

6. Abaci A, Esen I, Unuvar T, Arslan N, Bober E. Two cases presenting with pubertal delay and diagnosed as Celiac disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:607-9
7. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics* 2008;121;S208-17
8. Muñoz Calvo MT. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral* 2003; VII (6) 429-37
9. Sferlazzas C, Arrigo T, Salzano G, Pellegrino S, La Fauci G, Rulli I, Magazzu G, De Luca F. Menarcheal age in celiac disease may not be delayed and may be irrespective of age at diagnosis and dietary management. *J Endocrinol Invest* 2008;31:432-5

Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

Drogas en esterilidad y seguridad fetal

Drugs in infertility and fetal safety

Dr. ELizur S. E, Dr. Tulandi T.

Department of Obstetrics and Gynecology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Fertil Steril 2008;89:1595-602

Objetivo: Evaluar la seguridad de las drogas usadas en el tratamiento de la esterilidad.

Diseño: Investigación de la bibliografía usando las palabras clave defectos al nacimiento, malformación congénita, clomifeno, inhibidor de la aromatasas, letrozole, gonadotropina, metformina, agonista y antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina, progesterona, progestina, y estrógeno. La investigación se llevó a cabo en revisiones sistemáticas de Medline, EMBASE, y la base de datos Cochrane.

Resultado(s): Los datos disponibles sugieren que el tratamiento con clomifeno, especialmente luego de varios ciclos, puede estar asociado con un riesgo levemente mayor de defectos del tubo neural y severa hipospadias en el producto de la concepción. Letrozole y metformina no parecen ser teratogénicos. Los datos

existentes en relación con los preparados gonadotróficos sugieren que no hay evidencia de teratogenicidad, aunque no hay información posterior a 1991. La progesterona micronizada, que es ampliamente usada en el tratamiento de la fertilización *in vitro*, parecería no aumentar el riesgo de defectos no genitales al nacimiento; sin embargo, podría haber una posible asociación débil entre otros agentes progestacionales e hipospadias.

Conclusión(es): La esterilidad per se es un factor de riesgo para anomalías congénitas. El tratamiento repetido con clomifeno podría estar asociado con un riesgo levemente mayor de hipospadias y defectos del tubo neural. Sin embargo, el aumento global del riesgo relacionado a varias drogas para la fertilidad es de solo 1% a 2%.

Comentarios sobre el estudio Elizur SE, Tulandi T. Drugs in infertility and fetal safety.

Dr. Gustavo Izbizky¹, Dr. Jorge Piccolini²

¹ Médico de Planta Servicio de Obstetricia Hospital Italiano de Buenos Aires, Miembro del Comité de Ética de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, Profesor Adjunto Obstetricia Instituto Universitario Hospital Italiano, Candidato a Magíster en Efectividad Clínica

²Residente de Tocoginecología, Hospital Italiano de Buenos Aires

Elizur S. y Tulandi T. presentan una revisión no sistemática de la literatura, en la que realizan un repaso de parte de la evidencia disponible sobre la seguridad de algunas de las drogas utilizadas en los tratamientos de fertilidad. Tal vez, uno de los puntos más acertados de este trabajo es que los autores hacen clara referencia a que la infertilidad juega un rol que termina por confundir, ya que por sí misma es un factor de riesgo para anomalías congénitas. En cuanto a las diferentes drogas revisadas, concluyen que los tratamientos repetidos con clomifeno pueden estar asociados con un ligero aumento del riesgo de hipospadia, así como también de defectos del tubo neural. Pero el aumento del riesgo relacionado con diferentes drogas usadas en fertilidad es solo del 1 al 2 %.

Para llegar a estos resultados los autores analizan una serie de trabajos que en un alto porcentaje son de caso-control y de estudios en animales. La mayoría de estos tienen un tamaño muestral relativamente pequeño dada la baja frecuencia de los eventos y muchos carecen de controles adecuados.

El tema que plantea el artículo es trascendente para la práctica del ginecólogo y particularmente del especialista en fertilidad, por el rol que cumplen en la sociedad como responsables de la salud reproductiva de la mujer, y fundamentalmente por trabajar con una población vulnerable.

Las parejas con dificultades reproductivas representan una población vulnerable. ¿Por qué motivo? Porque son más susceptibles a aceptar cualquier tipo de tratamiento o medicamento, aunque no sea efectivo o aunque tenga algún riesgo, con el fin de lograr su tan ansiado objetivo. Es allí donde el especialista en fertilidad debe buscar e interpretar la mejor evidencia disponible sobre efectividad y seguridad de los diferentes tratamientos. Ambas empresas presentan dificultades, pero aun más dificultosa es la evaluación de la seguridad.

Como parte del desarrollo de cualquier medicamento, las drogas son evaluadas en distintas fases:

Fase 0: estudios en animales.

Fase 1: estudios en 20 a 50 seres humanos (habitualmente voluntarios sanos).

Fase 2: estudios de búsqueda de dosis y seguridad, realizados en un pequeño número de enfermos.

Fase 3: básicamente se busca analizar la efectividad y seguridad de la droga estudio que incluye entre 2.000 y 5.000 enfermos.

Fase 4: estudios post comercialización en busca de datos sobre seguridad.

¿Cómo se determina la seguridad de una droga en el embarazo? Existen dos fuentes básicas de información: en primer lugar los estudios realizados en animales, que si bien pueden darnos información sobre teratogenicidad, la misma es limitada, ya que existen situaciones especiales relacionadas con cada especie, diferencias de dosis y aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos que hacen imposible predecir con certeza lo que ocurre en humanos. Basta recordar el fracaso de los modelos animales para predecir teratogenicidad de la talidomina en humanos.

En cuanto a la investigación clínica en humanos, debemos recordar que durante muchos años la participación en ensayos clínicos de mujeres en edad reproductiva estuvo prohibida. Estudios realizados en la década de 1990 mostraron que menos del 50% de las drogas disponibles en el mercado habían sido probadas en mujeres. Además, antes de que su uso se vuelva masivo, rara vez se ponen a prueba en embarazadas, por lo que la información disponible proviene de estudios epidemiológicos.

Estos últimos se diseñan para determinar si las embarazadas expuestas a una droga específica tienen un número mayor de niños malformados comparadas con las que no estuvieron expuestas (*estudios de cohorte*), o si las madres de niños con un defecto específico fueron expuestas a un agente determinado con mayor frecuencia que las madres de niños sin la malformación (*estudios caso – control*). Estos estudios permiten examinar un gran número de defectos específicos en relación a un gran número de medicaciones o exposiciones.

Dado que la mayoría de los estudios sobre el riesgo teratogénico son de tamaño pequeño, los **meta-análisis** son una fuente muy útil y cada vez más frecuente de información.

Sin embargo los estudios epidemiológicos presentan una serie de problemas. En primer lugar, existen dificultades relacionados con el resultado más buscado: las malformaciones congénitas. Estas son raras, si bien en el nacimiento la prevalencia global de las malformaciones mayores es de alrededor del 3%, la frecuencia individual de cada tipo suele ser menor a 1 ‰. Por otra parte, existen problemas relacionados con las drogas: ningún teratógeno conocido aumenta la incidencia global de malformaciones, sino el riesgo de alguna malformación particular o un conjunto de anomalías con un patrón específico. Además, *ningún teratógeno afecta a la totalidad de los expuestos*. Por ejemplo, si un teratógeno aumentara 3 veces (asociación moderada) una malformación con una prevalencia al nacimiento del 1 por mil (por ej. paladar hendido), harían falta cerca de 9000 mujeres expuestas y otros tantos controles para encontrar una diferencia significativa entre grupos con un poder del 80%. Ningún estudio sobre teratógenos alcanza este tamaño muestral, por lo que resulta muy difícil afirmar, como hacen la mayoría de los estudios pequeños citados en la revisión que estamos comentando, que una droga no se asocia a una anomalía determinada.

Un tercer grupo de problemas son los relacionados al diseño mismo de los estudios epidemiológicos. Uno de los más importantes es la dificultad que presenta la evaluación del efecto confundidor de las condiciones médicas que llevan a la indicación (en este caso la infertilidad), y que aumentan por sí mismo los riesgos fetales. Otro inconveniente es el ***sesgo de recuerdo o la inadecuada*** información contenida en los registros médicos. Finalmente otros problemas son las fallas para identificar la *ventana de exposición*, la *caracterización inadecuada de la exposición*, el *sesgo de reporte*, la *valoración inadecuada de los resultados*, y el *impacto de las intervenciones para mejorar los resultados*.

A pesar de todas las dificultades metodológicas, los estudios epidemiológicos son la mejor evidencia disponible, pero hay que recordar que la ***ausencia de evidencia*** no es lo mismo que ***evidencia de ausencia de efecto***.

Existe una presunción errónea de los médicos y el público sobre el hecho de que los efectos adversos de una droga son reconocidos en fases previas a la comercialización. Sin embargo, para los defectos congénitos inducidos por drogas suele ser a la inversa: conocemos sus efectos teratogénicos una vez comercializados.

El asesoramiento adecuado de la mujer en edad fértil o que quiere realizar, algún tratamiento de fertilidad debe contemplar no sólo los riesgos para defectos congénitos, las anomalías cromosómicas y los trastornos genéticos asociados con la infertilidad y su tratamiento. Paralelamente, dado la vulnerabilidad de la población, la terapéutica debe guiarse más que nunca, con la mejor evidencia disponible sobre efectividad y seguridad, y durante el asesoramiento parte de la incertidumbre relacionada con este punto, para que puedan participar informada y autónomamente en la toma de decisiones.

Referencias

1. Jelínek R. The contribution of new findings and ideas to the old principles of teratology. *Reprod Toxicol*. 2005;20(3):295-300.
2. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med*. 1998;338(16):1128-37.
3. Koren G. Ethical framework for observational studies of medicinal drug exposure in pregnancy. *Teratology*. 2002;65(4):191-5.
4. Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects—a new opportunity. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2556-9.
5. U.S. Environmental Protection Agency (EPA) *Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment*. www.epa.gov/ncea/raf/pdfs/repro51.pdf. Acceso 29/5/2009.