los subgrupos estudiados. Los dos preparados farmacéuticos conteniendo doxilamina+piridoxina, utilizados durante el primer trimestre de la gestación como antiemético, no muestran incremento del riesgo para defectos congénitos (OR=1,03; p=0,54, y OR=1,02; p=0,45, para Merbental® y Cariban®, respectivamente). Lógicamente, tampoco existe incremento del riesgo para el grupo del total de Etanolaminas incluyendo el Cariban® (OR=1,03; p=0,31), sin duda porque la inmensa mayoría de las madres de este grupo utilizaron Cariban®.

En lo que respecta a los subgrupos restantes de la Tabla 4, utilizados para el control de procesos alérgicos, todos menos uno, muestran valores de riesgo cuya magnitud está muy próxima a la unidad, oscilando el valor de OR entre 0,63 y 1,95, y ninguno muestra significación estadística. La única excepción se produce en el grupo de las “Piperidinas+otros”, que tienen un valor de riesgo crudo de OR= 6,83 (IC 95%: 1,49-43,45), y p=0,003. Es difícil interpretar este resultado de las “Piperidinas+otros”, porque las muestras de expuestos en casos y controles son muy pequeñas. Esto implica que no se pueden hacer análisis multivariados para controlar posibles factores de confusión y/o interacción, por lo que no se puede descartar que este resultado se deba al efecto confusor de factores no controlados. Al estudiar el riesgo global para todos los AH1 excluyendo Merbental®/Cariban®, se obtiene un valor del riesgo de 1,66 (IC 95%: 1,15-2,38).

Tabla 4. Análisis del riesgo global para defectos congénitos, de la exposición a los antieméticos con doxilamina Merbental® y Cariban® y los antihistamínicos H₁ durante el primer trimestre de la gestación

	Casos Expuestos		Controles Expuestos		OR _{Global}	IC 95%	Valor P
	Sí	No	Sí	No			
	Antieméticos						
- Merbental®	838	7.298	805	7.238	1,03	0,93 – 1,14	0,54
- Cariban®	2.803	22.123	2.672	21.550	1,02	0,97 – 1,08	0,45
Antihistamínicos							
- Etanolaminas (incluye Cariban®)	2.853	30.336	2.711	29.660	1,03	0,97 – 1,09	0,31
Resto^(*) de Antihistamínicos							
- Etanolaminas	18	33.197	9	32.363	1,95	0,83 – 4,68	0,096
- Alquilaminas	11	33.187	17	32.355	0,63	0,28 – 1,42	0,23
- Etilendiaminas	1	33.199	0	32.372	—	—	1,00
- Fenotiacinas	21	33.177	13	32.360	1,58	0,75 – 3,32	0,19
- Piperazinas	4	33.196	5	32.368	0,78	0,18 – 3,33	0,75
- Piperidinas+otros	14	33.185	2	32.371	6,83	1,49 – 43,45	0,003

(*) Excepuando Merbental® y Cariban®.

DISCUSIÓN

Cuando se habla de fármacos AH1 y gestación, es necesario distinguir dos grupos diferentes, en relación con la indicación clínica para la cual se emplean: a) aquellos utilizados por la población general para el control de los problemas alérgicos o como sedantes; y b) los indicados específicamente para aliviar los síntomas de las náuseas/vómitos en mujeres embarazadas. En este último grupo, se encuentra la doxilamina, que en combinación con la piridoxina (Vitamina B₆) se considera el antiemético de elección durante la gestación.

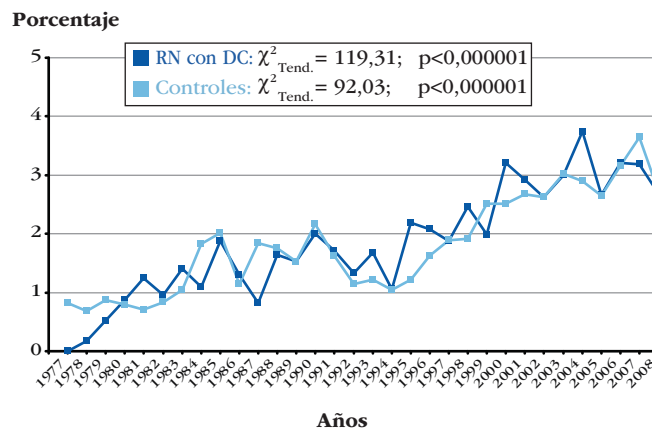
1. Antieméticos

Como ya se comentó en la introducción, la combinación de doxilamina con piridoxina (en dos fármacos de aparición sucesiva: el Bendectin®/Merbental®, y luego el Cariban®) ha sido muy estudiada desde mediados del siglo XX, a raíz de la sospecha que surgió de una posible relación con un incremento del riesgo para malformaciones congénitas, aunque no se pudo demostrar dicho efecto mediante diferentes tipos de estudios epidemiológicos^{8,9,27}. De hecho, tanto en Canadá como en Europa, esta combinación ha seguido comercializada con la indicación clínica del control de las náuseas y vómitos propios de la gestación, al considerarse que no incrementa el riesgo para defectos congénitos⁹. Esta conclusión se obtiene también en este trabajo para la exposición durante el primer trimestre del embarazo, y ello justifica que esta combinación (doxilamina más piridoxina), sea el antiemético de primera elección durante el embarazo. No obstante, en aquellas mujeres que no logran controlar los vómitos con esta combinación, se debe buscar otra alternativa que controle la hiperemesis gravídica, ya que ésta también supone un riesgo, sobre todo si llega a comprometer el estado nutricional o de hidratación de la embarazada. Hay estudios en los que se han observado efectos adversos en el binomio madre-hijo, cuando no se controló la emesis gravídica mediante un tratamiento farmacológico^{28,29}. Por tanto, es muy importante clarificar que en esos casos se pueden utilizar otras alternativas antieméticas como la metoclopramida o los antagonistas de receptores de 5-HT₃, sobre los que tampoco hay evidencias de riesgo teratogénico^{30,31}. De hecho, se considera que son los antieméticos de segunda opción para el grupo de mujeres en las que no se consigue el control de la emesis con la doxilamina+piridoxina. Incluso, algunos autores proponen el uso de otros AH1 como prometazina y dimenhidrinato cuando fallen los tratamientos ya comentados³².

2. Antihistamínicos

Es un hecho ampliamente conocido que los procesos alérgicos de cualquier tipo, están aumentando de forma exponencial en la población, por lo que cabría pensar que ocurriría igual en las mujeres embarazadas. En efecto, en este trabajo se observa (Gráfica 8) que el porcentaje de madres, tanto de casos como de controles, que tuvieron algún problema alérgico durante el embarazo, muestra una progresión creciente a lo largo de los años que es estadísticamente muy significativa. Así, durante los primeros 6 años de la Gráfica 8, el promedio de las madres que tuvieron estos procesos no llegó a alcanzar el 1%, a partir de este año se inicia un pequeño incremento que, con oscilaciones, se mantiene entre un 1,04% y 2,17% hasta el año 1995, y desde 1996 se inicia un incremento progresivo hasta alcanzar un valor máximo del 3,74%.

Gráfica 8. Distribución anual del porcentaje de madres de casos y controles que tuvieron algún proceso alérgico durante el embarazo



En relación con los fármacos AH1 cuya indicación clínica es el control de los procesos alérgicos, llama la atención la baja utilización durante el embarazo. De hecho, de las madres incluidas en este trabajo, entre un total de 32.403 madres de casos y 31.691 de las de controles que tenían especificados los datos tanto de antihistamínicos como de haber tenido algún proceso alérgico, 602 (1,86%) y 577 (1,82%) respectivamente, tuvieron alguno de tales procesos durante el embarazo. Sin embargo, de esas madres con alergias, el 82,05% y el 84,40% respectivamente, no siguieron un tratamiento con antihistamínicos. Es posible que utilizaran algún tratamiento con otro tipo de fármacos, que quizá no fueran los más adecuados para el embarazo. Ya se ha comentado antes que el propio proceso alérgico se ha relacionado con efectos adversos sobre el embrión y feto^{19,21,28,29,33-37}, aunque posiblemente relacionados con los procesos más graves. Además, hay ya muchos trabajos sobre los mecanismos que alteran el equilibrio de las complejas interacciones genes-ambiente en relación con el sistema inmune, que predispone al desarrollo de los procesos alérgicos^{38,39}. De hecho, se ha mostrado que la activación adecuada de las células del sistema inmune innato a través de receptores de reconocimiento de patrones, tiene un papel crucial en la configuración del sistema inmune y supresión del desarrollo de las respuestas inmunes mediadas por Th2. Unos procesos que comienzan a configurarse durante el desarrollo prenatal y continúan durante el desarrollo postnatal temprano.

En relación con el potencial efecto de los fármacos AH1 utilizados para el control de los procesos alérgicos, algunos autores han sugerido una posible relación entre algunos de ellos y un incremento del riesgo para defectos congénitos u otros efectos adversos para el desarrollo embrionario/fetal, tanto en seres humanos como en animales de experimentación, aunque con resultados contradictorios, siendo el más constante de los observados el retraso del crecimiento intrauterino, más que la relación con malformaciones^{19,21,33-37}. Sin embargo, las Alquilaminas (como la clorfeniramina), las Etanolaminas (como la difenhidramina o doxilamina), las Piperazinas (como la cetirizina),

y los derivados de las Fenotiacinas, no se han relacionado con defectos congénitos, resultados que son concordantes con los de este trabajo^{8,9,20,27,34,35}.

No obstante, el grupo de las Piperidinas de segunda generación (como el astemizol, la terfenadina, la loratadina o la ebastina) ha sido uno de los más controvertidos en cuanto a sus posibles efectos adversos sobre el producto de la concepción tanto en animales^{36,37} como en los seres humanos, sobre todo en los últimos años en relación con la loratadina. En el año 2001 se publicó un trabajo estableciendo una posible asociación entre la exposición prenatal a loratadina y un incremento del riesgo para hipospadias en los niños recién nacidos²¹. Desde ese momento son muchos los trabajos realizados con diferentes diseños (observaciones clínicas, estudios epidemiológicos y meta-análisis), incluso de los mismos autores que hicieron el primer trabajo²¹, en los que no se confirmó esa relación ni otros efectos teratogénicos de la loratadina^{16, 22-24, 40-43}. En este trabajo se ha observado un incremento del riesgo (sin controlar factores de confusión) para defectos congénitos en general, en relación con la exposición prenatal a Piperidinas. Sin embargo, los casos expuestos no mostraban un patrón uniforme en cuanto a los tipos de Piperidinas que usaron sus madres ni los defectos congénitos que presentaban. Además, como ya se ha comentado, el tamaño de las muestras de los recién nacidos no permitía realizar el análisis controlando otros factores que pudieran confundir los resultados. Por tanto, teniendo en cuenta esos aspectos de este estudio y las observaciones de los trabajos recientes antes comentados, consideramos que no hay evidencias suficientes para asumir que las Piperidinas, o alguna de ellas, sea un teratógeno humano. A pesar de todo, y sólo por prudencia, no se debería elegir una Piperidina como primera opción durante el embarazo, sino cuando han fallado otras alternativas que se consideran seguras. Igualmente se deben realizar más estudios sobre este grupo de AH1, cuando los tamaños de las muestras permitan análisis multivariados, controlando interacciones y posibles factores de confusión.

3. Consumo por CC.AA.

Por último, conocer cómo se están consumiendo los AH1 en las diferentes comunidades autónomas, es una información de gran utilidad. Mucho más si va precedida por la valoración de los potenciales efectos que puede tener no sólo el tratamiento con esos medicamentos, sino las consecuencias que podrían derivarse de no usarlos para controlar la patología en la mujer embarazada. En la *Tabla 3*, se observa que en todas las comunidades la proporción de madres expuestas a AH1 es bajísima. Esto sugiere que podrían estar siendo tratados sólo los procesos alérgicos más graves y, posiblemente, no todos; pero también, que se podría estar evitando medicar con AH1 durante el embarazo, por miedo a un potencial riesgo teratogénico. Por ello, es importante recordar que una alergia da lugar a un proceso inflamatorio que se produce por una alteración del equilibrio del sistema inmunológico en su respuesta a un agente ambiental. Si ese proceso es leve, lo más probable es que no tenga efectos importantes sobre el desarrollo embrionario, pero también hay que cuidar el bienestar de la madre prescribiéndole un tratamiento adecuado. Sin embargo, si el proceso es más generalizado y grave, aunque no comprometa la vida materna, si no se trata podría afectar al desarrollo y crecimiento del embrión y feto. Y hay que recordar que un retraso del crecimiento fetal se considera que es un defecto congénito importante; de hecho ya se ha relacionado con la aparición de diferentes enfermedades durante la infancia y la vida adulta, tales como asma y diabetes, entre otras.

Por consiguiente, existiendo fármacos AH1 seguros (es decir, que no incrementan el riesgo que tiene cada pareja para que el hijo nazca con defectos), que controlan estos procesos, no existe justificación alguna para dejar sin tratar los procesos alérgicos en una mujer por el hecho de estar embarazada, o que pudiera estarlo. Por ahora, y sólo como una medida de prudencia, según ya se ha comentado, el grupo de las Piperidinas no se debería usar como primera opción durante el embarazo, aunque si éstas fueran las únicas a las que responde una mujer embarazada, se deben utilizar y, como para cualquier otro fármaco, partiendo siempre de las dosis mínimas y subirlas si es necesario hasta que se alcance el efecto terapéutico.

REFERENCIAS

1. Presa J. H1 Antihistamines: a review. *Alergol Inmunol Clin*. 1999; 5(14): 300-312.
2. Leza JC, Lorenzo P. Efectos centrales de los fármacos antihistamínicos. *Med Clin*. 1993; 101(1):24-27.
3. Montes Montes J, Flores Flores J, Alfonso Barrón E. Histamina, receptores y antagonistas. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2005; 68(3):104-109.
4. Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 2006. Ed. McGraw-Hill Interamericana. pp.:629-642.
5. Källén B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002; 11:146-152.
6. Rubin JD, Ferencz C, Loffredo C. Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *J Clin Epidemiol*. 1993; 46:581-589.
7. Werler MM, Mitchell AA, Hernández-Díaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193: 771-777.
8. Ornstein M, Einarson A, Koren G. Bendectin for morning sickness: A Canadian follow-up of an American tragedy. *Reprod Toxicol*. 1995; 9 (1):1-6.
9. Brent RL. Bendectin: Review of the medical literature of a comprehensively studied human nonteratogen and the most prevalent tortogen-litigen. *Reprod Toxicol*. 1995;9(4):337-349.
10. King CTG, Howell J. Teratogenic effect of buclizine and hydroxyzine in the rat and chlorcyclizine in the mouse. *Am J Obstet Gynecol*. 1966; 95:109-111.
11. King CTG, Weaver SA, Narrod SA. Antihistamines and teratogenicity in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1965; 147:391-398.
12. Saxen I. Cleft palate and maternal diphenhydramine intake. *Lancet*. 1974; 1:407-408.
13. Moraes AP, Schwarz A, Spinoso HS, Florio JC, Bernardi MM. Maternal exposure to diphenhydramine during the fetal period in rats: Effects on physical and neurobehavioral development and on neurochemical parameters. *Neurotoxicol Teratol*. 2004; 26:681-692.
14. Willingham E, Agras K, Vilela M, Baskin LS. Loratadine exerts estrogen-like effects and disrupts penile development in the mouse. *J Urol*. 2006; 175:723-726.
15. King CTG. Teratogenic effects of meclizine hydrochloride on the rat. *Science*. 1963; 141:353-355.
16. Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, Moerman L, Arnon J, Wajnberg R, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:1239-1243.
17. Einarson A, Bailey B, Jung G, Spizzirri JD, Baillie M, Koren G. Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997; 78:183-186.
18. Källén B, Mottet I. Delivery outcome after the use of meclizine in early pregnancy. *Eur J Epidemiol*. 2003; 18:665-669.
19. Dunn DW, Reynolds J. Neonatal withdrawal symptoms associated with 'T's and blues' (pentazocine and tripeleennamine). *Am J Dis Child*. 1982; 136:644-645.
20. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: Meta-analysis. *Am J Perinatol*. 1997; 14(3):119-124.
21. Källén B, Olausson PO. Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations. Does loratadine cause hypospadias? *Int J Risk Saf Med*. 2001; 14:115-119.
22. Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ, Bar-Oz B, Berkovitch M, Addis A, Jovanovski E, Schüler-Faccini L, Koren G. Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:479-483.
23. Pedersen L, Nørgaard M, Skriver MV, Olsen J, Sørensen HT. Prenatal exposure to loratadine in children with hypospadias: a nested case-control study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Ther*. 2006; 13:320-324.
24. Källén B, Olausson PO. No increased risk of infant hypospadias after maternal use of loratadine in early pregnancy. *Int J Med Sci*. 2006; 3(3):106-107.
25. Martínez-Frías ML. Primary developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet*. 1995; 56:374-381.
26. Martínez-Frías ML. Postmarketing analysis of medicines: Methodology and value of the Spanish case control study and surveillance system in preventing birth defects. *Drug Saf*. 2007; 30(4):307-316.

27. Tyl RW, Price CJ, Marr MC, Kimmel CA. Developmental toxicity evaluation of Bendectin in CD rats. *Teratology*. 1988; 37(6):539-552.
28. Attard CL, Kohli MA, Coleman S, Bradley C, Hux M, Atanackovic G, Torrance GW. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(5):220-227.
29. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(5):256-261.
30. Berkovitch M, Elbirt D, Addis A, Schuler-Faccini L, Ornoy A. Fetal effects of metoclopramide therapy for nausea and vomiting of pregnancy. *N Engl J Med*. 2000; 343:455-456.
31. Koren G, Levichek Z. The teratogenicity of drugs for nausea and vomiting of pregnancy: Perceived versus true risk. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(5):248-252.
32. Biringer A. Antinauseants in pregnancy: Teratogens or not? *Can Fam Physician*. 1984; 30:2123-2125.
33. Chasnoff IJ, Burns WJ, Schnoll SH. Pentazocine and tripeleennamine ('T's and blue's'): effects on the fetus and neonate. *Dev Pharmacol Ther*. 1983; 6:162-169.
34. Weber-Choendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol*. 2008; 26:19-23.
35. Shapiro S, Kaufman DW, Rosenberg L, Slone D, Monson RR, Siskind V, Heinonen OP. Meclizine in pregnancy in relation to congenital malformations. *BMJ*. 1978; 25:483.
36. Almeida RG, Florio JC, Spinosa HS, Bernardi MM. Comparative effects of maternal prenatal and postnatal exposures to astemizole on reproductive parameters of rats. *Neurotoxicol Teratol*. 2002; 24:255-265.
37. Almeida RG, Massoco CO, Spinosa HS, Bernardi MM. Perinatal astemizole exposure in the rat throughout gestation: Long-term behavioral and anatomic effects associated with reproduction. *Comp Biochem Physiol*. 1996; 114:123-127.
38. Garn H, Renz H. Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis. *Immunobiology*. 2007; 212(6):441-452. Epub 2007 Apr 30. Review.
39. Warner JA, Warner JO. Early life events in allergic sensitisation. *Br Med Bull*. 2000;56(4):883-893. Review.
40. Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Br Med J*. 1971; 1:523-527.
41. Whyatt PL. Astemizole in pregnancy. *Aust Fam Physician*. 1986; 15:382-384.
42. Pastuzak A, Schick B, D'Alimonte D, Donnenfeld A. The safety of astemizole in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98:748-750.
43. Craig-McFeely PM, Acharya NV, Shakir SAW. Evaluation of the safety of fexofenadine from experience gained in general practice use in England in 1997. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001; 57:313-320.