

UTILIZACIÓN DE CORTICOSTEROIDES POR VÍA TÓPICA DURANTE LA GESTACIÓN

E. Rodríguez-Pinilla¹, C. Mejías Pavón¹, G.V. Dequino¹, P. Fernández Martín¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}.

¹ Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III.

² Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

Summary

Title: Topical use of corticosteroid during gestation

Topical corticosteroids (TC) are relatively frequently used drugs, but little is known of the safety of their use during pregnancy. Data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC), an ongoing hospital-based case-control study and surveillance system, was analyzed. The use of TC during pregnancy in Spain has increased significantly during the period 1977–2001. At present, around 0,8% of the pregnant women received a treatment with TC during any moment of gestation. The overall OR for congenital defects after prenatal exposure to TC during the first trimester of pregnancy was 1.45 (CI:0.91–2.30; $p=0.10$). Thus, treatments with TC in pregnancy do not appear to noticeably increase the risk for congenital defects.

Introducción

Los corticoides fueron sintetizados hace más de 50 años por sus propiedades antiinflamatorias. Se utilizan habitualmente para reducir la respuesta inmunitaria en enfermedades alérgicas e inflamatorias, tales como asma, lupus, artritis reumatoide, así como en procesos dermatológicos. Dentro de estos últimos, los corticoides pueden ser empleados por vía local y por vía sistémica. En terapia dermatológica, los corticoides por vía sistémica se emplean en el tratamiento de trastornos graves de comienzo agudo y en exarcebaciones de trastornos crónicos [ITIS, 2000; Goodman&Gilman, 1996]. En este artículo, nos vamos a ceñir al estudio de la utilización de corticoides por vía tópica.

Los corticoides tópicos (CT) son muy eficaces en el tratamiento de una amplia variedad de dermatosis inflamatorias. Se dispone de muchas preparaciones y concentraciones de glucocorticoides de potencias variables por vía local. La acción farmacológica de todos los CT es idéntica y sus aplicaciones clínicas son las mismas. La diferencia fundamental hay que buscarla en la *potencia del preparado*. En el mercado español, disponemos de los siguientes [Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 2000]: *Hidrocortisona* y *Fluocortina* (Potencia débil); *Clobetasona*, *Dexametasona*, *Flumetasona*, *Fluocinolona* y *Triamcinolona*, (Potencia intermedia); *Betametasona*, *Beclometasona*, *Budesonido*, *Desoximetasona*, *Diflucortolona*, *Fluclorolona*, *Fluocinolona*, *Fluocinónido*, *Fluocortolona*, *Metilprednisolona*, *Mometasona* y *Prednicarbonto* (Potencia alta); *Clobetasol*, *Diflorasona*, *Diflucortolona*, *Fluocinolona*, *Halcinónido* y *Halometasona* (Potencia muy alta).

El riesgo de efectos secundarios depende de la potencia del corticoide, del área de aplicación, de la duración del tratamiento y de si se utiliza o no vendaje oclusivo. Como regla general, no se esperan efectos sistémicos si la dosis semanal de un corticoide potente no supera los 30 gramos o 10 gramos en niños pequeños. Con preparados débiles o moderados raramente se observan efectos sistémicos.

Respecto al uso de corticoides durante la gestación, la mayoría de los datos publicados se refieren a su utilización por vía sistémica [Fine y cols, 1981; Roubenoff y cols., 1988; Fraser y cols, 1995; Briggs y cols, 1998; Rodríguez-Pinilla y Martínez-Frías, 1998; Park-Wyllie y cols., 2000]. En la mayoría de ellos, no se observa un incremento significativo del riesgo para malformaciones congénitas, si bien en algunos estudios se aprecia un pequeño incremento del riesgo para labio leporino con o sin paladar hendido [Rodríguez-Pinilla y Martínez-Frías, 1998; Park-Wyllie y cols. 2000]. En un trabajo con los datos del Registro Húngaro de malformaciones congénitas en el que se analizan los corticoides tanto por vía sistémica como por vía tópica se observa un pequeño incremento del riesgo para labio leporino (\pm fisura del paladar) tras el empleo de CT [Czeizel y cols, 1997]. En otro estudio en el que se comparaban 363 embarazadas expuestas a CT frente a 9.263 controles, no se apreció un incremento del riesgo para malformaciones congénitas ni para otras complicaciones como bajo peso o prematuridad en el grupo expuesto [Mygind y cols., 2002]. Sin embargo, existe un caso aislado de retraso del crecimiento intrauterino (una de las complicaciones más frecuentemente descritas tras la utilización de corticoides por vía sistémica) tras la exposición materna a *triamcinolona* por vía tópica entre las semanas

12 a 29 de gestación por una dermatitis atópica [Katz y cols., 1990]. Se han publicado casos aislados de tratamientos maternos con CT durante la gestación, fundamentalmente para el tratamiento de dermatosis relacionadas con la gestación (herpes gestationis), si bien en la mayoría de estos artículos lo que se valora es la eficacia del tratamiento más que los efectos secundarios sobre el feto [Holzgreve y cols., 1982; Fox, 1986; Valeyré y cols., 2001].

El objetivo de este trabajo ha sido ofrecer los datos del consumo de CT durante la gestación en nuestro país, así como estudiar la seguridad de su uso durante la gestación a partir del estudio caso-control.

Material y Métodos

El trabajo se ha realizado sobre la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Este es un programa de investigación epidemiológica y clínica de los defectos congénitos en el ser humano, con diseño caso-control, de base hospitalaria y recogida retrospectiva de la información [Martínez-Frías, 1995]. En los protocolos de recogida de la información se incluyen datos obstétricos, demográficos, de la historia ocupacional de los padres, de la historia reproductiva de la pareja, de la historia familiar, de las enfermedades maternas durante la gestación y de exposiciones maternas a alcohol, tabaco, cafeína, drogas y medicamentos. La información sobre la utilización de medicamentos en el embarazo se obtiene mediante una entrevista con la madre durante su estancia hospitalaria postparto. Para ello se utiliza un cuestionario estructurado, que incluye 12 preguntas cerradas referentes al consumo de doce grupos de medicamentos (antibióticos, antieméticos, hormonas sexuales, tranquilizantes, anticonvulsivantes, analgésicos, antidiabéticos, hipotensores, anti-gripales, vitaminas, minerales y/o hierro y pomadas), más una pregunta abierta sobre el consumo de cualquier otro medicamento. La información sobre los distintos medicamentos incluye el nombre de la especialidad farmacéutica, la dosis diaria y la dosis total recibida, así como el momento de la gestación en el que ocurrió la exposición. Cada medicamento es identificado por su código nacional y su código de la Clasificación Anatómica de Medicamentos [Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 2000].

El grupo terapéutico que hemos analizado ha sido el D07 que recibe la denominación genérica de Corticoides Tópicos, que incluye a su vez dos subgrupos: "D07A: corticoides tópicos solos" y "D07B: corticoides tópicos asociados (a antibióticos, antimicóticos o antiinfecciosos)".

El período analizado en el presente trabajo ha sido el comprendido desde enero de 1977 hasta diciembre de 2001, es decir, un total de 25 años. Durante este tiempo, el

ECEMC controló un total de 1.875.304 nacimientos consecutivos, de los cuales 31.412, presentaron al nacimiento algún defecto congénito (mayor y/o menor) y constituyen la población de "casos". Entre la población de niños sin defectos congénitos, 30.391 fueron seleccionados como controles. La definición de control es: el siguiente recién nacido a un caso, del mismo sexo, del mismo hospital y que no presente defectos congénitos. Para este estudio hemos excluido 325 casos (1,99% del total de casos) y 374 controles (1,23%) en los que no disponíamos de datos especificados referentes a exposiciones a medicamentos durante la gestación. Así mismo, para el análisis caso-control, hemos excluido los niños malformados en los que se identificó algún síndrome y sus respectivos controles.

En cuanto al método estadístico aplicado en el análisis del consumo hemos utilizado el Test de Tendencia Lineal (chi-cuadrado con un grado de libertad) para medir gradientes de incremento o descenso en el consumo a lo largo del tiempo, y el Test de Homogeneidad (chi-cuadrado con K-1 grados de libertad) para medir diferencias de consumo entre los distintos estratos [Armitage, 1971]. Para el estudio caso-control hemos estimado el valor del Odds Ratio (OR) con límites de confianza al 95% y el Test Exacto de Fisher. Así mismo, y con objeto de controlar posibles factores de confusión que pudieran alterar los resultados, hemos realizado un análisis de Regresión Logística. Como variables independientes hemos incluido la edad materna, parientes de primer grado con malformaciones, enfermedades crónicas maternas y exposiciones maternas durante el primer trimestre a enfermedades agudas, a tratamientos farmacológicos con corticoides por vía sistémica, a vitaminas y/o hierro y a tabaco. La variable dependiente fue la presencia de defectos congénitos. Consideramos como estadísticamente significativos los resultados cuyo valor de p sea igual o inferior al 5%.

Resultados

En la base de datos del ECEMC, la exposición materna a CT durante la gestación es del 0,63% en madres de RN malformados y de 0,50% en madres de controles, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,005$). No obstante, este consumo no ha sido estable a lo largo del tiempo, sino que ha ido aumentando de manera significativa durante los 25 años analizados (Gráfica 1). Así, centrándonos en la población de controles, observamos que durante los primeros años del registro la utilización de CT era inferior al 0,2%, alcanzando una media del 0,8% en los últimos cinco años.

Respecto a la evolución temporal del tipo de producto tópico con corticoides utilizado por las embarazadas, es decir, productos que contengan sólo el corticoide o productos

GRÁFICA 1
DISTRIBUCIÓN ANUAL DEL CONSUMO DE CORTICOIDES TÓPICOS DURANTE LA GESTACIÓN

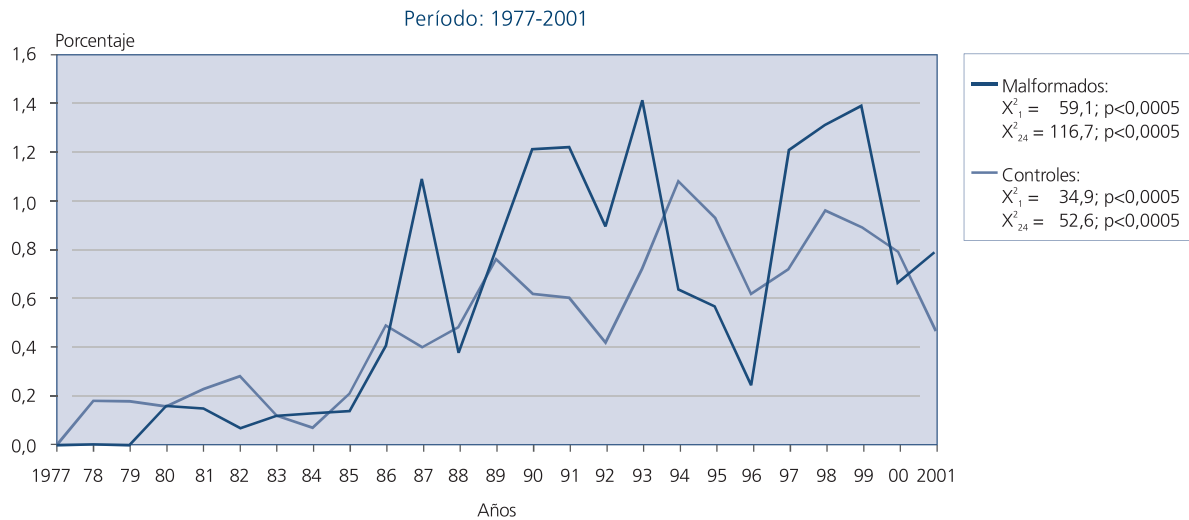


TABLA 1

EXPOSICIÓN MATERNA A CT DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN:
RIESGO PARA DEFECTOS CONGÉNITOS EN EL RECIÉN NACIDO

	Expuestos	No expuestos
RN Malformados.....	50	25.989
RN Controles.....	34	25.570

OR= 1,40; LC (95%)= 0,91-2,30; $p= 0,10$
(OR_{RL} = 1,64; $p=0,3$)

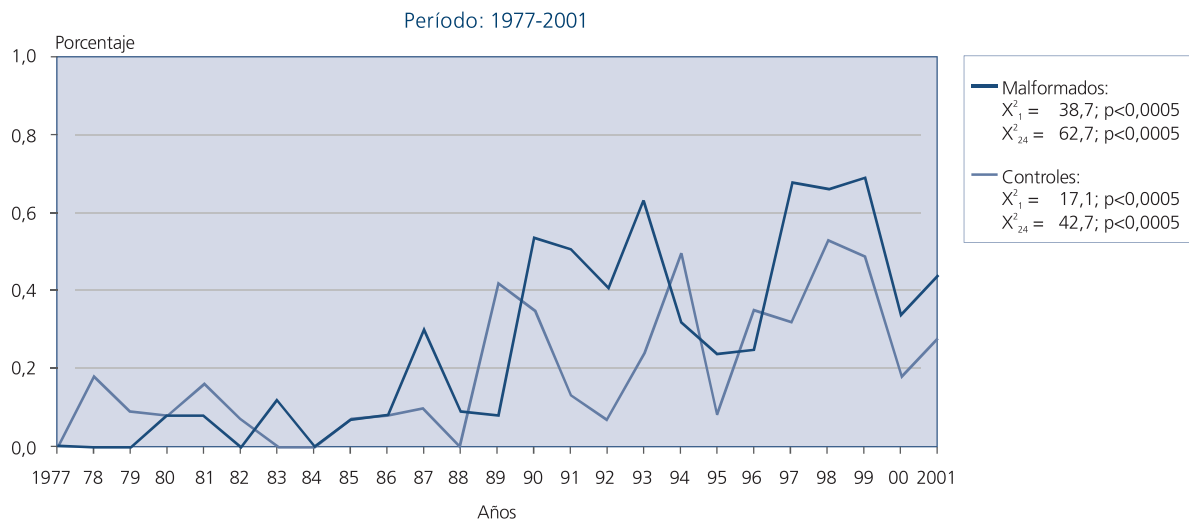
con el corticoide asociado a otras sustancia (antibiótico, antimicótico o antiinflamatorio), observamos (Gráficas 2 y 3) que el consumo de ambos grupos se ha incrementado de forma significativa durante el período analizado. No obstante, en el caso de los productos de corticoides tópicos asociados (Gráfica 3), se produjo un incremento en su uso hacia el año 1986, que se estabilizó posteriormente, no existiendo en los últimos años una tendencia de incremento en su consumo.

En la Tabla 1 mostramos el análisis caso-control de la utilización de CT durante el primer trimestre de la gestación. Podemos observar, que la exposición materna a este tipo de productos no parece conllevar un incremento significativo del riesgo para malformaciones congénitas en general [OR= 1,4 (0,9-2,3) $p= 0,1$]. Este valor del riesgo, no se modifica apenas una vez que controlamos los potenciales factores de confusión seleccionados mediante un análisis de regresión logística (OR_{RL} = 1,64; $p=0,3$).

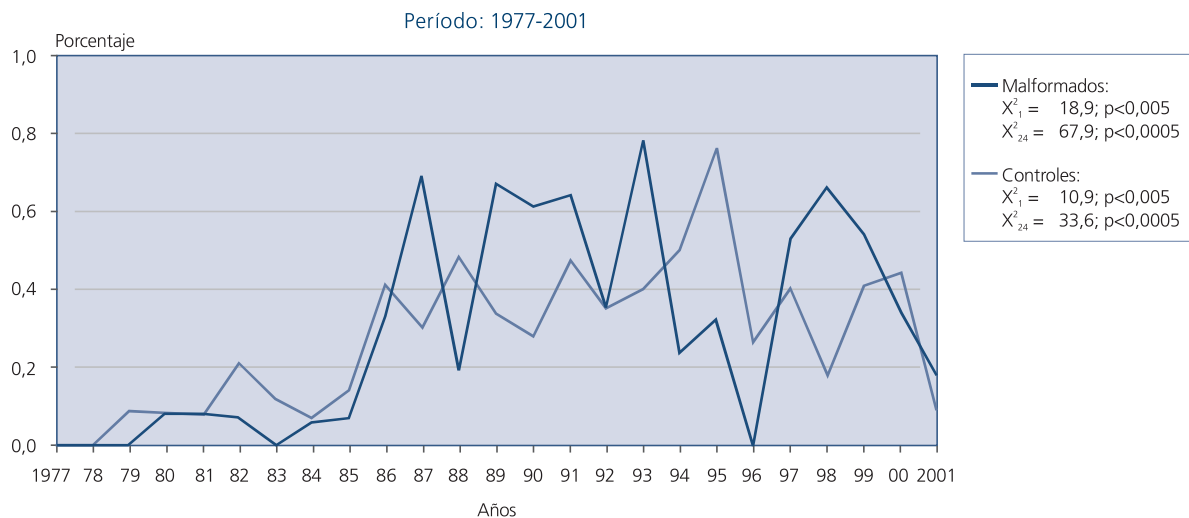
Aun cuando los CT no parecen conllevar un incremento significativo del riesgo para malformaciones congénitas en general, esto no excluye por completo que pudieran conllevar un riesgo significativo para algún defecto o grupo de defectos en concreto. Por ello, hemos realizado también el análisis caso-control para los distintos defectos congénitos agrupados por Sistemas.

En la Tabla 2 mostramos los resultados de este análisis. Sólo observamos una relación significativa con dos entidades, los defectos genitourinarios (OR= 3,92; $p=0,03$) y defectos de extremidades (OR= 2,30; $p=0,04$). Una vez controlados los potenciales factores de confusión, la magnitud del riesgo obtenida para los defectos de extremidades disminuye y pierde la significación estadística (OR_{RL}=1,78; $p=0,2$). Sin embargo, la magnitud del riesgo para la entidad compuesta por los defectos genitourinarios no se modifica sustancialmente tras el análisis de regresión aunque disminuye el nivel de significación, que-

GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN ANUAL DEL CONSUMO DE CORTICOIDES TÓPICOS SÓLOS DURANTE LA GESTACIÓN



GRÁFICA 3
DISTRIBUCIÓN ANUAL DEL CONSUMO DE CORTICOIDES TÓPICOS ASOCIADOS A OTRAS SUSTANCIAS, DURANTE LA GESTACIÓN



dando en el límite establecido para este trabajo ($OR_{RL} = 4,33; p=0,06$).

Comentarios

Según hemos podido constatar en este trabajo, la exposición materna a corticoides por vía tópica durante la gesta-

ción, si bien no se puede considerar que sea alta, ha ido aumentando a lo largo del tiempo y, en el momento actual, alrededor del 0,8% de las embarazadas de nuestro medio está expuesta en algún momento de la gestación. El hecho de que este incremento se haya producido fundamentalmente a expensas de las especialidades farmacéuticas que contienen corticoides solos y no en combinación con otras sustancias (como antibióticos, antiinflamatorios, etc.), es

TABLA 2
EXPOSICIÓN A CT DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN. RIESGO PARA DC AGRUPADOS POR SISTEMAS

	RN Malformados		RN Controles		OR IC (95%)	P
	+	-	+	-		
Defectos del SNC	2	1.649	3	1.600	0,65 (0,1-4,7)	0,68
Def. Oreja, Cara y Cuello.....	9	5.404	7	5.278	1,26 (0,1-11,4)	0,80
Fisuras Orales	3	1.542	3	1.502	0,97 (0,8-1,1)	1,00
Defectos Oculares	2	637	0	616	-(0,1-449,4)	0,50
Def. Aparato Respiratorio	2	370	0	366	-(0,1-445,7)	0,50
Def. Cardiovasculares.....	4	1.694	5	1.662	0,78 (0,2-3,36)	0,79
Def. Gastrointestinales	5	951	1	946	4,97 (0,4-66,2)	0,22
Def. Genitourinarios	12	4.767	3	4.668	3,92 (1,0-14,7)	0,03(*)
Def. de Extremidades	21	10.420	9	10.292	2,30 (1,0-5,3)	0,04(**)
Def. Piel, Pelo, Uñas	8	2.399	5	2.372	1,58 (0,3-8,6)	0,58

IC: Intervalo de Confianza.
 (*) Tras el análisis de Regresión Logística: $OR_{RL}=4,33$ ($IC_{RL}: 0,94-19,91$) $p=0,06$
 (**) Tras el análisis de Regresión Logística: $OR_{RL}=1,78$ ($IC_{RL}: 0,78-4,06$) $p=0,2$

una señal de un cada vez mayor uso racional de medicamentos durante la gestación. Esta conclusión se basa en que, durante el embarazo, uno de los aspectos que se consideran en un uso racional de medicamentos es que en principio se debe tratar de utilizar los que contengan un solo principio activo para evitar exposiciones innecesarias.

Disponemos de pocos trabajos publicados sobre uso de CT en embarazadas para poder comparar nuestras cifras con las de otras poblaciones. En la población húngara, el uso de CT se ha cuantificado alrededor del 0,33% [Czeizel y Rockenbauer, 1997], que es algo inferior al observado por nosotros. No obstante, en ese trabajo, los autores dan la cifra promedio del consumo de un largo período de tiempo (1980-1994), por lo que no sabemos si también, como ha ocurrido en nuestro país, el consumo ha variado significativamente en el tiempo mostrando una tendencia de incremento.

Por otra parte, es difícil evaluar en nuestros datos la seguridad de la utilización de los CT durante la gestación ya que el número de mujeres expuestas es pequeño. No obstante en este trabajo, al igual que en otros que han evaluado el potencial efecto teratogénico de estos productos [Czeizel y Rockenbauer, 1997; Mygind y cols., 2002], no se observa un incremento significativo del riesgo global para defectos congénitos.

Respecto a la asociación que hemos observado entre la exposición materna a CT durante el primer trimestre de la gestación y los defectos genitourinarios, no podemos descartar que sea un resultado encontrado por azar (por los múltiples tests realizados), aunque hemos de mantener este

resultado en mente para futuras investigaciones en las que contemos con más casos expuestos. Así mismo, Czeizel y Rockenbauer (1997) en su trabajo anteriormente comentado, encontraron un riesgo significativo para fisuras orales tras exposiciones maternas a CT durante el primer trimestre de la gestación. En nuestro trabajo, no hemos observado dicha asociación ($OR= 0,97$; $p=1,00$), si bien cuando los corticoides son utilizados por vía sistémica sí observamos una asociación significativa con labio leporino \pm paladar hendido [Rodríguez-Pinilla y Martínez-Frías, 1998].

Por ello, y aunque por el momento consideramos que la exposición materna a CT durante el primer trimestre de la gestación no parece conllevar un incremento importante del riesgo global que para defectos congénitos tiene la población general (riesgo estimado alrededor del 5%), debido a la escasez de estudios con muestras suficientemente amplias, no es posible descartarlo por completo, si bien de existir, posiblemente sería un riesgo muy pequeño. El hecho de que este tipo de productos pudiera en algunas ocasiones conllevar algún tipo de toxicidad fetal, podría depender no sólo de la susceptibilidad genética del individuo expuesto, sino también de factores como la potencia del corticoide utilizado, el tipo de lesión por la que se utiliza (con mayor o menor compromiso de la integridad de la epidermis), la cantidad aplicada del producto, la extensión del área afectada y la duración del tratamiento. En los casos más desfavorables, no se podría descartar una repercusión sistémica del tratamiento y un potencial pequeño riesgo fetal.

Por todo ello, queremos insistir en que a la hora de valorar un tratamiento dermatológico con CT en una mujer embarazada o que planea una gestación, es conveniente que

sea prescrito por un especialista que valore que la indicación terapéutica del uso de un CT es adecuada a la patología dermatológica de la paciente. Así mismo, el especialista debe elegir cuidadosamente el tipo de corticoide a emplear, intentando conseguir una respuesta terapéutica con un preparado de potencia baja o moderada y durante el menor tiempo posible.

Referencias

- Armitage P (1971): *Statistical methods in medical research*. Wiley. Ed. Nueva York.
- Briggs G G, Freeman RK, Yaffe SJ (1998): *Drugs in pregnancy and lactation*. Quinta edición. Ed Williams & Wilkins. ISBN: 0-683-30262-0.
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas (2000). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. ISBN: 84-87276-40-7.
- Czeizel AE, Rockenbauer M (1997): Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 56: 335-340.
- Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, Lewis CW, Pariser DM, Webster SB, Whitaker DC, Butler B, Lowery BJ, Raimer SA, Krafchik BR, Olsen E, Weston WL (1996): Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. *American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol* 35(4): 615-619.
- Fine LG *et al.* (1981): Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Ann Intern Med* 1981 94(5):667-677 [Abstract].
- Fox GN (1986): Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Am Fam Physician* 34 (3): 191-195. [Abstract].
- Fraser FC, Sajoo A (1995): Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology* 51 (1): 45-46. [Abstract].
- Goodman & Gilman (1996). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Novena Edición. McGraw-Hill Interamericana. Méjico. ISBN: 970-10-1133-3.
- Holzgreve W, Vakilzadeh F (1982): Herpes gestationis: clinical and optic immunofluorescence findings. *Zentralbl Gynakol* 104(22): 1462-1467 [Abstract].
- ITIS NewsLetter (Mayo 2000). *Corticosteroids and Pregnancy*. Vol 8, número 1.
- Katz VL, Thorp JM Jr, Bowes WA Jr (1990): Severe symmetric intrauterine growth retardation associated with the topical use of triamcinolone. *Am J Obstet Gynecol* 162(2): 396-397. [Abstract].
- Martínez-Frías ML (1995): *Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)*. Manual Operacional. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid.
- Mygind H, Thulstrup AM, Pedersen L, Larsen H (2002): Risk of intrauterine growth retardation, malformations and other birth outcomes in children after topical use of corticosteroid in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 81 (3): 234-239. [Abstract].
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnissett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G (2000): Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 62(6): 385-392. [Abstract].
- Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (1998): Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology* 58(1): 2-5.
- Roubenoff R, Hoyt J, Petri M, Hochberg MC, Hellmann DB (1988): Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. *Semin Arthritis Rheum* Nov; 18(2): 88-110. [Citado en ITIS NewLetter].
- Valeyrie L, Lebrun-Vignes B, Bodak N, Grossin M, Descamps V, Crickx B, Belaich S (2001): Pemphigoid gestationis: treatment by topical class I corticosteroid. *Ann Dermatol Venereol* 128 (5): 638-640. [Abstract].