



TRABAJO FIN DE GRADO



RELACIÓN DE LA APARICIÓN DE LABIO LEPORINO/PALADAR FISURADO CON LA INGESTA DE FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CLAUDIA ÁGUEDA FALCÓN MORALES

TUTORA: Dra. María del Carmen Machuca Portillo

SEVILLA 2021



Departamento de Estomatología

Facultad de Estomatología

Dña. MARÍA DEL CARMEN MACHUCA PORTILLO, Profesora Titular adscrita al Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla, como Directora del Trabajo Fin de Grado.

CERTIFICA:

Que el presente trabajo titulado “**RELACIÓN DE LA APARICIÓN DE LABIO LEPORINO/ PALADAR FISURADO CON LA INGESTA DE FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO**” ha sido realizado por la estudiante del Grado en Odontología **D^a. CLAUDIA ÁGUEDA FALCÓN MORALES** bajo mi dirección y cumple a mi juicio, todos los requisitos necesarios para ser presentado y defendido como Trabajo Fin de Grado (TFG) de la titulación de Grado en Odontología adscrito a la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Sevilla a día 27 de mayo de 2021.

Firmado digitalmente por MARÍA DEL CARMEN MACHUCA PORTILLO, 28701732D. Fecha 31-05-2021

Profa. M^a del Carmen Machuca Portillo

Tutora



Facultad de Odontología



D/Dña. **CLAUDIA ÁGUEDA FALCÓN MORALES** con DNI 15414366-L
alumno/a del Grado en Odontología de la Facultad de Odontología (Universidad de
Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado:

**RELACIÓN DE LA APARICIÓN DE LABIO LEPORINO/PALADAR
FISURADO CON LA INGESTA DE FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO**

DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso **2020/2021** ,
es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas
de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico
figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis,
comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de
la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la
Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

APERCIBIMIENTO:

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la
calificación de **NO APTO** y que **asumo las consecuencias legales** que pudieran derivarse
de dicha actuación.

Sevilla 30 de mayo de 2021

Fdo.: **CLAUDIA ÁGUEDA FALCÓN MORALES**

AGRADECIMIENTOS

A mi tutora, por soportar mi poca paciencia, y tranquilizarme en todo momento a pesar de las circunstancias dadas.

A mi familia, por su paciencia y soportar mi mal humor cuando algo iba mal. Gracias por confiar en mí y gracias a ustedes he llegado a la meta que tanto deseamos todos.

A Carmen, por haberme apoyado en todo momento y la que más ha soportado mi mal humor. A pesar de las caídas, siempre ha estado ahí. Gracias por aparecer en mi vida para quedarte.

A mis amigos, por confiar siempre en mí y hacerme ver que siempre están ahí en los momentos más difíciles.

RESUMEN:

Objetivos: Identificar los fármacos relacionados con la aparición de labio leporino/paladar fisurado con la ingesta de fármacos durante el embarazo y realizar una extensa revisión bibliográfica de las investigaciones más actuales de la etiología de la fisura palatina y labio leporino.

Material y Método: Bases de datos PUBMED, SCOPUS y Google académico, además de numerosas revistas y libros, seleccionándose 9 publicaciones una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión.

Resultados y Conclusiones: Las hendiduras orofaciales presentan una etiología multifactorial y se ha demostrado la relación con algunos medicamentos. El factor etiológico más predominante en la aparición de labio leporino es genético.

El Dizepam, Fluconazole, los broncodilatadores y corticoides no son fármacos cuyo uso esté asociado a un aumento de casos de paladar fisurado.

El Ondansetrón actualmente está contraindicado durante el embarazo y debe evitarse su uso, especialmente durante el primer trimestre, por posibilidad de ocasionar malformaciones (labio leporino/paladar fisurado).

PALABRAS CLAVE: Labio leporino, teratógenos, fármacos, farmacoterapia, embarazo, gestación, alteraciones faciales.

ABSTRACT:

Objectives: To identify the drugs related to the appearance of cleft lip/palate with the ingestion of drugs during pregnancy and to carry out an extensive bibliographic review of the most current research into the aetiology of cleft palate and cleft lip.

Material and Method: PUBMED, SCOPUS and Google academic databases, as well as numerous journals and books, 9 publications were selected after applying the inclusion and exclusion criteria.

Results and Conclusions: Orofacial clefts present a multifactorial aetiology and a relationship with some medications has been demonstrated. The most predominant aetiological factor in the appearance of cleft lip is genetic.

Dizepam, Fluconazole, bronchodilators and corticosteroids are not drugs whose use is associated with an increase in cleft palate cases.

Ondansetron is currently contraindicated during pregnancy and its use should be avoided, especially during the first trimester, due to the possibility of causing malformations (cleft lip/cracked palate).

KEY WORDS: Cleft lip, teratogens, drugs, pharmacotherapy, pregnancy, gestation, facial alterations.

ÍNDICE:

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 7 |
| Embarazo..... | 7 |
| Paladar Fisurado y Labio Leporino..... | 10 |
| Definicion..... | 10 |
| Etiología..... | 11 |
| 2. OBJETIVOS | 17 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODO | 17 |
| 4. RESULTADOS | 20 |
| 5. DISCUSION | 25 |
| 6. CONCLUSIONES | 27 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 28 |

1. INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo vamos a tratar las alteraciones y malformaciones causadas por la ingesta de fármacos durante el embarazo.

El embarazo es el periodo en el cual se forma el feto en el interior de la madre gestante. Esta formación se divide en etapas y periodos de desarrollo embrionarios que fueron estudiados por Streeter en 1942 y O'Rahilly en 1987 (1), estos autores efectuaron la división del desarrollo en 23 estadios que se basan en la colección Carnegie caracterizada por la edad de fecundación, longitud y un estado de desarrollo definitivo. (1)

El primer periodo inicial va de la primera a la tercera semana de gestación.

- 1ª semana: migración del ovulo, segmentación y formación del blastocito (estadio 1-3)
- 2ª semana: Implantación y disco germinal de dos capas, saco vitelino (estadio 4-5)
- 3ª semana: disco germinal de tres capas, inicio de la neurulación (estadio 6-9)

El segundo periodo es denominado como embrionario y va de la cuarta a la octava semana.

- 4ª semana: Plegamiento del embrión, neurulación concluida, órganos axiales, morfología corporal básica (estadio 10-13).
- 5ª-8ª semana: organogénesis (disposición de todos los órganos esenciales externos e internos, proporciones de las extremidades desarrolladas) (estadio 14-23)

Por último, el periodo final es el fetal y va de la novena a la trigésimo octava semana.

- 9ª-38ª semana: Crecimiento de los órganos y su maduración funcional (diferenciación específicamente genérica de los genitales externos). (1)

En esta clasificación vemos el desarrollo completo del bebé antes del parto, nosotros nos centraremos en la odontogénesis, es decir desarrollo de los maxilares y la región facial.

En este desarrollo el prosencéfalo actúa como soporte para las estructuras y manda señales para el desarrollo facial primitivo y el estomodeo que será la boca primitiva. (2)

En el primer mes de fecundación, la porción de la faringe del intestino anterior tiene cuatro pares de bolsas laterales revestidas de endodermo, estas se denominan bolsas faríngeas.

Siguiendo el contorno del endodermo que cubre la región faríngea se observan los pares bilaterales de hendiduras, estos se denominan hendiduras branquiales. Alternando con los surcos y las bolsas faríngeas se encuentran las masas de mesénquimas pareadas, denominadas arcos branquiales. Cada uno de estos arcos branquiales son los que formarán una diferente estructura.

La hemicara inferior (región maxilar y mandibular) deriva del primer arco branquial.

En un nivel superior, los bloques a partir de los que se forma la cara y sus orígenes son específicos. La formación es producto de un único grupo de determinantes morfogénicos

y de señales de crecimiento. Los trastornos a este nivel son frecuencia producen la aparición de anomalías craneofaciales. (2)

La estructura de la cara y de la región mandibular se origina a partir de varios primordios que rodean la depresión del estomodeo en el embrión humano sobre la 4^a-5^a semana.

Estos primordios consisten en una prominencia frontonasal única, dos procesos nasomediales y dos nasolaterales que componen el primordio olfatorio (nasal) en forma de herradura y, por último, dos procesos maxilares y dos mandibulares, derivados en ambos casos de los primeros arcos branquiales. (2)

Señales emitidas por el endodermo faríngeo y los precursores de los huesos faciales determinan la morfología del esqueleto facial. (2)

Lo primero en formarse es la mandíbula inferior. Constituida por la unión de los dos extremos de los procesos mandibulares. El maxilar superior es el resultado de los dos procesos maxilares y los dos procesos nasales medios unidos. La continuación hacia debajo del proceso nasofrontal forma la parte profunda del labio. (3)

Entre la sexta y la décima semana el embrión desarrolla el paladar separando la cavidad nasal de la oral. El paladar deriva de tres primordios: un proceso palatino medio impar y dos procesos palatinos laterales. (2)

El proceso palatino medio se forma como una invaginación de los procesos nasomediales recién fusionados. A medida que crece se transforma en una estructura ósea triangular que corresponde al paladar primario, los cuatro dientes incisivos superiores se originan a partir de esta estructura. Los procesos palatinos laterales son los precursores del paladar secundario. A la misma vez comienza la aparición de la formación de los dientes. (2)

Los dientes son matrices extracelulares especializadas, que se compone de esmalte y dentina secretados por un epitelio embrionario diferente. Cada diente humano posee una morfología definitiva y cada uno se forma en una localización característica. (2)

El desarrollo de los dientes comienza con la migración de células de la cresta neural hacia el maxilar y la mandíbula. El ectodermo oral de la superficie del maxilar y de la mandíbula se engruesa dando lugar a bolsa en forma de C (láminas dentales). A la sexta semana, estas laminas son la primera manifestación de una serie de interacciones ectodérmico-mesenquimatosas. (2)

Aunque cada diente posee una secuencia temporal específica y un desarrollo morfológico distinto, existen ciertos estadios del desarrollo comunes a todos. (2)

Los estadios de formación del diente se conocerán como yema, caperuza y campana. Cada uno se define de acuerdo con la forma del epitelio del órgano del esmalte, que es parte del diente en desarrollo. El estadio inicial, es estadio de brote o yema, consiste en un crecimiento redondeado, localizado de células epiteliales rodeadas por células mesenquimatosas en proliferación. (5) A medida que crece la lámina dental en el mesénquima de la cresta neural, los primordios epiteliales de cada diente comienzan a tomar forma como brotes o gérmenes dentarios. Siguiendo el modo interactivo de desarrollo, los gérmenes dentarios se asocian con condensaciones de células mesenquimatosas. (2)

Mientras que la yema epitelial redondeada aumenta de tamaño, comienza el siguiente estadio de capa o caperuza generándose una superficie cóncava, las células epiteliales se transforman en órgano del esmalte y permanecen unidas a la lámina. El mesénquima forma la papila dentaria, que se convierte en la pulpa dental. El tejido que rodea estas dos estructuras es el folículo dental. (4)

Después del crecimiento de la papila y del órgano del esmalte, se alcanza el estadio de morfodiferenciación y histodiferenciación, conocido como estadio de campana. En este las células del epitelio interno del esmalte se caracterizan por la forma que los dientes tomarán. Las células del órgano del esmalte también se han diferenciado en células del epitelio externo del esmalte, que cubren el órgano del esmalte, y células del epitelio interno del esmalte, que se convierten en los ameloblastos que forman el esmalte de la corona del diente. Entre esas dos capas celulares se sitúan las células del retículo estrellado, que poseen forma de estrella con prolongaciones que las unen entre sí. (4)

El desarrollo de la cara humana se va a producir entre la quinta y la octava semana. Al principio la nariz es chata, ancha con ventanas muy separadas y dirigidas hacia delante. En meses fetales posteriores (tercer y cuarto mes) el dorso de la nariz se eleva formándose la punta, mientras las ventanas se dirigen hacia abajo. Acompañando este estrechamiento de la nariz, la cabeza se ensancha detrás de los ojos y hace que estos se dirijan hacia delante. La zona situada entre los procesos nasales medios constituye la hendidura media del labio superior, que se llama philtrum. Esta región media continua hacia abajo formando un tubérculo labial, los labios comienzan a repararse de las regiones gingivales de los maxilares durante la séptima semana. (3)

La extensión lateral de la cavidad bucal llega hasta el punto de bifurcación de los procesos maxilares y la mandíbula. Más tarde, ese gran orificio reduce su extensión lateral, de manera que se constituyen las mejillas y los labios, que toman su forma característica.

El mentón es una proyección media desarrollada hacia delante partiendo de los procesos mandibulares unidos. El modelado de la cara prosigue después del parto durante la niñez hasta que el individuo alcanza la edad adulta. (3)

Cualquier alteración de estas estructuras durante el desarrollo dará lugar a una serie de anomalías o malformaciones orofaciales, si aquellas ocurren en la época del desarrollo de la cabeza darán lugar a craneosquisis (cráneo abierto por su parte superior), microcefalia (cráneo pequeño) y macrocefalia (cráneo grande).

Cuando estas alteraciones se presentan en la época del desarrollo de los arcos branquiales y el cuello, dan lugar a quistes o fístulas branquiales. Si esta alteración del desarrollo ocurre en el momento de la formación de la cara, se puede producir aprosapia (cara sin facciones), micrognatia (mandíbula inferior pequeña), agnatia (ausencia de mandíbula), macrostomia (la primitiva hendidura oral no se produce y hay un excesivo grado de cierre) y astomía (atresia completa). (3)

Una hendidura es un espacio anormal congénito o hueco en el labio superior, alvéolo o paladar. (21)

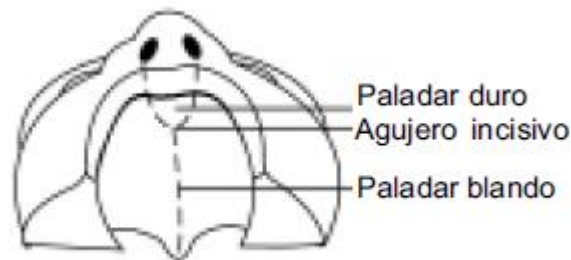
En el labio leporino o hendido el fallo está en la fusión de los procesos frontonasales y maxilares. La extensión será variable entre el labio, alveolo y suelo nasal. (21) También

puede dar lugar a una queilosquisis que suele ser unilateral e izquierdo. Entre la tercera y la cuarta semana, en la formación de estos mamelones es cuando aparecen estas anomalías que dan lugar al síndrome del primer arco y conjunto con este, el síndrome de Treacher Collins o de Pierre-Robin.(3)

Mientras que en el paladar hendido la falla se encuentra en la fusión de los procesos maxilares y su extensión puede llegar desde paladar duro hasta el blando. (21) Además de las fisuras palatinas también se pueden producir otras alteraciones más raras como las fisuras orbitomaxilares y laterofaciales. (3)

Las hendiduras surgen en los lugares donde se fusionan los procesos faciales. El labio leporino se desarrolla entre el 4º y 6º semana de gestación y el paladar hendido entre el 6º y 12º semana. El periodo entre la 4º y 15º semana se embarazo es crítico para la formación craneofacial ya que es muy vulnerable a generar defectos por la exposición a diferentes factores. (21)

Por tanto, durante el desarrollo del paladar que se inicia al mismo tiempo que el proceso frontonadal y los maxilares se produce una alteración. El paladar anterior se desarrolla de la porcion interna del segmento intermaxilar fusionandose con los superiores. El paladar secundario se formará a partir del mesodermo de los maxilares. Entre ambas porciones de paladar encontraremos el agujero incisivo. (10)



En un desarrollo normal, el paladar anterior se osifica y allí empiezan a aparecer los dintes incisivos, esta osificacion se extenderá hacia los laterales formando lo que conocemos como paladar duro. En la porcion posterior, esta ostificacion no se produce, se extiende por detrás del septum nasal para fusionarse y dar origen al paladar blando la úvula.

Depende de los diferentes errores de osificacion y formacion de las diferentes porciones del paladar, encontraremos diferentes tipos de labios leporinos y fisuras palatinas. (10)

Dado que el paladar primario y secundario tienen diferente origen, podemos dividir las hendiduras en labio solo o paladar y labio en una misma malformación. (22)

Clasificación de anomalías en el labio:

1. Labio hendido completo:

Cuando no se ha producido la fusión del maxilar superior con el filtrum labial, el suelo de la nariz queda sin formar.

2. Labio hendido incompleto

Sí hay fisión del maxilar con el filtrum labial pero de manera parcial, el suelo de la nariz está formado pero el musculo orbicular de los labios se encuentra mal orientado por lo que aparece una hendidura parcial en la porcion del labio inferior.

3. Labio hendido cicatricial

Si hay fusión del maxilar y se formal el suelo nasal pero sigue habiendo una hendidura en forma de cicatriz en el rollo rojo labial. Esta cicatriz puede ser en uno o ambos lados, indistintamente de izquierda o derecha.

4. Labio hendido bilateral

No se produce la fusion de los procesos maxilares y el filtrum labial, por tanto no se forma el sulo nasal. Esta puede ser completa, si existe una apertura total de la fusion o parcial si el suelo nasal esta cerrado pero el labio parcialmente abierto. (10)

Clasificacion de anomalias en el paladar:

Vamos a exponer la clasificacción sugerida por Victor Veau, quien divide las hendiduras en 4 tipos.

I. Hendidura del paladar blando:

En esta solo incluye el paladar blando u la úvula.



II. Hendidura del paladar blando y duro

Comprometen el paladar secundario llegando hasta el foramen incisivo.



III. Hendidura completo unilateral

Se extiende desde la uvula pasando por el agujero incisivo y hasta uno de los lados de la premaxila, llegando al alveolo del incisivo lateral (12 o 21). Con frecuencia se acompaña de la hendidura unilateral del labio del mismo lado.



IV. Hendidura completa bilateral.

Se extiende desde la uvula pasando por ell foramen incisivo y en este caso llega a ambos lados de la premaxila. Se asocia al labio leporino completo bilateral. (10)



La **etología del labio leporino** es multifactorial y se divide en factores:

- Genéticos: donde vemos los de origen sindrómico asociado a otra malformación o no sindrómico donde la etiología es desconocida.
- No genéticos: incluye factores de riesgo ambientales donde encontramos algunos como tabaquismo o consumo de alcohol y otros como la exposición a químicos y fármacos retinoides. (21)

El efecto de los teratógenos depende de: la dosis, tiempo de exposición, semanas de gestación, interacción con otros factores ambientales y la susceptibilidad individual materna y fetal. (23)

Los factores de riesgo ambientales son los más relevantes, se ha investigado la exposición de la madre al tabaco, alcohol, mal nutrición, infección viral, drogas medicinales y teratógenos. (22)

El uso materno de suplementos vitamínicos se ha relacionado con la disminución de riesgo de hendiduras orofaciales. Otros nutrientes que podrían desempeñar un papel en el desarrollo de hendiduras son la riboflavina y vitamina A. La exposición fetal a fármacos retinoides puede dar como resultado anomalías craneofaciales graves, pero la relevancia de este hallazgo para la exposición dietética a la vitamina A es incierta. (22)

Medicamentos anticonvulsivos, en particular diazepam, fenitoína y fenobarbital, aumentan el riesgo de estas anomalías. Se han demostrado asociaciones positivas con el uso de corticosteroides maternos durante el embarazo. (22)

Especialmente en el primer trimestre, la exposición a plaguicidas, herbicidas, fungicidas, rociamientos antialérgicos y antidengue con DDT tiene una clara relación con la aparición de la anomalía. (5)

Así mismo el consumo de drogas estimulantes del sistema nervioso central, tranquilizantes, isotretinoína (acutane), opiáceos, alcohol, cigarrillos, difenilhidantoinato de sodio y antidepresivos son posibles ausantes de la anomalía. (5)

Las enfermedades eruptivas durante el primer trimestre de gestación y el consiguiente consumo indiscriminado de antibióticos, antieméticos, ácido fólico o corticosteroides también son considerados en la etiología de las malformaciones. (5)

La paciente, durante el periodo de gestación puede recibir desde una medicación simple y transitoria, hasta tratamientos prolongados. Los fármacos más comunes utilizados incluyen vitaminas, preparaciones con hierro, calcio, analgésicos, antibióticos, antieméticos y antiácidos. (6)

En el embarazo, la mujer sufre cambios fisiológicos que afectan a los parámetros farmacológicos normales de los medicamentos. Durante este, se incrementa el volumen plasmático de entre 30-50%, también el gasto cardíaco y la filtración glomerular crecen en la misma proporción. Un incremento de la grasa corporal durante la gestación aumenta el volumen de distribución de fármacos liposolubles. La concentración de albúmina plasmática (principal proteína a la que se unen los fármacos) está disminuida lo que produce una menor capacidad en el transporte de los fármacos. La disminución del vaciamiento gástrico debido a la progesterona puede alterar la absorción de fármacos. Finalmente, los estrógenos y progesterona alteran la actividad enzimática hepática, lo que puede disminuir la eliminación, e incrementar la acumulación de algunos medicamentos. (6)

Un feto expuesto a agentes teratógenos durante su vida prenatal puede experimentar diversos cambios morfológicos o funcionales post natales permanentes. El agente debe ser capaz de cruzar la placenta después de la exposición materna para alcanzar al embrión.

La placenta sufre continuos cambios estructurales y funcionales que pueden afectar al transporte de fármacos durante la gestación. (6)

Para determinar el riesgo de teratogénesis, es necesario conocer el estado del desarrollo durante el cual ocurrió la exposición, así como identificar el medicamento, la dosis y la posible susceptibilidad genética de la madre o del feto. (6)

Como ya hemos visto, la administración de fármacos puede dar lugar a reacciones adversas en el recién nacido, estas pueden ser teratogénesis, mutagénesis y carcinogénesis. Por ello el criterio de hoy en día es no administrar ningún fármaco en ningún trimestre del embarazo. Pero, en muchas ocasiones esto no es posible, por lo tanto, es conveniente estar atentos al atender a una paciente en estado de gestación. (7)

Tener en cuenta que el periodo más peligroso es el primer trimestre. Como hemos expuesto anteriormente, durante este periodo los órganos se están desarrollando. Por ende, es el momento en el que el feto está más susceptible de sufrir malformaciones a causa de los medicamentos. Durante el segundo trimestre, un fármaco teratogénico aún puede causar trastornos de crecimiento y funcionales sobre todo en cerebro y columna vertebral. Si administramos medicamentos en el último trimestre, se pueden provocar problemas durante el nacimiento o inmediatamente después. Aunque este es el momento con menor riesgo para realizar terapia odontológica completa. (7)

En caso de ser inevitable la prescripción de medicamentos se debe tener en cuenta la clasificación de la FDA (Foods and Drugs Administration, la administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos) (7). Esta entidad categorizó a los antimicrobianos según el peligro a producir teratogénesis, mutagénesis y carcinogénesis de la siguiente manera: (7)

Categoría A: Los estudios realizados en mujeres embarazadas no han demostrado un aumento en el riesgo de anomalías fetales en ningún trimestre del embarazo. Pueden prescribirse en cualquier trimestre del embarazo, ya que la posibilidad de daño fetal parece remota. El número de fármacos incluidos en esta categoría es muy bajo al no poder garantizar que no aparezcan efectos nocivos. (7)

Categoría B: Los estudios realizados en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no hay estudios adecuados, ni bien controlados, en mujeres embarazadas; o bien estudios en animales han mostrado un efecto adverso, pero los estudios realizados en mujeres embarazadas no han podido demostrar riesgo sobre el feto en ningún trimestre del embarazo. En este grupo se incluyen los fármacos sobre los que no existe evidencia de riesgo fetal. El uso de estos medicamentos se acepta, generalmente, durante el embarazo. (7)

Categoría C: Los estudios realizados en animales han demostrado efectos adversos en el feto, pero no hay estudios adecuados, ni bien controlados, en mujeres embarazadas, o bien no se han realizado estudios en animales, ni estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Estos medicamentos deben ser administrados solamente si el posible beneficio deseado justifica el riesgo potencial en el feto. En esta categoría se incluyen un gran número de medicamentos, especialmente los de recién comercialización, de los que se carece de información. (7)

Categoría D: Los estudios controlados y observacionales realizados en mujeres embarazadas han demostrado un riesgo para el feto. El beneficio de su uso en mujeres embarazadas puede aceptarse a pesar del riesgo, si la vida del paciente está en riesgo o en enfermedades graves para las cuales los medicamentos más seguros no pueden usarse o son inefectivos. (7)

Categoría X: Los estudios controlados y observacionales realizados en animales o en mujeres embarazadas han demostrado una clara evidencia de anomalías o riesgos para el feto. El riesgo de la utilización del medicamento en la mujer embarazada sobrepasa claramente cualquier posible beneficio. El medicamento está contraindicado en mujeres que están o pueden estar embarazadas. (7)

| Categoría | Interpretación |
|------------------|--|
| A | Estudios controlados revelan que no hay riesgo fetal |
| B | No hay evidencia de riesgo en humanos |
| C | No se puede excluir eventual riesgo fetal |
| D | Existe evidencia positiva de riesgo, aunque los beneficios potenciales pueden superar los eventuales riesgos |
| X | Contraindicación absoluta en el embarazo |

Tabla 1: Antimicrobianos según el peligro a producir teratogénesis, mutagénesis y carcinogénesis. Casariego Z, Jotko C. 2013 (Capítulo 14). (7)

Clasificación de fármacos odontológicos más utilizados en la clasificación FDA:

ANTIBIOTICOS:

- Penicilinas e inhibidores: B
- Cefalosporinas: B
- Gentamicina: C
- Teicoplanina: D
- Eritromicina: B
- Azitromicina: B
- Clindamicina: B
- Espiramicina: C
- Metronidazol: C/D (Contraindicada en 1er trimestre)
- Quinolonas: C
- Tetraciclinas: D

ANTIMICÓTICOS:

- Anfotericina B: B
- Fluconazon: C
- Itraconazol: C

ANTIVIRALES:

- Aciclovir: C
- Valaciclovir: B
- Glanciclovir: C

- Foscarnet: C

AINES:

- Aspirinas: C, se considera D a altas dosis en el tercer trimestre.
- Paracetamol: B
- Diclofenaco: C/D en el tercer trimestre.
- Piroxicam: C/D en el tercer trimestre
- Ibuprofeno: B/D si se usa más de 48 horas
- Naproxeno: C/D si se usa más de 48 horas

ANESTÉSICOS LOCALES:

- Lidocaína: B
- Mepivacaina: C
- Adrenalina: C
- Noradrenalina, articaina y bupivacaina: contraindicadas.

CORTICOIDES:

- Dexametasona: C
- Resto de corticoides: B

BENZODIACEPINAS:

- Diazepam: Contraindicado
- Lorazepam: C
- Resto: D

Es conveniente seguir siempre los criterios generales de utilización de los fármacos en el embarazo. (7)

Vemos ahora los efectos que tienen algunos fármacos sobre el feto: (8)

| ANTIBIÓTICO | | NOCIVO PARA LA MADRE | NOCIVO PARA EL FETO |
|---------------------------------------|----------|--|--|
| TETRACICLINAS | | | Alteraciones dentales y óseas |
| TRIMETOPRIM SULFAMETOXASOL | Y | | Teratógenos |
| CLORAMFENICOL | | | Síndrome gris |
| AMIKACINA GENTAMICINA | Y | Nefrotoxicidad N.Craneal | VIII Nefrotoxicidad N.Craneal |
| CLINDAMICINA | | Hepatotoxicidad potencial | Hepatotoxicidad potencial |
| KENAMICINA TROMBAMICINA | Y | Nefrotoxicidad potencial | Nefrotoxicidad potencial |
| SULFONAMIDAS | | | Ictericia neonatal (tercer trimestre) |
| ESTREPTOMICINA | | VIII N. Craneal | VIII N. Craneal |
| METRONIDAZOL | | | Mutágeno |
| NITROFURANTOINA | | Anemia hemolítica con déficit enzimático | Anemia hemolítica con déficit enzimático |

| ANALGÉSICOS, ANESTÉSICOS Y ANTIINFLAMATORIOS | NOCIVO PARA LA MADRE | NOCIVO PARA EL FETO |
|---|---------------------------------|--|
| ASPIRINA | | Defectos congénitos Hipertensión pulmonar Hemorragia intracraneana Muerte fetal |
| INDOMETACINA | | Teratógeno Hemorragia intracraneana |
| NAPROXÉN | | Nefrotóxico Hiperbilirrubinemia Teratógeno |
| FENILBUTAZONA | | Teratógeno |
| CODEÍNA | | Teratógeno |
| CORTICOESTEROIDES | | Teratógeno |
| PRILOCAINA (Grandes dosis) | Hipoxia Metahemoglobinemia | Hipoxia |
| BENZODIACEPINAS | | Teratógeno |

Tabla 2: Cuadro 16–3. Fármacos que deben evitarse en la paciente embarazada o en la lactancia.

Adaptado de Medicina en odontología (Capítulo 16) Castellanos Suárez J. 1996. (8)

Además de todos los expuestos, el ejemplo más conocido es, sin duda, la talidomida, que ocasionó el nacimiento de niños con graves alteraciones morfológicas no solo a nivel oral sino en todo el cuerpo. La ausencia de extremidades fue el más evidente, pero también aparecieron otras. En contraposición, la talidomida parece ser un hipnótico relativamente seguro cuando se administra en pacientes adultos. También otros fármacos como agentes antitumorales y la isotretinoína, derivado de la vitamina A, son teratógenos. La isotretinoína no debe ser administrada a mujeres embarazadas, pero, a pesar de las advertencias se ha calculado que, en los Estados Unidos, cientos de niños nacieron con deformidades congénitas de madres que habían seguido tratamiento con este fármaco para una enfermedad dermatológica. (9)

2. OBJETIVOS

1. Identificar los fármacos relacionados con la aparición de fisura del paladar y labio leporino con la ingesta de fármacos durante el embarazo.
2. Realizar una extensa revisión bibliográfica de las investigaciones más actuales de la etiología de la fisura palatina y labio leporino.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 MATERIAL

Este trabajo consiste en una revisión bibliografía sobre la etiología, sobretodo la farmacológica de la malformación oral del paladar fisurado, para ello se usó la base de datos Pudmed, Scopus y Google Academico, cuya estrategia de búsqueda se detalla a continuación.

Las fuentes consultadas fueron las siguientes:

- Revistas:
 - The Lancet
 - JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY CANADA.
 - BRITISH MEDICAL JOURNAL
 - JAMA
 - Hum Reprod.
 - ASTHMA AND LOWER AIRWAY DISEASE
 - OBSTETRICS & GYNECOLOGY
 - EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA
- Libros:
 - Wesker K. Prometheus
 - Embriología humana y biología del desarrollo
 - Medicina oral.
 - Principios de histología y embriología bucal
 - Labio y paladar hendidos: Orientaciones para su diagnóstico y manejo
 - Farmacología y Terapéutica en Odontología
 - Farmacología razonada para odontólogos
 - Medicina en odontología
 - Farmacología odontológica
 - También se ha utilizado la web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: www.aemps.gob.es (CIMA). La ficha técnica del medicamento es el único texto legal del mismo aprobado por La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo

3.2 METODOLOGÍA DE BÚSQUEDAS

PRIMERA BÚSQUEDA

Para la identificación de los artículos, se realizó una primera búsqueda en Pubmed aplicando los criterios de inclusión o filtros numerados más abajo empleando los siguientes términos MESH cuyos resultados se detallan a continuación:

- “Cleft palate” → 1630 resultados
- “Cleft lip palate” → 1186
- “Cleft” → 3151
- “Cleft lip” → 1293
- “Palate fissure” → 35
- “Harelip” → 1295

| | Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <i>Estudio realizado en</i> | Humanos | Animales |
| <i>Idioma</i> | Español e ingles | Cualquier otro idioma |
| <i>Disponibilidad de texto</i> | Texto completo | Cualquier otra disponibilidad |

SEGUNDA BÚSQUEDA

Se realizó una segunda búsqueda en el mismo motor de búsquedas, Pubmed, utilizando los términos MESH de la primera búsqueda y otros términos, utilizando el operador booleano AND y los criterios de inclusión y exclusión detallados anteriormente. Los resultados en número de artículos se recogen en la siguiente tabla:

| | “Cleft palate” | “Cleft lip palate” | “Cleft” | “Cleft lip” | “Palate fissure” | “Harelip” |
|--|-----------------------|---------------------------|----------------|--------------------|-------------------------|------------------|
| <i>Etiolog* AND drug*</i> | 31 | 18 | 53 | 18 | 1 | 18 |
| <i>Etiology Drug*</i> | 975 | 678 | 1740 | 734 | 30 | 734 |
| <i>Pregnancy Gestation Gest*</i> | 197 | 157 | 275 | 176 | 0 | 177 |
| <i>Gestation Gest*</i> | 211 | 164 | 289 | 183 | 1 | 184 |
| <i>Gest* AND drug Farmac* AND etiolog*</i> | 5 | 3 | 13 | 5 | 0 | 5 |
| <i>Farmac* AND etiolog*</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | |
|--|-----|-----|-----|-----|---|-----|
| <i>Medic*</i> <i>AND</i> <i>etiolog*</i> | 195 | 139 | 297 | 148 | 3 | 148 |
|--|-----|-----|-----|-----|---|-----|

TERCERA BUSQUEDA:

Por último, se realizó a una tercera búsqueda bibliográfica de los estudios basados en el nivel de evidencia científica. Para ello se han utilizado los siguientes términos o términos combinados según los niveles de evidencia: “meta-analysis”, “systematic reviews”, “clinical trials”, “Randomized clinical Trial”, “cohort studies”, “case control studies” y “case series”. Siguiendo las siguientes estrategias de búsqueda:

| | Encontrados | Seleccionados |
|-----------------------------------|--------------------|----------------------|
| meta-analysis | 2 | 1 |
| systematic reviews | 0 | 0 |
| randomized clinical trials | 2 | 0 |
| clinical trials | 2 | 0 |
| cohort studies | 1 | 1 |
| case-control studies | 2 | 0 |
| case series | 30 | 10 |

4. RESULTADOS

| REVISTA Y AÑO | TÍTULO | AUTORES | FÁRMACOS ESTUDIADOS | OBJETIVOS | CONCLUSIÓN |
|---|--|---|---------------------|--|--|
| THE LANCET volume 306, issue 7933, 13 september 1975, pages 478-480 | Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam (12) | Mark J. Safra Godfrey P. Oakley JR. | Diazepam | Hemos buscado una asociación entre el uso de diazepam en el primer trimestre y la aparición de defectos del tubo neural, CL + CP, paladar hendido solo, síndrome de Down, fístula traqueoesofágica, estenosis rectal y anal, onfalocele, hernia diafragmática y deformidades de reducción de las extremidades. | Se encontró que un historial de ingestión diazepam en el primer trimestre del embarazo era cuatro veces más frecuente entre las madres de niños con un labio leporino con o sin paladar hendido que entre las madres de niños con otros defectos. Esta asociación fue una de las muchas que se examinaron en el análisis; por lo tanto, es muy posible que simplemente se deba al azar. (12) |
| EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA, ISSN- e 1885-7388, Vol. 7, N°. 3, 2011 | Los corticoides administrados durante la gestación no parecen asociarse a mayor riesgo de hendiduras orofaciales. (19) | Llerena Santa Cruz, E; Guarch Ibáñez, B; Buñuel Álvarez, J.C. | Corticoides | Determinar si existe asociación entre el uso de corticoides durante el embarazo y las hendiduras orofaciales (HO). | El presente estudio no muestra un aumento del riesgo de HO asociado al uso de corticoides durante el embarazo. La asociación entre HL con/sin HP y el uso de corticoides dermatológicos durante el embarazo puede ser producto del azar, como consecuencia de las múltiples comparaciones realizadas, sin implicar una relación causal. (19) |

| | | | | | |
|---|---|---|---------------------------------|---|--|
| <p>HUM REPROD. 2011 Nov; 26(11): 3147–3154.</p> | <p>Maternal bronchodilator use and the risk of orofacial clefts (16)</p> | <p>Munsie, JP., Shao Lin, Browne, ML., y cols.</p> | <p>Broncodilatores maternos</p> | | <p>Observamos una asociación estadísticamente significativa entre el uso de broncodilatadores maternos durante el período periconcepcional y el riesgo de labio leporino solo después de controlar otros factores de riesgo. El riesgo de paladar hendido solamente fue elevado pero no fue estadísticamente significativo. No se observó ninguna asociación para el uso de broncodilatadores maternos y el riesgo de labio leporino con paladar hendido. No está claro si el aumento de las relaciones de probabilidades observadas en este estudio se debe a los broncodilatadores, la gravedad del asma, ambos o al azar solo. (16)</p> |
| <p>ASTHMA AND LOWER AIRWAY DISEASE Vol.6 p1496-1502.e7, december 01, 2015</p> | <p>Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a Europe case-malformed control study. (17)</p> | <p>Garne, E., Vinkel Hansen, A, Morris, J., y cols.</p> | <p>Asma medication</p> | <p>Tratamos de identificar si existe un mayor riesgo de anomalías congénitas específicas después de la exposición a medicamentos antiasma en el primer trimestre del embarazo</p> | <p>El estudio confirmó el aumento de las probabilidades de exposición en el primer trimestre a la β inhalada₂-agonistas para paladar hendido y gastrosquisis y encontraron una nueva señal potencial para la displasia renal asociada con la β combinada de acción prolongada₂-agonistas y corticosteroides inhalados. El uso de corticosteroides inhalados durante el primer trimestre del embarazo parece ser seguro en relación con el riesgo de una serie de anomalías congénitas importantes específicas. (17)</p> |

| | | | | | |
|--|---|---|--------------------|--|--|
| <p>OBSTETRICS & GYNECOLOGY: August 2018 - Volume 132 - Issue 2 - p 385-394</p> | <p>Ondansetron for Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy and the Risk of Specific Birth Defects. (18)</p> | <p>Parker, Samantha E.; Van Bennekom, Mitchell, Allen A., y cols.</p> | <p>Ondansetron</p> | <p>Utilizar datos de dos grandes estudios de defectos congénitos para describir las tendencias de tiempo en el uso de ondansetron para el tratamiento de náuseas y vómitos del embarazo en el primer trimestre e investigar asociaciones, ya sea previamente notificadas o no descritas, entre el uso de ondansetron en el primer trimestre y los principales defectos congénitos.</p> | <p>El uso fuera de etiqueta de ondansetron para el tratamiento de náuseas y vómitos del embarazo aumentó a 13% al final del período de estudio. Para la mayoría de los defectos congénitos específicos investigados, no hubo mayor riesgo asociado con el uso en primer trimestre de ondansetron para el tratamiento de náuseas y vómitos de embarazo en comparación con ningún tratamiento, aunque las asociaciones modestas con paladar hendido y agenesis renal-disgenesia justifican un estudio más completo. (18)</p> |
| <p>JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY CANADA . Volume 40, N° 7. Julio 2018</p> | <p>Ondansetron in Pregnancy and the Risk of Congenital Malformations: A Systematic Review (13)</p> | <p>Lavecchia, M, Chari, R., Campbell, S., Ross, S.</p> | <p>Ondansetrón</p> | <p>Ondansetron, no aprobado para su uso en el embarazo, se prescribe cada vez más para náuseas y vómitos en el embarazo e hiperémesis gravídica. Se ha expuesto la posibilidad de que ondansetron pueda causar malformaciones congénitas. El objetivo de este estudio era revisar sistemáticamente la evidencia epidemiológica sobre la posible asociación de la exposición prenatal al ondansetrón y las malformaciones congénitas.</p> | <p>Si bien se necesita una investigación adicional de la literatura, nuestros resultados ponen de relieve la escasez de evidencia que vincula la exposición prenatal al ondansetrón con un mayor riesgo de malformaciones congénitas. Es necesario realizar estudios epidemiológicos adicionales para confirmar si el ondansetrón representa un tratamiento alternativo seguro y eficaz para las náuseas y los vómitos durante el embarazo. (13)</p> |

| | | | | | |
|--|---|---|-------------|--|---|
| JAMA. 2018 Dic 18; 320(23): 2429– 2437. | Association of maternal first trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring (15) | Huybrecht s, KF., Hernández -Díaz, S., Straub, L. y cols. | Ondansetron | Evaluar la asociación entre la exposición a ondansetron durante el embarazo y el riesgo de malformaciones congénitas. | Entre los bebés de madres inscritas en Medicaid, la exposición al primer trimestre al ondansetrón no se asoció con malformaciones cardíacas o malformaciones congénitas en general después de tener en cuenta los factores de confusión medidos, sino que se asoció con un pequeño aumento del riesgo de hendiduras orales. (15) |
| Reproduct ive Toxicolog y 83 (2019) 14–20 | First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects (20) | Zambelli- Weinera, A., Viaa, C., Yuena, M., y cols. | Ondansetrón | Este estudio investiga el riesgo de defectos de nacimiento estructurales específicos asociados con la exposición al ondansetrón durante el primer trimestre en una gran población de Estados Unidos asegurada comercialmente. | La exposición al ondansetrón durante el primer trimestre se asoció con un mayor riesgo de padecer problemas cardíacos y defectos de la hendidura orofacial en la descendencia en comparación con las mujeres sin exposición a antieméticos durante el embarazo. (20) |
| BRITISH MEDICAL JOURNAL 2020; 369: m1494 | Oral fluconazole use in the first trimester and risk of congenital malformations: population based cohort study. (14) | Zhu Y., Bateman BT, Gray KJ., Hernandez -Diaz, S. y cols. | Fluconazole | Examinar el riesgo de malformaciones congénitas asociadas con la exposición al fluconazol oral a dosis de uso común en el primer trimestre del embarazo para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal | El uso oral de fluconazol en el primer trimestre no se asoció con hendiduras orales o malformaciones estructurales, pero se encontró una asociación con malformaciones musculoesqueléticas, correspondientes a una pequeña diferencia de riesgo ajustada de aproximadamente 12 incidentes por cada 10 000 embarazos expuestos en general (14). |

FICHAS TÉCNICAS

| | |
|--------------------|---|
| ONDANSETRÓN | <p>Con base en la experiencia humana obtenida de estudios epidemiológicos, se sospecha que ondansetrón causa malformaciones bucofaciales si se administra durante el primer trimestre de embarazo.</p> <p>En un estudio de cohorte con 1,8 millones de embarazos, el uso de ondansetrón durante el primer trimestre se asoció a un mayor riesgo de hendiduras bucales (3 casos adicionales por 10.000 mujeres tratadas, riesgo relativo ajustado, 1,24 [IC del 95%, 1,03-1,48].</p> <p>Los estudios epidemiológicos disponibles sobre malformaciones cardíacas muestran resultados contradictorios. (24).</p> |
| DIAZEPAM | <p>Si, por estricta exigencia médica, se administra el medicamento durante una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.</p> <p>Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas de forma crónica durante el último período del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el período postnatal. Por eso, es necesario tomar precauciones especiales antes de utilizar diazepam durante el parto, ya que las dosis únicas elevadas causan irregularidades en la frecuencia cardíaca fetal e hipotonía, succión reducida, hipotermia y depresión respiratoria moderada en los recién nacidos. (26).</p> |
| FLUCONAZOLE | <p>Ha indicado un mayor riesgo de aborto espontáneo en las mujeres tratadas con fluconazol durante el primer trimestre. Se han notificado casos de malformaciones congénitas múltiples (como braquicefalia, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radio-humeral) en lactantes cuyas madres habían sido tratadas durante 3 meses o más con dosis altas de fluconazol (400-800 mg al día) debido a coccidioidomicosis. La relación entre los efectos mencionados y el empleo de fluconazol no está clara. (25).</p> |

5. DISCUSION

El labio leporino y paladar hendido constituyen una alteración congénita clasificada como deficiencia estructural donde se produce la falta de unión entre alguno de los procesos faciales embrionarios durante su formación. Actualmente son de las malformaciones más importantes de las afectaciones de la cara. El problema se produce entre la sexta y décima semana de vida intrauterina por una combinación de fallas, por ello se dice que el origen es multifactorial. Hay evidencias de una predisposición hereditaria para el problema, además de otros factores como ambientales, tabaquismo, edad materna menor de 20 años o mayor de 35, consanguinidad, uso de fármacos nocivos, toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes (TORCH), radiaciones, fertilizantes y plaguicidas, hijo previo con defecto congénito estructural, metabólico o cromosomopatía, padres portadores de alteración cromosómica balanceada y embarazo múltiple. (11)

Para la discusión de este trabajo hemos escogido 8 artículos de relevancia donde veremos la relación entre la ingesta de fármacos durante los meses de gestación y la aparición de labio leporino y paladar hendido en el neonato.

En el estudio realizado por Lavecchia, M, Chari, R., Campbell, S. y Ross, S., en 2018 (13), donde se intenta demostrar la relación de las malformaciones congénitas de paladar hendido y el uso de un conocido fármaco para las náuseas llamado ondansetrón, los resultados ponen de relieve la escasez de evidencia que vincula la exposición prenatal al ondansetrón con un mayor riesgo de malformaciones congénita. A la misma conclusión llegó Samantha E., (18) en su estudio publicado en la revista *OBSTETRICS & GYNECOLOGY* en 2018, mientras que, por otro lado, la ficha técnica de dicho fármaco (24) sí nos da advertencia de la posibilidad de dichas malformaciones. Del mismo modo Krista F. junto con otros autores en su publicación “Association of maternal first trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring” (15) afirman la existencia de un aumento de casos de fisuras palatinas en niños cuyas madres han estado ingiriendo ondansetrón durante la gestación.

Para el uso de medicamentos contra el asma y broncodilatadores maternos, los autores Munsie, JP., Shao Lin, Browne, ML. y colaboradores, (16) observaron en su estudio de 2011 una clara asociación entre el uso de estos medicamentos durante el periodo prenatal y el riesgo de aparición de labio leporino controlando los demás factores de riesgo para esta malformación, mientras que al hablar de las hendiduras palatinas, tan solo se encontró una elevación de casos sin que fueran estadísticamente significativos. Aunque el estudio no se confirma la relación de aparición de dicha malformación con el uso de broncodilatadores, la gravedad del asma o ambos, en el siguiente estudio de 2015 realizado por Garne, E., Vinkel Hansen, A, Morris, J. y colaboradores (17), se confirma el aumento de probabilidad para paladar hendido con la exposición en el primer trimestre de la β inhalada-agonistas y corticoides inhalados.

Con respecto a corticoides los autores Llerena Santa Cruz, E; Guarch Ibáñez, B; Buñuel Álvarez, J.C. en su publicación afirman (19) no encontrar evidencias que demuestren la relación de las hendiduras orofaciales a su uso durante el embarazo.

Si hablamos de los antifúngicos, el Fluconazole es un fármaco utilizado para tratar las infecciones por hongos, incluidas las infecciones por levaduras de la vagina, la boca, la garganta, el esófago (el conducto que va desde la boca hasta el estómago), el abdomen (el área entre el pecho y la cintura), los pulmones, la sangre y otros órganos. En el estudio realizado por Zhu Y., Bateman BT, Gray KJ., Hernandez-Diaz, S. (14) y colaboradores donde se examina el riesgo de malformaciones congénitas asociadas con la exposición al fluconazol oral a dosis de uso común en el primer trimestre del embarazo para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal se concluyó que el uso oral de fluconazol en el primer trimestre no se asociaba con hendiduras orales o malformaciones estructurales. Por lo que si nos vamos a la ficha técnica del fármaco (25) no encontramos ninguna advertencia del riesgo de hendiduras orofaciales, advierte sobre un mayor riesgo de aborto espontáneo en las mujeres tratadas con este fármaco durante el primer trimestre. Se han notificado casos de malformaciones congénitas múltiples (como braquicefalia, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radio-humeral) en lactantes cuyas madres habían sido tratadas durante 3 meses o más con dosis altas de fluconazol (400-800 mg al día). La relación entre los efectos mencionados y el empleo de fluconazol no está clara.

Por último, Mark J. Safra Godfrey P. y Oakley JR. en el estudio publicado en The Lancet “Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam” (12) donde se estudió la asociación entre el uso de diazepam en el primer trimestre y la aparición de labio leporino y hendiduras palatinas y como conclusión se encontró que las madres de niños de labio leporino tomaron diazepam durante el primer trimestre de embarazo. La ficha de dicho fármaco (26) no encontramos datos sobre la relación de la ingesta de diazepam y la aparición de malformaciones congénitas en los neonatos.

6. CONCLUSIONES

1. Las hendiduras orofaciales presentan una etiología multifactorial y se ha demostrado la relación con algunos medicamentos.
2. El factor etiológico más predominante en la aparición de labio leporino es genético.
3. El Dizepam, Fluconazole, los broncodilatadores y corticoides no son fármacos cuyo uso esté asociado a un aumento de casos de paladar fisurado
4. El Ondansetrón actualmente está contraindicado durante el embarazo y debe evitarse su uso, especialmente durante el primer trimestre, por posibilidad de ocasionar malformaciones (labio leporino/paladar fisurado)

7. BIBLIOGRAFÍA:

1. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus. 1ra ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014, capítulo 1.2 pag 4.
2. Carlson B. Embriología humana y biología del desarrollo. 1ra ed. Barcelona: Elsevier; 2014. Parte 2 capítulo 14.
3. Bagán Sebastián J. Medicina oral. 3ra ed. Barcelona [etc.]: Masson; 2005. Parte 2, capítulo 5.
4. Avery J, Chiego D. Principios de histología y embriología bucal. 3ra ed. Madrid: Elsevier Mosby; 2007. Capítulo 5, pag 65.
5. Henrique Hoyos Salazar, C. Labio y paladar hendidos: Orientaciones para su diagnóstico y manejo. Revista medica de risaralda, issn-e 0122-0667, vol7, n°2, 2001 (7(1), pp.33-5.
6. Espinosa Meléndez M. Farmacología y Terapéutica en Odontología. 1st ed. Madrid: Médica Panamericana; 2012. Sección 7, capítulo 47.
7. Casariego Z, Jotko C. Farmacología razonada para odontólogos. 1st ed. Buenos Aires: Librería Akadia; 2013. Capítulo 14
8. Castellanos Suárez J. Medicina en odontología. 1st ed. México: Ed. el manual moderno; 1996. Capítulo 16.
9. Cawson R., Spector R. Farmacología odontológica. 1st ed. Barcelona: Labor; 1991.
10. Enrique R, Soto M, Baez R. Labio y paladar hendidos 2020; volumen 38 n° 3 / 2000.
11. Mejía AAC, Suárez VDE. Factores de riesgo materno predominantes asociados con labio leporino y paladar hendido en los recién nacidos. Arch Inv Mat Inf. 2012; 4(2): 55-62.
12. Mark J, Safra , Godfrey P, Oakley JR. Asociación entre el labio leporino con o sin paladar hendido y la exposición prenatal a diazepam 1975; Volumen 306, número 7933: 478-80.
13. Lavecchia M, Chari R, Campbell S, Ross S. Ondansetron in Pregnancy and the Risk of Congenital Malformations: A Systematic Review. Obstetrics and gynaecology Canada 2018; Volume 40: N° 7.
14. Zhu Y, Bateman BT, Gray KJ, Hernandez-Diaz S. y cols. Oral fluconazole use in the first trimester and risk of congenital malformations: population based cohort study. British medical journal 2020; 369: 494
15. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L, y cols. Association of maternal first trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. JAMA 2018; 320(23): 2429–37.

16. Munsie JP, Shao Lin, Browne ML y cols. Maternal bronchodilator use and the risk of orofacial clefts. *Hum reprod* 2011 Nov; 26(11): 3147–54.
17. Garne E, Hansen AV, Morris J, y cols. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a Europe case-malformed control study. *Asthma and lower airway disease* 2015; Vol.6: p1496-1502.
18. Parker, Samantha E, Bennekom V, Mitchell, Allen A, y cols. Ondansetron for Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy and the Risk of Specific Birth Defects. *Obstetrics & gynecology* 2018; Volume 132: p 385-94
19. Santa Cruz EL, Ibáñez G, Buñuel Álvarez, JC. Los corticoides administrados durante la gestación no parecen asociarse a mayor riesgo de hendiduras orofaciales. *Evidencias en pediatría* 2011; Vol. 7, N° 3.
20. Zambelli-Weinera A, Viaa C, Yuena M, y cols. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. *Reproductive Toxicology* 2019; 83: 14–20.
21. Vyas, T, Gupta P, Kumar S, Gupta, R, Gupta T, Singh HP. Hendidura de labio y paladar: Una reseña. *Revista de medicina familiar y atención primaria* 2020; 9(6): 2621–25.
22. Mossey PA , Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate 2009; Vol 374: P1773-85.
23. Cruz Rivas Y, Pérez Mateo MT, de León Ojeda NE, Suárez Bosch F, Llanes Rodríguez M. Antecedentes de empleo de medicamentos durante el embarazo en madres de pacientes con fisura de labio y/o paladar. *Revista Cubana de Estomatología* 2009; 46(1)
24. Ondansetron®.Ficha Técnica. Disponible en: www.aemps.gob.es (CIMA).
25. Fluconazole®. Ficha Técnica. Disponible en: www.aemps.gob.es (CIMA).
26. Diazepam®. Ficha Técnica. Disponible en: www.aemps.gob.es (CIMA).