



**Universidad  
Europea** VALENCIA

**Grado en ODONTOLOGÍA**

**Trabajo Fin de Grado**

**Curso 2023-24**

**REPERCUSIONES ORALES EN NIÑOS DEBIDO AL  
USO DE AMOXICILINA EN COMPARACIÓN CON  
AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO DURANTE EL  
EMBARAZO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**Presentado por: Giorgia Gaglione**

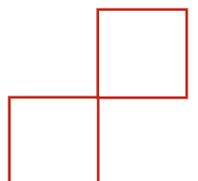
**Tutor: Maria Jesús Escrivá Morant**

**Campus de Valencia**

Paseo de la Alameda, 7

46010 Valencia

[universidadeuropea.com](http://universidadeuropea.com)





## AGREDECIMIENTOS

Dedico questa tesi alle persone più importanti della mia vita, coloro che con immenso sacrificio mi hanno accompagnato fino alla fine di questo percorso. A chi ha creduto in me fin dall'inizio, quando io stessa non ero sicura di farcela. Ai miei genitori, pilastri solidi su cui ho costruito la mia vita.

Quiero expresar mi agradecimiento a mi tutora, María Jesús Escrivá Morant, por su contribución al desarrollo y finalización de mi trabajo académico.

Ai miei fratelli, il bene più prezioso che i miei genitori potessero regalarmi.

A Claudia, la mia migliore amica, sei stata e sei continuamente un modello a cui aspirarmi, una guida da seguire.

A Marcantonio, grazie a te ho conosciuto e praticato l'arte della pazienza e ad andare oltre alle apparenze, perché sotto quella grossa corazza che ti dà sicurezza c'è tanta sensibilità.

Ettore, è grazie a te se sento sempre la necessità di migliorarmi, è per te che voglio essere una persona migliore.

A mia nonna Grazia e mia nonna Ninetta, mi avete insegnato che la felicità sta nelle piccole cose; nel lavoro a maglia in un giorno d'estate o in dei biscotti fatti in casa.

A Cristiana, la persona più bella che Valencia mi ha regalato.

Alle mie compagne di viaggio, Fabiola, Ludovica, Camilla ed Elisa, grazie per avermi accompagnato in questo viaggio pieno di felicità, disperazioni e gioie condivise. Grazie a voi ho scoperto che anche tra i banchi di università possono nascere delle amicizie meravigliose.

Ai miei coinquilini, Roberto, Joelle e Arianna, Valencia non sarebbe mai stata la stessa senza di voi.

Alle mie amiche, Adriana, Maria Luana, Marilyn, Lorenza e Giuliana, a voi che siete le mie compagne di vita. Che se potessi tornare indietro a 15 anni fa vi sceglierei ancora infinitamente.

E per concludere, vorrei ringraziare Luca, fidanzato, migliore amico e confidente. Grazie al tuo supporto emotivo e alla tua presenza costante. Grazie per aver condiviso con me la gioia di ogni mio piccolo traguardo. Sei la metà opposta della mia stessa medaglia, mi completi e mi rendi una persona migliore. Con te ho imparato cosa significa amare e sentirsi amati profondamente. A te che mi conosci per filo e per segno, più di quanto potrei pensare di conoscermi io, a te che hai preso le mie insicurezze e le hai fatte diventare amore, grazie.



## Indice

<b>1.</b>	<b>RESUMEN.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>ABSTRACT .....</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>PALABRAS CLAVES.....</b>	<b>6</b>
<b>4.</b>	<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>8</b>
<b>5.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....</b>	<b>20</b>
<b>6.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>23</b>
<b>7.</b>	<b>MATERIALES Y METODOS.....</b>	<b>25</b>
7.1	Identificación de la pregunta PICO .....	25
7.2	Criterios de elegibilidad .....	26
7.3	Fuentes de información y estrategia de la búsqueda.....	27
7.4	Proceso de selección del estudio.....	29
7.5	Extracción de datos.....	30
7.6	Valoración de la calidad.....	31
7.7	Síntesis de datos.....	31
<b>8</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
8.1	Selección de estudios. Flow chart.....	33
8.2	Análisis de las características de los estudios revisados.....	36
8.3	Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo .....	39
8.4	Síntesis resultados .....	41
8.4.1	Repercusiones orales en niños.....	41
8.4.2	Influencia de los poli-medicamentos .....	45
<b>9</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>47</b>
9.1	Repercusiones orales en niños .....	48
9.2	Influencia de los poli-medicamentos .....	50
9.3	Limitaciones.....	51

<b>10</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>54</b>
<b>11.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>56</b>
<b>12.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>63</b>



## 1. RESUMEN

**Introducción:** Durante el embarazo y la lactancia, la prescripción de antibióticos es común y debe evaluarse cuidadosamente debido a los posibles efectos teratogénicos en el feto o efectos en el bebé. La amoxicilina y la amoxicilina ácido clavulánico, son frecuentemente recetados y pueden cruzar la barrera placentaria causando efectos fetotóxicos. El objetivo fue identificar y comparar las distintas repercusiones orales observadas en niños cuyas madres fueron tratadas con amoxicilina sola o en combinación con ácido clavulánico durante el embarazo; así como evaluar la influencia de los poli-medicamentos en la aparición de repercusiones orales en los niños.

**Material y método:** Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre las repercusiones orales en niños provocadas por el uso de amoxicilina sola o en combinación con amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo hasta diciembre de 2023.

**Resultados:** De 181 artículos potencialmente elegibles, 6 cumplieron con los criterios de inclusión. Los estudios evaluaron los efectos orales en niños debido al uso de amoxicilina y amoxicilina con ácido clavulánico durante el embarazo. Las repercusiones orales más comunes observadas fueron el paladar hendido, la hipomineralización incisivo molar (HIM), así como el labio leporino. En dos estudios se detectaron casos de paladar hendido y HIM en niños cuyas madres tomaron múltiples medicamentos durante el embarazo. Varios estudios no encontraron una relación directa entre el uso de antibióticos y las malformaciones orales en los niños.

**Conclusión:** Los niños de mujeres que tomaron amoxicilina sola o en combinación con ácido clavulánico durante el embarazo han presentado malformaciones orales, siendo las más comunes el labio leporino, la hipomineralización incisivo molar (HIM) y el paladar hendido. Los estudios analizados proporcionan datos limitados sobre como los tratamientos con múltiples medicamentos durante el embarazo afectan al desarrollo de estas malformaciones orales en los niños.



## 2. ABSTRACT

**Introduction:** During pregnancy and lactation, antibiotic prescribing is common and should be carefully evaluated because of possible teratogenic effects on the fetus or effects on the baby. Amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid are frequently prescribed and may cross the placental barrier causing fetotoxic effects. The aim was to identify and compare the different oral effects observed in children whose mothers were treated with amoxicillin alone or in combination with clavulanic acid during pregnancy; and to assess the influence of poly-drugs on the occurrence of oral effects in children.

**Methods:** An electronic search was conducted in PubMed, Scopus and Web Of Science databases on the oral repercussions in children caused by the use of amoxicillin alone or in combination with amoxicillin-clavulanic acid during pregnancy up to December 2023.

**Results:** Of 181 potentially eligible articles, 6 met the inclusion criteria. Studies evaluated oral effects in children due to the use of amoxicillin and amoxicillin with clavulanic acid during pregnancy. The most common oral repercussions observed were cleft palate, molar incisor hypomineralisation (MIM), as well as cleft lip. Two studies found cases of cleft palate and HIM in children whose mothers took multiple medications during pregnancy. Several studies found no direct link between antibiotic use and oral malformations in children.

**Conclusion:** Children of women who took amoxicillin alone or in combination with clavulanic acid during pregnancy have developed oral malformations, the most common being cleft lip, cleft incisor molar hypomineralisation (IMH) and cleft palate. The studies reviewed provide limited data on how multiple drug treatments during pregnancy affect the development of these oral malformations in children.



### 3. PALABRAS CLAVES

- I. Pregnancy
- II. Expectant
- III. Gestation
- IV. Pregnant women
- V. Amoxicilin
- VI. Amoxicilin potassium clavulanate combination
- VII. Amoxicilin clavulanic acid
- VIII. Augmentin
- IX. Molar incisor hypomineralization
- X. Dental enamel hypoplasia
- XI. Cleft palate
- XII. Cleft lip
- XIII. Child
- XIV. Pediatric patient



## 4. INTRODUCCION

### 4.1 Generalidades

La mayoría de las mujeres embarazadas están expuestas a algún tipo de medicación durante el embarazo. Los medicamentos recetados durante el embarazo pueden ejercer un efecto teratogénico en el feto, y aquellos recetados durante la lactancia pueden afectar la salud del bebe (1).

Se pueden observar diferentes situaciones en las que se va a requerir la necesidad de prescribir antibióticos en mujeres embarazadas, por lo que se deberá evaluar sus beneficios e inconvenientes. El estudio de Tahere y cols. Mostró que entre el 25% y 50% de las mujeres han recibido antibióticos durante el embarazo (2).

Se ha reportado que hasta la mitad de los embarazos son no planificados y es posible que se recete medicación antes de que el médico de cabecera o la paciente sean conscientes del embarazo (3).

Es importante aclarar qué, durante el embarazo, una mujer puede recibir tratamiento por tres razones: condiciones médicas preexistentes, enfermedades concomitantes y afecciones inducidas por el propio embarazo (4).

En las últimas décadas la edad de una mujer ha ido aumentando en el momento del primer embarazo, y este hecho ha venido acompañado del aumento de las mujeres que requieren o pueden requerir terapia farmacológica para las enfermedades previa y durante el embarazo (5).

Los antibióticos se encuentran entre los tipos de medicamentos recetados con mayor frecuencia durante el embarazo y la lactancia (1,6,7).

**Tabla 1. Medicamentos recetados con mayor frecuencia durante el embarazo: el porcentaje de embarazos expuestos por trimestre y en general (3).**

	<b>En general (%)</b>	<b>Primer trimestre</b>	<b>Segundo trimestre</b>	<b>Tercer trimestre</b>
Amoxicilina	11.1	<b>3.6</b>	<b>4.8</b>	4.0
Co-Amoxiclav	8.0	2.3	2.6	<b>3.8</b>
Salbutamol	4.1	1.4	1.7	2.2
Anticonceptivos orales	3.3	2.4	0.9	1.2
Beclometasone	2.1	0.6	1.1	0.9

#### 4.2 ¿Qué son los antibióticos?

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por microorganismos, capaces de suprimir selectivamente el crecimiento o eliminar otros microorganismos a concentraciones muy bajas (7).

Poseen una alta solubilidad en grasas y bajo peso molecular. Esto mantiene una concentración elevada de antibióticos en la sangre, facilitando su transferencia a través de la barrera placentaria. Además, los antibióticos administrados por vía oral son más seguros en comparación con los sistémicos debido a su menor tasa de absorción (8,9).

El nacimiento oficial y reconocido de la penicilina ocurrió en septiembre 1928, gracias a Alexander Fleming (10). Su aplicación terapéutica a partir de los años cuarenta ha sido uno de los logros más significativo de este siglo (11).

La amoxicilina es un derivado de la penicilina que se administra por vía oral (1). Es el fármaco más utilizado de la clase de los antibióticos, por lo que

cualquier efecto adverso de la amoxicilina sobre el desarrollo del embarazo podría tener implicaciones considerables para la salud pública (3).

La FDA (Food and Drug Administration) ha clasificado los antibióticos en función de sus efectos secundarios durante el embarazo.

**Tabla 2. Clasificación de la FDA (Food and Drug Administration) de los antibióticos según sus efectos secundarios durante el embarazo.**

<b>Autor y fecha</b>	<b>Clasificación de los antibióticos según sus efectos secundarios durante el embarazo:</b>
FDA (Food and Drug administration) (1996) (2)	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Categoría A:</b> los estudios controlados no demuestran riesgo.</li><li>• <b>Categoría B:</b> los estudios en animales han mostrado riesgos.</li><li>• <b>Categoría C:</b> el riesgo no se puede descartar.</li><li>• <b>Categoría D:</b> evidencia positiva de riesgo.</li><li>• <b>Categoría X:</b> contraindicado en el embarazo.</li></ul>

La amoxicilina es una penicilina de tamaño pequeño, que cruza rápidamente la barrera placentaria después de ser absorbida al torrente sanguíneo (12), pertenece a la categoría B de antibióticos, y se ha observado que no presentan

complicaciones específicas en humanos durante el embarazo. A esta categoría pertenecen, además: penicilina, cefalosporina, clindamicina y eritromicina (2,13).

Se receta tanto como medicamento único como en combinación con ácido clavulánico (12), el cual es un inhibidor de la beta-lactamasa producido por *Streptomyces clavuligerus*. Este se combina como sal de potasio con la amoxicilina, y la sinergia de estos dos elementos amplía el espectro de actividad antibacteriana (14).

El ácido clavulánico y la amoxicilina cruzan la placenta del feto y su concentración máxima fue medida a las 2 horas en la sangre del cordón umbilical y a las 5.5 horas en el fluido amniótico (15).

Recientemente el Augmentine (amoxicilina + ácido clavulánico) se ha convertido en un antibiótico ampliamente utilizado (15).

**Tabla 3. Dosis estándar de amoxicilina y amoxicilina ácido clavulánico en adultos y niños (1,16).**

	<b>Adultos</b>	<b>Niños</b>
<b>Amoxicilina</b>	500 mg vo c/8h o 875-1000 mg c/12h.	40-50 mg/kg/día vo c/8h.
<b>Amoxicilina ácido clavulánico</b>	500/ 125 mg vo c/8h o 1000/2000 mg iv c/6-8h.	40-50 mg/kg/día vo c/8h o 75-100 mg/kg/día iv c/6-8h.

**Tabla 4. Dosis alta de amoxicilina y amoxicilina ácido clavulánico en adultos y niños (16).**

	<b>Adultos</b>	<b>Niños</b>
<b>Amoxicilina</b>	750-1000 mg vo c/8h.	80-90 mg/kg/día vo c/8h.
<b>Amoxicilina ácido clavulánico</b>	875/125 mg vo o 2000/200 mg iv c/8h.	80-90 mg/kg/día vo c/8h o 150 mg/kg/día iv c/6-8h.

#### 4.3 Indicaciones de los antibióticos durante el embarazo

Durante el embarazo más del 40% de las mujeres reciben algún tipo de antibiótico justo antes del parto (17), ya sea para la prevención de la sepsis por *Streptococos del Grupo B (GBS)* neonatal o para la profilaxis en cesáreas (1,18–20).

Si se tienen en cuenta otras indicaciones de antibióticos durante el embarazo, como el cribado y el tratamiento de la bacteriuria asintomática o la vaginosis bacteriana (VB), así como el uso excesivo de antibióticos para tratar infecciones respiratorias, en particular de la otitis media, y, genitales, es evidente que la gran mayoría de los fetos hoy en día han estado expuesto a antibióticos antes del parto (1,21,22).

Adicionalmente, la úlcera péptica puede ocurrir también en mujeres embarazadas y requiere tratamiento médico (23).

Dentro de los antibióticos, la amoxicilina ha sido el fármaco de elección para el tratamiento de infecciones respiratorias y del tracto urinario, condiciones que se encuentran con frecuencia en mujeres en edad fértil (6).

El uso de antibióticos en odontología está indicado en la cirugía para la extirpación de tumores benignos, la extracción de dientes retenidos, la cirugía de implantes, los injertos óseos y la cirugía periapical. También se sugiere el uso de antibióticos en el tratamiento de infecciones agudas como la periodontitis invasiva localizada, la gingivitis ulcerosa, el absceso apical agudo, el absceso periodontal, la periimplantitis, la celulitis y la pericoronaritis (2).

La elección del antibiótico suele basarse en datos estadísticos que reflejan la frecuencia con la que se identifican los gérmenes en una infección específica, así como en la sensibilidad de estos microorganismos (24). Hasta hace algunos años, la recomendación era administrar penicilina V como tratamiento preferido en infecciones odontogénicas (16). Esta recomendación ha sido modificada, sustituyendo la penicilina V por una aminopenicilina combinada con un inhibidor de la B-lactamasa (24).

La eficacia de la penicilina está garantizada en infecciones odontogénicas no complicadas y no tratada previamente. Sin embargo, en abscesos odontogénicos graves, que suelen haber sido tratado previamente, se puede esperar una mayor tasa de resistencia a ambas sustancias. La combinación de la amoxicilina con el ácido clavulánico ha demostrado ser efectiva en prácticamente todos los estudios realizados en ámbito odontológico. Esta combinación se conoce como una penicilina “protegida” (24).

#### 4.4 Consideraciones éticas y de seguridad en la prescripción de antibióticos durante el embarazo

Existe una gran evidencia que muestran que el uso de antibióticos no está exento de efectos adversos graves. Entre otras complicaciones, los antibióticos se han asociado a reacciones alérgicas, trastornos gastrointestinales, arritmias cardíacas y la muerte (18,25–27).

Además, el uso excesivo de antibióticos en los últimos 20 años, especialmente para tratar infecciones respiratorias, de oído, nariz y garganta, así

como infecciones urinarias o genitales, ha llevado al desarrollo de bacterias multirresistentes (28,29).

Surge, entonces, el concepto del uso apropiado de los antibióticos, que implica no solo la elección del mejor fármaco disponible según su espectro de acción, sino también su aplicación únicamente cuando sea necesario, en la dosis adecuada y durante el tiempo correcto. Aunque su empleo puede inducir el desarrollo de la resistencia, su mantenimiento no solo es inevitable, sino también altamente deseable en el presente y para el futuro (30).

A pesar de estos riesgos asociados al uso generalizado de antibióticos, se ha observado que la anafilaxis materna puede ocurrir durante el embarazo y el periodo periparto, teniendo un impacto potencialmente devastador en la oxigenación fetal (1).

No obstante, es esencial que las mujeres con evidencia de infección clínica reciban tratamiento con antibióticos dado que la corioamnionitis clínica sigue siendo una causa significativa de muerte materna, fetal y neonatal (31).

Adicionalmente, se ha planteado que la exposición a antibióticos durante la vida fetal/neonatal afecta al desarrollo de enfermedades alérgicas con sus consecuentes efectos adversos y posiblemente a largo plazo en el microbiota intestinal tanto de la madre como del niño (32). El uso de antibióticos puede retrasar e interferir con la colonización temprana del microbiota intestinal del niño (32).

#### 4.5 Problemas actuales del uso de antibióticos

El uso excesivo o incorrecto de antibióticos en humanos y animales ha favorecido el desarrollo y la proliferación de las resistencias específicas en las comunidades bacterianas ambientales, expuestas a los efectos de las actividades humanas en todo el planeta. La resistencia a los antibióticos es el fenómeno que lleva a algunos microorganismos a desarrollar resistencia a

medicamentos antimicrobianos (antibióticos, antivirales, antiparasitarios) a los que eran sensibles anteriormente. Esta resistencia puede derivar de mutaciones de ADN o de la adquisición de fragmentos de ADN de otros microorganismos (33).

Entre los factores que determinan y promueven la resistencia a los antibióticos se encuentra la prescripción excesiva de estos por parte de los médicos de medicina general, así como el uso irracional por parte de los pacientes. Además, contribuyen a este problema el uso innecesario de antibióticos en la agricultura y la ganadería, la propagación de infecciones, la falta de implementación de prueba diagnósticas que puedan informar y guiar las prescripciones, así como las deficiencias en las prácticas de higiene y prevención (34).

La creciente ineficacia de los antibióticos podría traducirse en el futuro en un retorno a la era pre-antibiótica, donde procedimientos médicos comunes, como trasplantes de órganos, quimioterapia antitumoral, cuidados invasivos, cesáreas, atención de neonatos prematuros y operaciones simples como reemplazo de cadera o rodilla o tratamiento odontológicos ya no podrían llevarse a cabo de manera segura (11,34).

La gestión de la resistencia a los antibióticos incluye la vigilancia del uso de antibióticos y la supervisión de infecciones y fenómenos de resistencia, política de salud promovidas por las autoridades locales y nacionales para mejorar la prescripción y el uso de antibióticos, así como educación y formación para concienciar y promover la competencia del personal sanitario y los pacientes (34,35).

Si la resistencia es adquirida también por bacterias capaces de causar infecciones y enfermedades en los humanos, surge una grave amenaza para la salud humana y un desafío para la seguridad global (11,33).

Los antibióticos son considerados hoy en día como uno de los principales contaminantes emergentes, ya que están presentes en todas partes del medio ambiente. La contaminación ambiental por medicamentos es, por lo tanto, un problema actual. Las sustancias parentales, aquellas que permanecen en su forma original sin modificaciones en el cuerpo humano, se eliminan a través de la orina y las heces, llegando a las aguas residuales urbanas y plantas de tratamiento de aguas, donde generalmente solo se eliminan parcialmente (11,33).

También la eliminación inadecuada de medicamentos vencidos tiene un impacto significativo. Los medicamentos se encuentran entre los desechos urbanos peligrosos y no deben ser desechados en la basura. Mientras que la caja externa de cartón y el folleto informativo deben ser depositados en el contenedor de papel, el medicamento debe ser llevado, dentro de su envase o blíster, a los contenedores destinados para la eliminación de estos productos, ubicados en las farmacias. Otra acción que nunca se debe realizar es vaciar los frascos de medicamentos en los desagües domésticos. De hecho, pueden terminar en ríos y mares a través de aguas residuales, aumentando así el riesgo de seleccionar bacterias resistentes (36).

#### 4.6 Fases críticas durante el embarazo

El cuerpo de una mujer gestante experimenta numerosos cambios que pueden afectar la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos ingeridos (4,7). Estas modificaciones fisiológicas, junto con el aumento de peso, pueden incidir en la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción de los fármacos, así como en los efectos terapéuticos y tóxicos de dichos medicamentos (4).

El tipo y la dosis del medicamento, así como el tiempo de gestación, debe ser evaluados cuidadosamente (7).

En el embarazo humano, las 2 a 4 semanas desde el último periodo menstrual representan la fase de prediferenciación del feto. Durante este periodo el feto humano muestra una relativa resistencia a los teratógenos. El periodo de mayor riesgo teratogénico es el organogénico, que se extiende desde el final de la fase de prediferenciación hasta el final de la décima semana después del último periodo menstrual (37).

En el estudio de Peter y cols. se ha visto como del grupo de mujeres expuestas a la amoxicilina en cualquier momento del embarazo, el 5,0% tuvo parto prematuro y el 4,0% dio a la luz a un niño con una malformación congénita. Además, la exposición al Augmentine en cualquier momento durante del embarazo aumentó el riesgo de labio leporino o paladar hendido, y no solo durante el periodo crítico para las malformaciones congénitas (38).

El primer trimestre es el periodo más importante para el crecimiento fetal. En caso de emergencia odontológica el tratamiento debe implementarse independientemente de que la organogénesis esté completa o no. La fase más segura para tratar a las pacientes es durante el segundo trimestre del embarazo. En el tercer trimestre solo se realizan tratamientos de urgencia (39).

#### 4.7 Consideraciones a tener en cuenta ante la prescripción de medicamentos a una mujer en edad fértil o gestante

Se han establecidos una serie de consideraciones a tener en cuenta a la hora de prescribir fármacos a mujeres embarazadas (4):

- Las mujeres en edad reproductiva deben ser interrogadas antes de la prescripción de medicamentos sobre la posible presencia de un embarazo.
- En tratamiento crónicos en mujeres en edad reproductiva, es necesario considerar la posibilidad de embarazo. En el caso de necesitar fármacos con potencial teratogénico, se discutirán e implementarán medidas contraceptivas eficaces.

- Algunos medicamentos disminuyen la eficacia de los anticonceptivos hormonales.
- Los medicamentos con años de experiencia deberían ser la opción preferida en la edad reproductiva.
- Evitar fármacos de reciente aparición.
- Es preferible la monoterapia.
- Se debe recetar la dosis efectiva más baja.
- Es importante considerar previamente los tratamientos no farmacológicos existentes.
- Prescribir únicamente fármacos estrictamente necesarios.
- Evitar la automedicación. Los fármacos tomados durante el embarazo deben ser recetados por el médico.
- Evitar la prescripción de fármacos durante el primer trimestre de gestación.



## 5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

### **JUSTIFICACIÓN**

La decisión de utilizar amoxicilina o amoxicilina/acido clavulánico durante el embarazo puede afectar significativamente a la salud bucodental de los niños nacidos de madres que han tomado estos antibióticos.

Dada la importancia crítica del embarazo en el desarrollo fetal y las posibles repercusiones a largo plazo de la exposición a medicamentos en la salud infantil, se busca profundizar en la falta de evidencia científica consolidada sobre los efectos específicos de la amoxicilina y la amoxicilina/acido clavulánico en la salud oral de los niños nacidos de mujeres que los utilizaron durante el embarazo. Esta brecha en el conocimiento motiva la realización de la revisión sistémica.

El objetivo de esta revisión sistemática es explorar y comparar los efectos de estos antibióticos en el desarrollo oral de los niños expuestos durante el embarazo. Simultáneamente, se pretende analizar como los resultados de la revisión podrían influir en las decisiones de los profesionales de la salud al recetar antibióticos a mujeres embarazadas, destacando la importancia de equilibrar la efectividad del tratamiento con las posibles consecuencias a largo plazo.

Esta investigación pretende proporcionar una visión clara y completa de las posibles implicaciones, contribuyendo así a la comprensión de las mejores prácticas en el tratamiento de las infecciones durante el embarazo para proteger tanto la madre como el feto.

Mas allá de llenar lagunas en el conocimiento actual, se busca también contribuir a la base de conocimientos en el área, proporcionando información valiosa para futuras investigaciones y practicas clínicas.

Además, se considera la aplicabilidad global de los resultados, reconociendo que la salud materno-infantil es una preocupación universal, y las conclusiones del estudio podrían tener implicaciones en una variedad de contextos de atención médica.

La comprensión de los posibles efectos de los antibióticos durante el embarazo puede contribuir significativamente a la prevención y manejo temprano de problemas de salud oral en niños, mejorando así la salud bucal de las generaciones futuras.

En este contexto, la comunicación efectiva con la mujer embarazada es esencial para evitar deformidades o alteraciones craneofaciales y garantizar el bienestar del feto.

### **JUSTIFICACIÓN ODS 3**

La salud y el bienestar comienzan con la educación de los padres. Es imprescindible identificar los elementos médicos que pueden ser teratogénicos para el feto, es importante conocer los riesgos y prevenir infecciones y desequilibrios hormonales, que pueden llevar a la necesidad de tomar antibióticos durante el embarazo con consecuencias orales en el niño.

### **HIPOTESIS**

La hipótesis plantea que la administración de amoxicilina ya sea con o sin ácido clavulánico, en mujeres embarazadas puede provocar y/o generar repercusiones orales en los niños. Además, se postula que cada uno de estos tratamientos posee consecuencias orales específicas.



## 6. OBJETIVOS

### **Objetivo general**

1. Identificar y comparar las distintas repercusiones orales (frecuencia y tipología) observadas en niños cuyas madres fueron tratadas con amoxicilina sola o en combinación con ácido clavulánico durante el embarazo.

### **Objetivo específico**

1. Evaluar si influyen los poli-medicamentos en la mujer embarazada en la aparición de repercusiones orales en los niños.



## 7. MATERIALES Y METODOS

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración PRISMA (Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis).

### 7.1 Identificación de la pregunta PICO

Para realizar una búsqueda de los artículos indexados publicado hasta diciembre 2023 sobre las mujeres embarazadas que han recibido un tratamiento con amoxicilina con o sin ácido clavulánico y valorar los efectos orales en los niños, se utilizaron las siguientes bases de datos:

- PubMed (United States National Library of Medicine)
- Web of Science
- Scopus

Esta búsqueda se realizó con el objetivo de responder a la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las repercusiones orales en niños provocadas por el uso de amoxicilina y/o amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo?

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO. El formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

- **P:** Mujeres embarazadas
- **I:** uso de amoxicilina
- **C:** uso de amoxicilina/ácido clavulánico
- **O:** repercusiones orales sobre el niño y influencia de los poli-medicamentos

## 7.2 Criterios de elegibilidad

De manera previa a la realización del estudio se establecieron una serie de criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios prospectivos o retrospectivos de cohorte o caso-control, y serie de casos. Estudios sobre individuos humanos. Publicaciones en inglés o español. Publicado hasta diciembre 2023. No se indicaron exclusiones en función del año de publicación.
- **Tipo de paciente:** Estudios que incluyeran mujeres que han tomado amoxicilina durante el embarazo y mujeres que han tomado amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo. Estudios que incluyeran hijos de mujeres que durante el embarazo han tomado amoxicilina y/o amoxicilina ácido clavulánico.
- **Tipo de intervención:** Evaluar los efectos orales de la amoxicilina sobre los hijos de madres tratada con dicho medicamento durante el embarazo.
- **Tipo de control:** Evaluar los efectos orales de la amoxicilina ácido clavulánico sobre los hijos de madres tratadas con dicho medicamento durante el embarazo.
- **Tipo de variables de resultados:** Estudios que proporcionaran datos relacionados con la exposición a poli-medicamentos durante el embarazo.

Los criterios de exclusión fueron:

Se excluyeron estudios de revisiones, a propósito de un caso, cartas o comentarios de editor, informe de expertos, estudio in vitro y en animales.

Además, se excluyeron estudios que adobaban el tratamiento de niños con amoxicilina y amoxicilina ácido clavulánico en edad pediátrica, así como artículos que no mencionaban los efectos orales en niños

En la Tabla 1 incluida en el apartado Anexos se muestra el resumen de los criterios de inclusión y exclusión.

### 7.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda

Se llevo a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Sciences) con las siguientes palabras clave: "Pregnancy", "expectant", "gestation", "pregnant women", "amoxicillin", "amoxicillin potassium clavulanate combination", "amoxicillin clavulanic acid", "Augmentin", "molar incisor hypomineralization", "dental enamel hypoplasia", "cleft palate", "cleft lip", "child", "pediatric patient".

Las palabras clave fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR, así como con los términos controlados ("MeSH" para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en **Pubmed** fue la siguiente:

```
"Pregnancy"[MeSH Terms] OR "expectant"[Title/Abstract] OR "gestation"[Title/Abstract] OR "pregnant women"[MeSH Terms] OR "gravity"[MeSH Terms] OR "childbirth"[Title/Abstract] OR "pregnancy trimesters"[MeSH Terms] AND "amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxycillin"[Title/Abstract] OR "amoxicilline"[Title/Abstract] OR "amoxil"[Title/Abstract] OR "clamoxyl"[Title/Abstract] OR "trimix"[Title/Abstract] OR "Wymox" AND "amoxicillin potassium clavulanate combination"[MeSH Terms] OR "Co-amoxiclav"[Title/Abstract] OR "amoxicillin clavulanic acid"[Title/Abstract] OR "Amoxi-Clavulanate"[Title/Abstract] OR "potassium clavulanate amoxicillin combination"[Title/Abstract]) OR "amoxycillin clavulanic acid"[Title/Abstract] OR "clavulanate potentiated amoxycillin"[Title/Abstract] OR
```

"Augmentin"[Title/Abstract] OR "Clavulin"[Title/Abstract] AND (("oral alterations"[Title/Abstract] OR "abnormalities, drug induced"[MeSH Terms] OR "oral complications"[Title/Abstract] OR "oral consequences"[Title/Abstract] OR "oral effects"[Title/Abstract] OR "molar hypomineralization"[MeSH Terms] OR "molar incisor hypomineralization"[Title/Abstract] OR "dental enamel hypoplasia"[MeSH Terms] OR "cleft palate"[MeSH Terms] OR "cleft lip"[MeSH Terms] AND "child"[MeSH Terms]) OR "child\*"[Title/Abstract] OR "pediatric patient\*"[Title/Abstract] OR "pediatric patient"[Title/Abstract] OR "oral risk"[Title/Abstract]

La búsqueda en **Scopus** fue la siguiente:

"Pregnancy" OR "expectant" OR "gestation" OR "pregnant women" OR "gravidity" OR "childbirth" OR "pregnancy trimesters" AND "amoxicillin" OR "amoxycillin" OR "amoxicilline" OR "amoxil" OR "clamoxyl" OR "trimix" OR "Wymox" AND "amoxicillin potassium clavulanate combination" OR "Co-amoxiclav" OR "amoxicillin clavulanic acid" OR "Amoxi-Clavulanate" OR "potassium clavulanate amoxicillin combination" OR "amoxycillin clavulanic acid" OR "clavulanate potentiated amoxycillin" OR "Augmentin" OR "Clavulin" AND "oral alterations" OR "abnormalities, drug induced" OR "oral complications" OR "oral consequences" OR "oral effects" OR "molar hypomineralization" OR "molar incisor hypomineralization" OR "dental enamel hypoplasia" OR "cleft palate" OR "cleft lip" AND "child" OR "child\*" OR "pediatric patient\*" OR "pediatric patient" OR "oral risk"

La búsqueda en **Web of Science** fue la siguiente:

"Pregnancy" OR "expectant" OR "gestation" OR "pregnant women" OR "gravidity" OR "childbirth" OR "pregnancy trimesters" AND "amoxicillin" OR "amoxycillin" OR "amoxicilline" OR "amoxil" OR "clamoxyl" OR "trimix" OR "Wymox" AND "amoxicillin potassium clavulanate combination" OR "Co-amoxiclav" OR "amoxicillin clavulanic acid" OR "Amoxi-Clavulanate" OR "potassium clavulanate amoxicillin combination" OR "amoxycillin clavulanic acid"

OR "clavulanate potentiated amoxicillin" OR "Augmentin" OR "Clavulin" AND "oral alterations" OR "abnormalities, drug induced" OR "oral complications" OR "oral consequences" OR "oral effects" OR "molar hypomineralization" OR "molar incisor hypomineralization" OR "dental enamel hypoplasia" OR "cleft palate" OR "cleft lip" AND "child" OR "child\*" OR "pediatric patient\*" OR "pediatric patient" OR "oral risk"

En la Tabla 2 incluida en el apartado Anexos se muestra el resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Con el objetivo de detectar posibles estudios elegibles que la búsqueda inicial pudiera haber omitido, se llevó a cabo una revisión de las referencias proporcionadas en la bibliografía de cada uno de los estudios. Se excluyeron de la revisión los estudios duplicados.

#### 7.4 Proceso de selección del estudio

La selección de los estudios fue llevada a cabo por un revisor (GG) haciendo un proceso de selección en tres etapas. En la primera etapa se revisaba los títulos a fin de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa se revisaban los resúmenes y se filtraban según tipo de estudio, tipo de medicamento que tomaban las mujeres durante el embarazo, número de pacientes estudiados. La tercera etapa consistió en una lectura completa de cada texto y se extrajeron los datos según el formulario de extracción de datos predeterminados para confirmar la elegibilidad de los estudios.

## 7.5 Extracción de datos

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso en tablas:

- Tipo de estudio (estudio aleatorizado controlado, controlados no aleatorizados, cohortes prospectivo, cohorte retrospectiva, casos y controles).
- Número de mujeres embarazadas tratadas con amoxicilina durante el embarazo y número de mujeres embarazadas tratadas con amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo.
- Razones por lo cual se recetaron antibióticos en las mujeres embarazadas.

De igual modo, se evalúan las siguientes **variables**:

- Variable general:
  - Repercusiones orales (frecuencia y tipología) observadas en niños cuyas madres fueron tratadas con amoxicilina sola o en combinación con ácido clavulánico durante el embarazo.
- Variables específica:
  - Exposición a poli-medicamentos durante el embarazo: se evalúa mediante un examen clínico detallado y una historia minuciosa de la medicación y la salud materna.

## 7.6 Valoración de la calidad

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (GG) con el objetivo de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Se empleó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); para evaluar la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados. Las publicaciones fueron clasificadas como 'bajo riesgo de sesgo' cuando cumplían todos los criterios, 'alto riesgo de sesgo' cuando no cumplían uno o más criterios, indicando así un posible sesgo que afecta la fiabilidad de los resultados, y 'sesgo incierto' cuando existía falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo.

Para la evaluación de la calidad de los estudios observacionales se utilizó la escala NewCaste-Ottawa; se consideró 'bajo riesgo de sesgo' en caso de una puntuación de estrellas >6 y 'alto riesgo de sesgo' en caso de una puntuación ≤ 6.

## 7.7 Síntesis de datos

Con el objetivo de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el tipo de estudio (mujeres embarazadas que han tomado amoxicilina durante el embarazo y mujeres embarazada que han tomado amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo), y analizados mediante media ponderada.



## 8 RESULTADOS

### 8.1 Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 181 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline – Pubmed (n=133), SCOPUS (n=41), y la Web of Science (n=7). Además, se obtuvo 1 estudio adicional a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 17 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 6 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig.1). La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de su exclusión) se presenta en la Tabla 5.

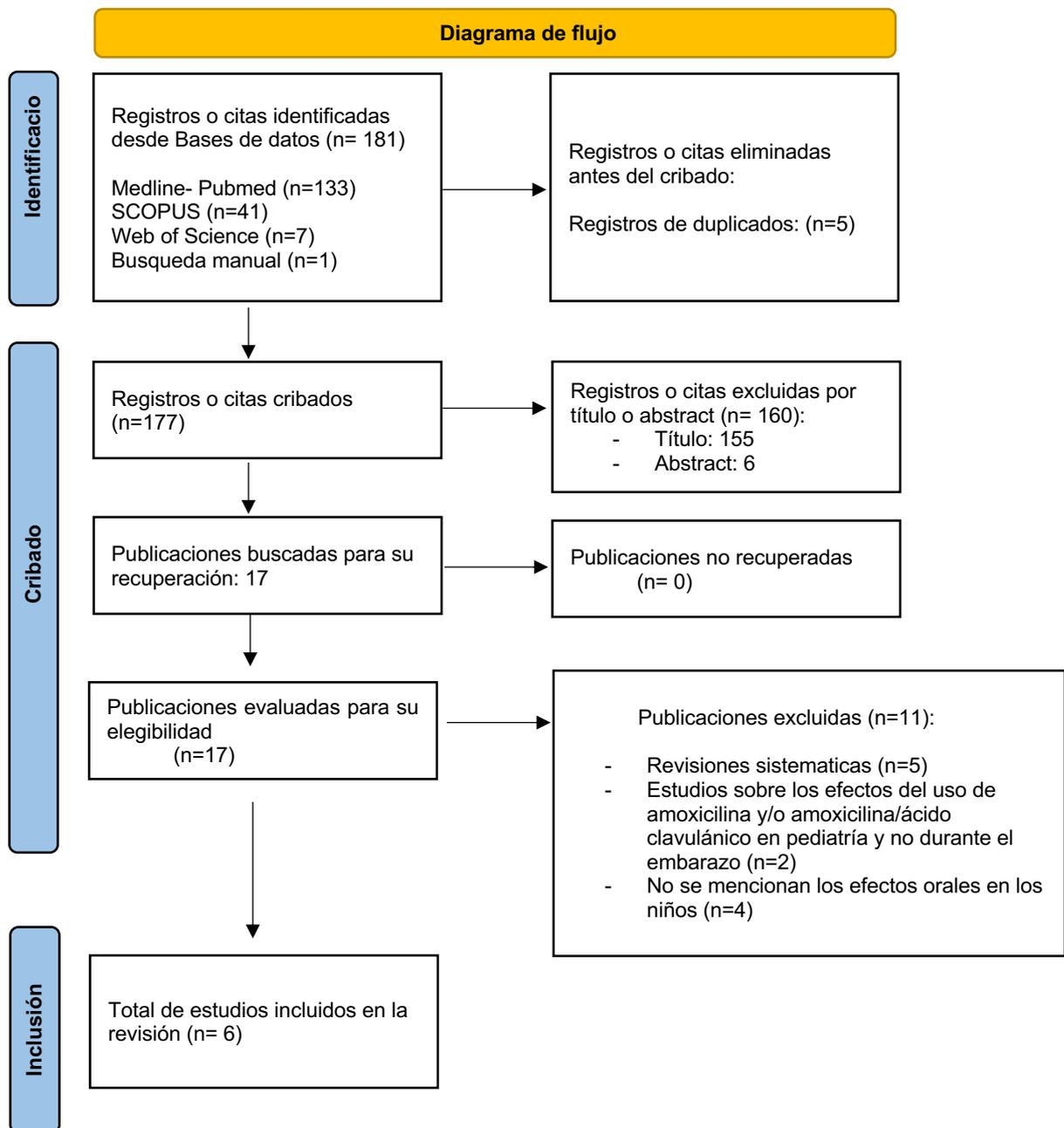


Fig. 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

**Tabla 5. Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.**

<b>Autor. Año</b>	<b>Publicación</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
Liabsuetrakul T. 2020 (40)	Cochrane database Syst Rev.	Revisión sistemática
Mahmoud EF. 2018 (41)	Dent Med Probl.	Uso de amoxicilina, amoxicilina/acido clavulánico en pediatría y no durante el embarazo
Marlow N. 2017 (42)	Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.	Efectos orales en niños no mencionados.
Briggs GG. 2014 (43)	Wolters Kluwer Health Adis (ESP)	Revisión sistemática
Toussaint KA. 2014 (44)	Side Eff Drugs Annu	Uso de amoxicilina, amoxicilina/acido clavulánico en pediatría y no durante el embarazo
Meaney-Delman D. 2013 (45)	Obstet Gynecol	Revisión sistemática
Mylonas I. 2011 (46)	Arch Gynecol Obstet	Revisión sistemática
Kenyon S. 2008 (47)	Lancet	Efectos orales en niños no mencionados.
Kenyon S. 2008 (48)	Lancet	Efectos orales en niños no mencionados.
Reali A. 2005 (49)	J Chemother	Revisión sistemática
Koruyucu M. 2018 (50)	Journal of Dental Sciences	Efectos orales en niños no mencionados.

## 8.2 Análisis de las características de los estudios revisados

Se analizaron un total de 6 artículos (Tabla 6) en esta revisión. La misma consistió en 1 estudio experimental (ensayo clínico controlado (51)) y 5 estudios observacionales (4 de casos y controles ((38,52–54) y 1 de cohorte (55)).

Se analizaron un total de 9.495 pacientes en esta revisión: 8.038 mujeres que tomaron antibióticos durante el embarazo y 1457 niños nacidos de mujeres que tomaron antibióticos durante el embarazo, con un rango de edad de las mujeres entre 15 y 45 años y un rango de edad de los niños de 6 a 13 años.

Se estudiaron mujeres que durante el embarazo tomaron amoxicilina o amoxicilina con ácido clavulánico. De estas, 1.899 mujeres tomaron amoxicilina (38,51–55), mientras que 6,232 mujeres tomaron amoxicilina con ácido clavulánico (51,55). El medicamento tomado por los 1.364 individuos restantes no se especificó en los estudios (52–54).

Solo en dos estudios (54,55), se observó el uso de poli-medicamentos durante el embarazo. En el estudio de Daniel y cols (55), se observó el uso de amoxicilina y amoxicilina ácido clavulánico, mientras que en el estudio de Whatling y cols (54), se observó el uso de varios antibióticos juntos, sin especificar el tipo.

La repercusión oral más frecuentemente encontrada fue el paladar hendido(52,53,55), seguido por el labio leporino (52,53). En el artículo 5 (54), se observó una correlación entre la toma de antibióticos durante el embarazo y la hipomineralización incisivo molar. Los artículos de Jepsen y cols y Berkovitch y cols (38,51) no encontraron ninguna relación cierta entre la toma de antibiótico durante el embarazo y las repercusiones orales en los niños.

Los motivos por el cual se recetaron antibióticos durante el embarazo (Tabla 8) incluyeron infecciones urinarias y respiratorias, *Helicobacter pylori*,

absceso dental, ulcera péptica, amigdalitis, neumonía, otitis, sinusitis (51–53,55), mientras que en estos estudios no se notificaron los motivos por los que se tomó el antibiótico (38,54).

**Tabla 6. Informaciones generales acerca de los artículos seleccionados.**

	<b>Título</b>	<b>Año de publicación</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Autores</b>	<b>Sitio de estudio</b>
<b>1</b> (55)	The safety of amoxicillin and clavulanic acid use during the first trimester of pregnancy	2019	Cohorte retrospectiva	Daniel y cols	Londres, Reino Unido
<b>2</b> (38)	A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark	2002	Casos y controles	Jepsen y cols	Aalborg, Dinamarca
<b>3</b> (52)	Maternal exposure to Amoxicillin and the Risk of Oral Clefts	2012	Casos y controles	Joshua Lin y cols	USA
<b>4</b> (53)	Peptic ulcer disease with related drug treatment in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring	2010	Casos y controles	Bánhidý y cols	Japón
<b>5</b> (54)	Molar incisor hypomineralization: a study of aetiological factors in a group of UK children*	2008	Casos y controles	Whatling y cols	Londres, Reino Unido
<b>6</b> (51)	First-trimester exposure to amoxycillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study	2004	Ensayo clínico controlado	Berkovitch y cols	USA

**Tabla 7. Características de los estudios revisados.**

Artículo	N° de mujeres tratadas con antibiótico	Rango de edad de las mujeres	N° de hijos de mujeres tratadas con antibiótico	Rango de edad de los hijos	Medicamentos		Repercusiones orales en niños que han tomado solo amoxicilina				Exposición a poli-medicamentos
					Amoxicilina	Amoxicilina acido clavulánico	Paladar hendido	Hipomineralización incisivo molar (HIM)	Labio leporino	Frenillo corto de la lengua	
Daniel y cols	6919	15- 45 años	-	-	1045	6041	Si (2)	No	No	No	Si (amoxicilina + ACA) (12)
Jepsen y cols	401	16-42 años	-	-	401	-	No	No	No	No	No
Joshua Lin y cols	-	<20 y >40 años	1348	-	39	-	Si (11)	-	Si (28)	-	No
Bánhidy y cols	336	<19 y > 30 años	-	-	171	-	Si (4)	-	Si (12)	-	No
Whatling y cols	-	-	109	6-13 años	52	-	-	Si (33)	-	-	Si (mixed antibiotic use) (6)
Berkovitch y cols	382	19-45 años	-	-	191	191	No	No	No	No	No
<b>TOTAL</b>	<b>8.038</b>	<b>15-45</b>	<b>1.457</b>	<b>6-13</b>	<b>1.899</b>	<b>6.232</b>	<b>17</b>	<b>33</b>	<b>40</b>		

**Tabla 8. Razones por el cual se recetaron medicamentos durante el embarazo.**

	Infecciones urinarias y respiratorias	Helicobacter pylori	Absceso dental	Úlcera péptica	Amigdalitis	Neumonía	Otitis	Sinusitis
Daniel y cols (55)	★							
Jepsen y cols (38)								
Joshua Lin y cols (52)	★							
Bánhidy y cols (53)				★				
Whatling y cols (54)								
Berkovitch y cols (51)	★	★	★		★		★	★

### 8.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para los estudios observacionales no randomizados, 1 fue considerado de alto riesgo de sesgo y 3 de bajo riesgo de sesgo (Tabla 9). El estudio de cohorte observacional sin grupo control fue considerado de alto riesgo de sesgo (Tabla 10). En el caso del estudio aleatorizado, se consideró que 1 estudio presentaba un alto riesgo de sesgo (Tabla 11).

**Tabla 9. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales con grupo control no randomizado.**

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Jepsen y cols (38)	★	★	★	★	★	-	★	★	★	8
Joshua Lin y cols (52)	★	-	★	★	★	-	★	★	★	7
Bánhidy y cols (53)	-	★	-	★	-	-	★	★	★	5
Whatling y cols (54)	★	★	★	★	★	-	★	★	★	8

**Tabla 10. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales cohortes no grupo control.**

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable interés al inicio	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Daniel y cols (55)	★	★	★	-	★	-	-	★	★	6

**Tabla 11. Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.**

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Berkovitch y cols. 2004 (51)	-	?	?	+	+	-

## 8.4 Síntesis resultados

### 8.4.1 Repercusiones orales en niños

#### 8.4.1.1 Paladar hendido

En 5 estudios se recopilan datos sobre el paladar hendido como repercusión oral de la toma de antibióticos durante el embarazo (38,51–53,55). Según la información obtenida en los estudios (52,53,55), se registró un total de 27 niños con paladar hendido.

Sin embargo, en los estudios (38,51) ningún paciente obtuvo paladar hendido como repercusión oral.

Se calculó la media de los pacientes con paladar hendido dividiendo el número total de pacientes: 0.28%. Asimismo, se calculó la media ponderada de los pacientes con paladar hendido dividiendo el número total de pacientes que participaron en los estudios donde se observó esta repercusión oral. La media de niños con paladar hendido fue 0.39%.

**Tabla 12. Resultados descriptivos del uso de amoxicilina y/o amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo; paladar hendido.**

<b>Autores</b>	<b>N° pacientes con paladar hendido</b>	<b>N° total de pacientes</b>
Daniel y cols (55)	12	6919
Jepsen y cols (38)	0	401
Joshua Lin y cols (52)	11	1348
Bánhid y cols (53)	4	336
Berkovitch y cols (51)	0	382
<b>TOTAL</b>	<b>27</b>	<b>9.386</b>
<b>TOTAL MEDIA PONDERADA</b>	<b>0.39%</b>	

#### 8.4.1.2 Hipomineralización incisivo molar (HIM)

En 4 estudios se recopilan datos sobre la hipomineralización incisivo molar como repercusión oral de la toma de antibióticos durante el embarazo (38,51,54,55). Según la información obtenida en el estudio (54), se registró un total de 33 niños con HIM.

Sin embargo, en los estudios (38,51,55) ningún paciente obtuvo HIM como repercusión oral. Se calculó la media de los pacientes con HIM dividiendo el número total de pacientes: 0,34%.

Asimismo, se calculó la media ponderada de los pacientes con HIM dividiendo el número total de pacientes que participaron en los estudios donde se observó esta repercusión oral. La media de niños con HIM fue 0.42%.

**Tabla 13. Resultados descriptivos del uso de amoxicilina y/o amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo; hipomineralización incisivo molar (HIM).**

Autores	N° pacientes con hipomineralización incisivo molar (HIM)	N° total de pacientes
Daniel y cols (55)	0	6919
Jepsen y cols (38)	0	401
Whatling y cols (54)	33	109
Berkovitch y cols (51)	0	382
<b>TOTAL</b>	33	7.811
<b>TOTAL MEDIA PONDERADA</b>	0.42%	

#### 8.4.1.3 Labio leporino

En 5 estudios se recopilan datos sobre el labio leporino como repercusión oral de la toma de antibióticos durante el embarazo (38,51,54,55). Según la información obtenida en los estudios (52,53), se registró un total de 40 niños con labio leporino.

Sin embargo, en los estudios(38,51,55) ningún paciente obtuvo labio leporino como repercusión oral. Se calculó la media de los pacientes con labio leporino dividiendo el número total de pacientes: 0,42%.

Asimismo, se calculó la media ponderada de los pacientes con labio leporino dividiendo el número total de pacientes que participaron en los estudios donde se observó esta repercusión oral. La media de niños con labio leporino fue 0.42%.

**Tabla 14. Resultados descriptivos del uso de amoxicilina y/o amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo; labio leporino.**

<b>Autores</b>	<b>N° pacientes con labio leporino</b>	<b>N° total de pacientes</b>
Daniel y cols (55)	0	6919
Jepsen y cols (38)	0	401
Joshua Lin y cols (52)	28	1348
Bánhid y cols (53)	12	336
Berkovitch y cols (51)	0	382
<b>TOTAL</b>	<b>40</b>	<b>9.386</b>
<b>TOTAL MEDIA PONDERADA</b>	<b>0.42%</b>	

#### 8.4.2 Influencia de los poli-medicamentos

Solo en dos estudios se aportan datos de la influencia de los poli-medicamentos durante el embarazo y el riesgo de repercusiones orales en los niños.

En el estudio de Daniel y cols (55), las mujeres embarazadas han tomado conjuntamente amoxicilina y amoxicilina acido clavulánico, y se han reportado casos de niños con paladar hendido.

Mientras que en el estudio de Whatling y cols (54), no se reporta el nombre de los antibióticos tomado por las mujeres durante el embarazo, solo se informa que tomaron otros antibióticos además de la amoxicilina, y en los niños se han observado casos de hipomineralización del incisivo molar.

En los demás estudios no se reportan datos de exposición a poli-medicamentos durante el embarazo.



## 9 DISCUSIÓN

La presente revisión bibliográfica proporciona información basada en evidencia científica acerca de las repercusiones orales en niños debido al uso de amoxicilina y/o amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo. El objetivo fue evaluar los resultados respecto al tipo y frecuencia de repercusión oral en niños, así como examinar la influencia de los poli-medicamentos en la aparición de estas repercusiones orales.

En total, se analizaron datos de 9.495 pacientes, una muestra significativa que incluye 8.038 mujeres embarazadas que consumieron antibióticos y 1.457 niños nacidos de estas mujeres. Tal amplitud de la muestra permite una evaluación exhaustiva y representativa de los riesgos y beneficios al consumo de estos medicamentos durante el embarazo. La revisión pone especial atención en dos tipos de antibióticos: la amoxicilina y la amoxicilina con ácido clavulánico.

La distribución del consumo de estos antibióticos entre las mujeres embarazadas es notablemente dispar: 1899 mujeres tomaron amoxicilina, mientras que 6.232 optaron por la combinación de amoxicilina con ácido clavulánico. Este dato no solo refleja una presencia por la combinación de fármacos, sino que también puede indicar diferencias en la prescripción basadas en la evaluación médica de las infecciones a tratar. Los antibióticos se recetaron por una variedad de infecciones, incluidas las urinarias y respiratorias, entre otras.

Este espectro amplio de indicaciones subraya la prevalencia de infecciones durante el embarazo y la necesidad crítica de opciones de tratamiento seguras tanto para la madre como para el feto.

## 9.1 Repercusiones orales en niños

La discusión de estos resultados nos permite profundizar en la relación entre la exposición prenatal a antibióticos y la aparición de malformaciones orales.

La evidencia recabada en varios estudios sugiere diferencias en la incidencia de estas condiciones, lo que puede ofrecer una importante perspectiva sobre el impacto teratogénicos de los antibióticos y los factores que podrían influir en la variabilidad de los resultados.

Los artículos estudiados aportan datos sobre la aparición del paladar hendido, la hipomineralización incisivo molar (HIM) y el labio leporino en niños, sin reportar casos de frenillo corto de la lengua.

Según los resultados recogidos en cinco estudios (38,51–53,55), la incidencia media del paladar hendido en niños cuyas madres han consumido antibióticos durante el embarazo es del 0.39%. Este dato es crucial para entender la posible asociación entre el uso de antibióticos específicos, como la amoxicilina y/o amoxicilina con ácido clavulánico, y la aparición de malformaciones orales.

Estos resultados son compatibles con los de un gran estudio de cohorte en los Estados Unidos de Cooper y cols (56), el cual compara el uso de amoxicilina con la no utilización de antibióticos en los primeros cuatro meses de gestación, y observa un modesto aumento del riesgo de hendiduras orales.

Sin embargo, es importante destacar que, en dos de los cinco estudios citados (38,51), no se reportan casos de paladar hendido, de forma similar al estudio de Mølgaard-Nielsen y Hviid (57), que afirma que la exposición materna a los antibióticos durante el embarazo no está asociada a un mayor riesgo de reportar paladar hendido.

Además, en el estudio de Daniel y cols (55), a diferencia de los otros cuatros estudios (38,51–53), un gran número de las mujeres embarazadas que ha participado al estudio ha tomado amoxicilina juntamente con amoxicilina acido clavulánico.

Estos podrían sugerir que otros factores, como la dosis, el momento de la exposición durante el embarazo, o la presencia de otros medicamentos polivalentes, podrían influir en el riesgo de desarrollar esta malformación.

Los resultados sobre la incidencia del HIM revelan una discrepancia entre los diferentes estudios examinados como consecuencia del consumo de antibióticos durante el embarazo. Según los datos recopilados en los estudios de Jepsen y cols, Berkovitch y cols, Whatling y cols y Daniel y cols (38,51,54,55), la media ponderada de niños afectados por HIM es del 0.42%.

Es notable que tres de los cuatro estudios revisados (38,51,55), no registraron casos de HIM, lo que podría deberse a diferencias en los criterios de diagnóstico, las metodologías de recolección y análisis de datos, además de factores como la predisposición genética o las condiciones ambientales, que podrían explicar la variabilidad observada entre los estudios.

Aunque la incidencia media de HIM es baja, la presencia de casos registrados en el estudio de Whantling y cols. (54), sugiere una posible asociación entre el consumo de antibióticos durante el embarazo y el desarrollo de esta afección dental en los niños.

Por otro lado, Mihalas y cols (58) sostienen que no hay suficientes estudios experimentales que permiten afirmar que la amoxicilina ácido clavulánico tiene un papel en los defectos de esmalte.

En cuanto al labio leporino los estudios (38,51–53,55), reportan una media ponderada del 0.42% de niños afectados. Tres de los cinco estudios revisados (38,51,55), no registraron ningún caso del labio leporino como consecuencias

de la toma de antibióticos durante el embarazo de igual manera al estudio de Mølgaard-Nielsen y Hviid (57).

En línea con los artículos de Jepsen y cols. (38) y Berkovitch y cols. (51), el artículo de Loebstein y cols. (59) también sostiene que no hay mayor riesgo de anomalías congénitas en niños debido al uso de amoxicilina durante el embarazo.

Igualmente, el artículo de Niebyl (60), afirma que no se han reportado efectos teratogénicos, embrionarios o fetotóxicos como consecuencia del uso de amoxicilina ácido clavulánico.

## 9.2 Influencia de los poli-medicamentos

La polimedición durante el embarazo, es decir, el consumo de múltiples fármacos simultáneamente se observa solo en los estudios de Whatling y cols y Daniel y cols (54,55), y debido a esto, los datos sobre la influencia de los polimedamentos durante el embarazo y el riesgo de repercusiones orales en los niños son escasos.

En el estudio de Daniel y cols. (55), se encuentran casos de paladar hendido en niños cuyas madres toman amoxicilina y amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo. Mientras que, en el estudio de Whatling y cols. (54), se observan casos de hipomineralización incisivo molar en niños cuyas madres toman otros antibióticos además de la amoxicilina.

En los demás estudios revisados, no se encuentran datos sobre la exposición a poli-medicamentos durante el embarazo.

### 9.3 Limitaciones

Aunque algunos estudios no han establecido una asociación significativa entre el consumo de antibióticos durante el embarazo y el desarrollo de malformaciones orales en niños, la evidencia de una posible relación no puede ser descartada por completo.

Este estudio presenta varias limitaciones que pueden afectar la validez e interpretación de los resultados. Entre ellas, destacan la consistencia y variabilidad de los datos. En efecto, los resultados varían significativamente entre los estudios. Estas discrepancias pueden ser atribuidas a la diversidad en las metodologías empleadas, la falta de estandarización en los criterios de diagnóstico y la variabilidad en la precisión durante la recolección de datos.

Adicionalmente, los estudios analizados son predominantemente retrospectivos, lo que incrementa la posibilidad de errores en la información recabada, debido a que se basa en recuerdos de las madres o en registros médicos que pueden ser incompletos o ser inexactos. Entre otros factores que pueden influir en la incidencia de malformaciones orales en niños, aparte del consumo de amoxicilina y amoxicilina ácido clavulánico, podemos destacar la dieta materna, el estilo de vida o el uso de otros medicamentos.

Otra limitación significativa es el posible sesgo de selección, ya que los participantes de los artículos elegidos para este estudio no fueron elegidos de manera aleatoria, lo que podría introducir sesgos que afectan los resultados del estudio. Además, el tamaño y la composición de la muestra pueden variar significativamente de un estudio a otro, afectando la generalización de los resultados. Solo dos estudios han considerado el efecto de la polimedicación, lo que hace difícil evaluar su impacto específico en el riesgo de malformaciones orales. Esta es una limitación importante, ya que la polimedicación podría alterar significativamente los resultados.

Aunque el promedio de la prevalencia de condiciones como el HIM y el paladar hendido parece bajo, la presencia de estudios que no reportan casos de estas condiciones y otros que si lo hacen sugiere que podría haber factores no identificados o no estudiados que influyen en los resultados lo que confluente en una divergencia de los resultados. Además, hay evidencias contradictorias debido a que algunos estudios no han encontrado un riesgo mayor de malformaciones asociado al uso de antibióticos específicos como la amoxicilina o la amoxicilina ácido clavulánico, otros sugieren un ligero aumento del riesgo.

Esta discrepancia, necesita más investigaciones para ser aclarada. También cabe mencionar como limitación la evaluación de los efectos orales, que es subjetiva y se basa en criterios no estandarizados, afectando potencialmente la precisión y fiabilidad de los estudios. La prevalencia reportada en esta revisión parece concordar con otras revisiones que analizan los efectos teratogénicos de los antibióticos.

Ante la necesidad de tratar infecciones durante el embarazo, es crucial la realización de un antibiograma. Este análisis microbiológico permite determinar la sensibilidad de los patógenos a diferentes antibióticos, ayudando a seleccionar el más efectivo y seguro para el feto y la madre. De esta manera, se minimizan los riesgos de efectos secundarios y resistencia antimicrobiana, asegurando un tratamiento más dirigido y eficiente.

En resumen, aunque el estudio ofrece algunos puntos interesantes sobre la posible asociación entre el uso de antibióticos durante el embarazo y el riesgo de malformaciones orales en niños, las limitaciones mencionadas requieren precaución al interpretar los resultados y subrayan la necesidad de más investigaciones profundas y metodológicamente rigurosa.



## 10 CONCLUSIONES

### Conclusión general

1. Se ha observado que los niños de mujeres que han tomado amoxicilina sola o en combinación con ácido clavulánico durante el embarazo han desarrollado malformaciones orales. En orden de frecuencia son el labio leporino, HIM y el paladar hendido.

### Conclusión específica

1. Los estudios revisados ofrecen resultados limitados respecto a la influencia de los poli-medicamentos durante el embarazo y el desarrollo de malformaciones orales en niños.



## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Tejada BM. Antibiotic use and misuse during pregnancy and delivery: Benefits and risks. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(8):7993-8009.
2. Aliabadi T, Saberi EA, Tabatabaie AM, Tahmasebi E. Antibiotic use in endodontic treatment during pregnancy: A narrative review. *Eur J Transl Myol*. 2022 Dec 16;32(4):123-132.
3. Dillon P, O'Brien KK, McDonnell R, Donnelly-Swift E, Galvin R, Roche A, et al. Prevalence of prescribing in pregnancy using the Irish primary care research network: A pilot study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Mar 26;15(1):72.
4. Pagès JC. Medicamentos y embarazo. Recomendaciones clínicas. *CatSalut*. 2015 Jun;26(5):345-352.
5. Reali A, Ximenes A, Cuzzolin L, Fanos V. Antibiotic therapy in pregnancy and lactation. *J Chemother*. 2005;17(2):123-130.
6. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology*. 2012 Sep;23(5):699-705.
7. Nahum GG, Uhl K, Dianne C, Kennedy L. Antibiotic Use in Pregnancy and Lactation: What Is and Is Not Known About Teratogenic and Toxic Risks. *Obstet Gynecol*. 2006;107.
8. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ*. 2017 May 1;189(17):E625-33.
9. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Nov 1;83(11):2557–71.
10. Acuña G, Facp L. Descubrimiento de la Penicilina: Un Hito de la Medicina Cómo el azar puede ayudar al Científico. 2002.
11. Pérez RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1998; 22: 57-67.

12. Daniel S, Doron M, Fishman B, Koren G, Lunenfeld E, Levy A. The safety of amoxicillin and clavulanic acid use during the first trimester of pregnancy. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Dec 1;85(12):2856–63.
13. Muthu MS, et al. Impact of Pharmacological Interventions in Expectant Mothers Resulting in Altered Mutans Streptococci Levels in their Children. *Pediatr Dent*. 2015;37:422-8.
14. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet*. 2001 Mar 31;357:979-88.
15. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities: A population-based case-control teratologic study.
16. Guía de Prescripción Terapéutica AEMPS. Información de medicamentos autorizados en España. Barcelona: Pharma Editores; 2006.
17. Ledger WJ, Blaser MJ. Are we using too many antibiotics during pregnancy? *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;120:1450–2.
18. Bedford Russell AR, Murch SH. Could peripartum antibiotics have delayed health consequences for the infant? *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006. p. 758–65.
19. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines from CDC. *MMWR*. 2020 Nov 19;59.
20. MacOnes GA, Cleary KL, Parry S, Stamilio DM, Cahill AG, Odibo AO, et al. The timing of antibiotics at cesarean: A randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2012;29(4):273–6.
21. Ciarrocchi I, Masci C, Spadaro A, Caramia G, Monaco A. Dental enamel, fluorosis and amoxicillin. *Ped. Med. Chir*. 2012 ;34 : 148-154.
22. Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, Cohen M, Bulkowstein M, Shechtman S, et al. First-trimester exposure to amoxycillin/clavulanic acid: A prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Sep;58(3):298–302.

23. Bánhidly F, Dakhlaoui A, Puhó EH, Czeizel AE. Peptic ulcer disease with related drug treatment in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2011 Mar;51(1):26–33.
24. Al-Nawas B, Ziegler A. *Odontología general. Los antibióticos en odontología*. Quintessenz. 2009; 60: 1425-37.
25. Laisi S, Ess A, Sahlberg C, Arvio P, Lukinmaa PL, Alaluusua S. Amoxicillin may cause molar incisor hypomineralization. *J Dent Res*. 2009;88(2):132–6.
26. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med*. 2014;12(2):121–7.
27. Czeizel A, Rockenbauer M, Soronsen H, Olsen J. Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities. A population-based case-control teratologic study. *Obstet Gynecol AJ*. 2001;97:188-192.
28. Morales WJ, Dickey SS, Bornick P, Lim DV. Change in antibiotic resistance of group B Streptococcus: Impact on intrapartum management. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(2).
29. Heelan JS, Hasenbein ME, McAdam AJ. Resistance of Group B Streptococcus to Selected Antibiotics, Including Erythromycin and Clindamycin. *J Clin Microbiol*. 2004 Mar;42(3):1263–4.
30. Belloso WH. Historia de los antibioticos. *Rev. Hosp. Ital. B. aires*. 2009 Dec;29(2).
31. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet*. 2008 Apr;372(96346):1319–27.
32. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*. 2010;5(3).
33. Superiore I, Sanità D, Bellino S, Iacchini S, Monaco MD, Grosso MD, et al. AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. Dati 2020 [Internet]. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020.

34. Scaffi C, Olmastroni E, Tragni E. Antibiotico-resistenza: cause, conseguenze, strategie di ricerca e politiche sanitarie per contrastarla. SEFAP. 2021;13:25-39.
35. Perez D. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la practica diaria. Inf Ter Sist Nac Salud. 1998;22:57-67.
36. Smaltimento dei rifiuti liquidi contenenti antibiotici provenienti da aziende di tipo B. Dipartimento del territorio. 2019.
37. Cenzig SB. The pregnant patient: considerations for dental management and drug use. Quintessence Int. 2007;38:133-142.
38. Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schønheyder HC, Sørensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. Br J Clin Pharmacol. 2003;55(6):718-722.
39. Koletzko B, Cremer M, Flothkötter M, Graf C, Hauner H, Hellmers C, et al. Diet and Lifestyle before and during Pregnancy - Practical Recommendations of the Germany-wide Healthy Start - Young Family Network. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2018;78:1262–82.
40. Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyanjarassri K, Islam QM. Antibiotic prophylaxis for operative vaginal delivery. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Mar;3(3):CD004455.
41. Mahmoud EF, Omar OM. Erosive and cariogenic potential of various pediatric liquid medicaments on primary tooth enamel: A SEM study. Dent Med Probl. 2018;55(3):247–54.
42. Marlow N, Bower H, Jones D, Brocklehurst P, Kenyon S, Pike K, et al. The ORACLE Children Study: educational outcomes at 11 years of age following antenatal prescription of erythromycin or co-amoxiclav. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017 Mar;102(2):F131–5.
43. Briggs GG, Freeman RK. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk: Tenth edition [Internet]. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk: Tenth Edition. Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2014. 1 – 1600 p.

44. Toussaint KA, Gallagher JC. Penicillins, cephalosporins, other beta-lactam antibiotics and tetracyclines. *Side Effects of Drugs Annual* [Internet]. 2014;36:347 – 361.
45. Meaney-Delman D, Rasmussen SA, Beigi RH, Zotti ME, Hutchings Y, Bower WA, et al. Prophylaxis and treatment of anthrax in pregnant women. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2013;122(4):885 – 900.
46. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: Aspects for consideration. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2011;283(1):7 – 18.
47. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet*. 2008 Oct;372(9646):1319–27.
48. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet*. 2008 Oct;372(9646):1310–8.
49. Reali A, Ximenes A, Cuzzolin L, Fanos V. Antibiotic therapy in pregnancy and lactation. *Journal of Chemotherapy* [Internet]. 2005;17(2):123 – 130.
50. Koruyucu M, Ozel S, Tuna EB. Prevalence and etiology of molar-incisor hypomineralization (MIH) in the city of Istanbul. *J Dent Sci*. 2018 Dec;13(4):318–28.
51. Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, Cohen M, Bulkowstein M, Shechtman S, et al. First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: A prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(3):298–302.
52. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology*. 2012 Sep;23(5):699–705.
53. Bánhidly F, Dakhlaoui A, Puhó EH, Czeizel AE. Peptic ulcer disease with related drug treatment in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring. *Congenit Anom (Kyoto)* [Internet]. 2011;51(1):26 – 33.

54. Whatling R, Fearn JM. Molar incisor hypomineralization: A study of aetiological factors in a group of UK children. *Int J Paediatr Dent*. 2008;18(3):155–62.
55. Daniel S, Doron M, Fishman B, Koren G, Lunenfeld E, Levy A. The safety of amoxicillin and clavulanic acid use during the first trimester of pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019;85(12):2856 – 2863.
56. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer SM, Gideon PS, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009 Jan;23(1):18–28.
57. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts: A nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Mar;21(3):246–53.
58. Mihalaş E, Matricala L, Chelmuş A, Gheţu N, Petcu A, Paşca S. The Role of Chronic Exposure to Amoxicillin/Clavulanic Acid on the Developmental Enamel Defects in Mice. *Toxicol Pathol*. 2016 Jan 1;44(1):61–70.
59. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, et al. Pregnancy Outcome Following Gestational Exposure to Fluoroquinolones: a Multicenter Prospective Controlled Study [Internet]. Vol. 42. 1998.
60. Niebyl JR. Antibiotics and Other Anti-infective Agents in Pregnancy and Lactation. Vol. 20, *American Journal of Perinatology*. 2003.



## 12. ANEXOS

**Tabla 1:** Resumen de los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios prospectivos o retrospectivos de cohorte o caso-control, y serie de casos. Estudios sobre individuos humanos. Publicaciones en inglés o español. Publicado hasta diciembre 2023. No se indicaron exclusiones en función del año de publicación.	Artículos de revisiones sistemáticas, a propósito de un caso, cartas o comentarios de editor, informe de expertos, estudio in vitro y en animales.
Estudios que incluyeran mujeres que han tomado amoxicilina durante el embarazo y mujeres que han tomado amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo.	Estudios sobre niños tratados con amoxicilina y amoxicilina ácido clavulánico en edad pediátrica.
Estudios que valoran los efectos orales de la amoxicilina sobre los hijos de madres tratada con dicho medicamento durante el embarazo.	Artículos que no mencionaban los efectos orales en niños.
Estudios que valoran los efectos orales de la amoxicilina ácido clavulánico sobre los hijos de madres tratadas con dicho medicamento durante el embarazo.	
Estudios que proporcionaran datos relacionados con la exposición a poli-medicamentos durante el embarazo	

**Tabla 2: Resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.**

Base de datos	Búsqueda	Numero de artículos	Fecha
Pubmed	<p>"Pregnancy"[MeSH Terms] OR "expectant"[Title/Abstract] OR "gestation"[Title/Abstract] OR "pregnant women"[MeSH Terms] OR "gravity"[MeSH Terms] OR "childbirth"[Title/Abstract] OR "pregnancy trimesters"[MeSH Terms] AND "amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxycillin"[Title/Abstract] OR "amoxicilline"[Title/Abstract] OR "amoxil"[Title/Abstract] OR "clamoxy"[Title/Abstract] OR "trimix"[Title/Abstract] OR "Wymox" AND "amoxicillin potassium clavulanate combination"[MeSH Terms] OR "Co-amoxiclav"[Title/Abstract] OR "amoxicillin clavulanic acid"[Title/Abstract] OR "Amoxi-Clavulanate"[Title/Abstract] OR "potassium clavulanate amoxicillin combination"[Title/Abstract]) OR "amoxycillin clavulanic acid"[Title/Abstract] OR "clavulanate potentiated amoxycillin"[Title/Abstract] OR "Augmentin"[Title/Abstract] OR "Clavulin"[Title/Abstract] AND (("oral alterations"[Title/Abstract] OR "abnormalities, drug induced"[MeSH Terms] OR "oral complications"[Title/Abstract] OR "oral consequences"[Title/Abstract] OR "oral effects"[Title/Abstract] OR "molar hypomineralization"[MeSH Terms] OR "molar incisor hypomineralization"[Title/Abstract] OR "dental enamel hypoplasia"[MeSH Terms] OR "cleft palate"[MeSH Terms] OR "cleft lip"[MeSH Terms] AND "child"[MeSH Terms]) OR "child*"[Title/Abstract] OR "pediatric patient*"[Title/Abstract] OR "pediatric patient"[Title/Abstract] OR "oral risk"[Title/Abstract]</p>	130	Octubre 2023 - Febrero 2024
Scopus	<p>"Pregnancy" OR "expectant" OR "gestation" OR "pregnant women" OR "gravity" OR "childbirth" OR</p>	41	Octubre 2023 -

	<p>"pregnancy trimesters" AND "amoxicillin" OR "amoxycillin" OR "amoxicilline" OR "amoxil" OR "clamoxy" OR "trimix" OR "Wymox" AND "amoxicillin potassium clavulanate combination" OR "Co-amoxiclav" OR "amoxicillin clavulanic acid" OR "Amoxi-Clavulanate" OR "potassium clavulanate amoxicillin combination" OR "amoxycillin clavulanic acid" OR "clavulanate potentiated amoxycillin" OR "Augmentin" OR "Clavulin" AND "oral alterations" OR "abnormalities, drug induced" OR "oral complications" OR "oral consequences" OR "oral effects" OR "molar hypomineralization" OR "molar incisor hypomineralization" OR "dental enamel hypoplasia" OR "cleft palate" OR "cleft lip" AND "child" OR "child*" OR "pediatric patient*" OR "pediatric patient" OR "oral risk"</p>		<p>Febrero 2024</p>
<p>Web of Science</p>	<p>"Pregnancy" OR "expectant" OR "gestation" OR "pregnant women" OR "gravidity" OR "childbirth" OR "pregnancy trimesters" AND "amoxicillin" OR "amoxycillin" OR "amoxicilline" OR "amoxil" OR "clamoxy" OR "trimix" OR "Wymox" AND "amoxicillin potassium clavulanate combination" OR "Co-amoxiclav" OR "amoxicillin clavulanic acid" OR "Amoxi-Clavulanate" OR "potassium clavulanate amoxicillin combination" OR "amoxycillin clavulanic acid" OR "clavulanate potentiated amoxycillin" OR "Augmentin" OR "Clavulin" AND "oral alterations" OR "abnormalities, drug induced" OR "oral complications" OR "oral consequences" OR "oral effects" OR "molar hypomineralization" OR "molar incisor hypomineralization" OR "dental enamel hypoplasia" OR "cleft palate" OR "cleft lip" AND "child" OR "child*" OR "pediatric patient*" OR "pediatric patient" OR "oral risk"</p>	<p>16</p>	<p>Octubre 2023 - Febrero 2024</p>

## Guía PRISMA 2020

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Portada
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	1,3
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	19-20
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	22
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	25
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	26
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	26-28
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	28
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	29
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	24
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	29
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether	30

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	30
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	29
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	30
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	30
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	30
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	32
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	34
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	35-37
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	38-40
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	38
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical	40-44

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	46
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	50-51
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	50-51
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	51
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

# **ORAL REPERCUSSIONS IN CHILDREN DUE TO THE USE OF AMOXICILLIN COMPARED WITH AMOXICILLIN/CLAVULANIC ACID DURING PREGNANCY: A SYSTEMATIC REVIEW.**

**Short title: Oral repercussions in children due to the use of amoxicillin compared to amoxicillin/clavulanic acid during pregnancy.**

**Authors: Giorgia Gaglione<sup>1</sup>, Maria Jesús Escrivá Morant<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup> 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.*

*<sup>2</sup> Professor Faculty of Dentistry, European University of Valencia, Valencia, Spain.*

## **Correspondencia**

Maria Jesús Escrivá Morant

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

[Maríajesus.escrivá@universidadeuropea.es](mailto:Maríajesus.escrivá@universidadeuropea.es)

## **Abstract**

**Introduction:** During pregnancy and lactation, antibiotic prescribing is common and should be carefully evaluated because of possible teratogenic effects on the foetus or effects on the baby. Amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid are frequently prescribed and may cross the placental barrier causing fetotoxic effects. The aim was to identify and compare the different oral effects observed in children whose mothers were treated with amoxicillin alone or in combination with clavulanic acid during pregnancy; and to assess the influence of poly-drugs on the occurrence of oral effects in children.

**Methods:** An electronic search was conducted in PubMed, Scopus and Web Of Science databases on the oral repercussions in children caused by the use of amoxicillin alone or in combination with amoxicillin-clavulanic acid during pregnancy up to December 2023.

**Results:** Of 181 potentially eligible articles, 6 met the inclusion criteria. Studies evaluated oral effects in children due to the use of amoxicillin and amoxicillin with clavulanic acid during pregnancy. The most common oral repercussions observed were cleft palate, molar incisor hypomineralisation (MIM), as well as cleft lip. Two studies found cases of cleft palate and HIM in children whose mothers took multiple medications during pregnancy. Several studies found no direct link between antibiotic use and oral malformations in children.

**Conclusion:** Children of women who took amoxicillin alone or in combination with clavulanic acid during pregnancy have developed oral malformations, the most common being cleft lip, cleft incisor molar hypomineralisation (IMH) and cleft palate. The studies reviewed provide limited data on how multiple drug treatments during pregnancy affect the development of these oral malformations in children.

**Key words:** pregnancy, expectant, gestation, pregnant woman, amoxicilin, amoxicillin potassium clavulanate combination, amoxicillin clavulanic acid, augmentin, molar incisor hypomineralization, dental enamel hypoplasia, cleft palate, cleft lip, child, pediatric patient.

## **Introduction**

Most pregnant women are exposed to some form of medication during pregnancy. Medications prescribed during pregnancy may exert a teratogenic effect on the foetus (1). Antibiotics are among the most prescribed types of drugs during pregnancy and

breastfeeding (1-3), with amoxicillin being the most used drug. It is used both as a single drug and in combination with clavulanic acid (4), and the synergy of these two elements broadens the spectrum of antibacterial activity (5). The overuse of antibiotics during pregnancy has led to the vast majority of foetuses being exposed to antibiotics before delivery (1,6,7). Antibiotic use is not without serious adverse effects and the decision to use amoxicillin or amoxicillin/clavulanic acid during pregnancy can significantly affect the oral health of children (8-11), especially during the organogenic period, which is the period of the greatest teratogenic risk in human pregnancy (12). Given the critical importance of pregnancy in foetal development and the potential long-term impact of drug exposure on child health, we sought to address the lack of established scientific evidence on the specific effects of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid on the oral health of children born to women who used them during pregnancy. The aim of this review was to examine the following question: "What are the oral effects on children caused by the use of amoxicillin and/or amoxicillin/clavulanic acid during pregnancy? We assessed the different oral effects observed in children whose mothers were treated with amoxicillin alone or in combination with clavulanic acid during pregnancy, and, whether poly-drugs influence the occurrence of oral effects in children.

### **Materials and methods**

The present systematic review was conducted following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement (13).

#### **- PICO question:**

This study question was set according to the structured PICO question:

**P** (population): Pregnant women

**I** (intervention): use of amoxicillin

**C** (comparison): amoxicillin/clavulanic acid use

**O** (outcome): oral impact on the child and influence of poly-drugs

#### **- Eligibility criteria:**

Inclusion criteria were:

- Type of study: Randomised controlled clinical trials, prospective or retrospective cohort or case-control studies, and case series. Studies on human subjects. Publications in English or Spanish. Published until December 2023. No exclusions were indicated based on year of publication.
- Type of patient: Studies that included women who have taken amoxicillin during pregnancy and women who have taken amoxicillin-clavulanic acid during pregnancy. Studies that included children of women who during pregnancy have taken amoxicillin and/or amoxicillin clavulanic acid.
- Type of intervention: To assess the oral effects of amoxicillin on the children of mothers treated with amoxicillin during pregnancy.
- Type of control: To assess the oral effects of amoxicillin-clavulanic acid on the children of mothers treated with amoxicillin-clavulanic acid during pregnancy.
- Type of outcome variables: Studies that will provide data related to poly-drug exposure during pregnancy.

Exclusion criteria were: reviews, case reports, letters or comments from the editor, expert reports, in vitro and animal studies. In addition, we excluded studies that addressed the treatment of children with amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid in paediatric age, as well as articles that did not mention oral effects in children.

#### **- Information sources and search strategy:**

An automated search was carried out in the three databases (PubMed, Scopus and Web of Sciences) with the following keywords: "Pregnancy", "expectant", "gestation", "pregnant women", "amoxicillin", "amoxicillin potassium clavulanate combination", "amoxicillin clavulanic acid", "Augmentin", "molar incisor hypomineralization", "dental enamel hypoplasia", "cleft palate", "cleft lip", "child", "pediatric patient". Keywords were combined with the Boolean operators AND, OR, as well as with controlled terms ("MeSH" for Pubmed) to obtain the best and broadest search results. The Pubmed search was as follows: "Pregnancy"[MeSH Terms] OR "expectant"[Title/Abstract] OR "gestation"[Title/Abstract] OR "pregnant women"[MeSH Terms] OR "gravity"[MeSH Terms] OR "childbirth"[Title/Abstract] OR "pregnancy trimesters"[MeSH Terms] AND "amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxycillin"[Title/Abstract] OR "amoxicilline"[Title/Abstract] OR "amoxil"[Title/Abstract] OR "clamoxyl"[Title/Abstract]

OR "trimix"[Title/Abstract] OR "Wymox" AND "amoxicillin potassium clavulanate combination"[MeSH Terms] OR "Co-amoxiclav"[Title/Abstract] OR "amoxicillin clavulanic acid"[Title/Abstract] OR "Amoxi-Clavulanate"[Title/Abstract] OR "potassium clavulanate amoxicillin combination"[Title/Abstract]) OR "amoxycillin clavulanic acid"[Title/Abstract] OR "clavulanate potentiated amoxycillin"[Title/Abstract] OR "Augmentin"[Title/Abstract] OR "Clavulin"[Title/Abstract] AND (("oral alterations"[Title/Abstract] OR "abnormalities, drug induced"[MeSH Terms] OR "oral complications"[Title/Abstract] OR "oral consequences"[Title/Abstract] OR "oral effects"[Title/Abstract] OR "molar hypomineralization"[MeSH Terms] OR "molar incisor hypomineralization"[Title/Abstract] OR "dental enamel hypoplasia"[MeSH Terms] OR "cleft palate"[MeSH Terms] OR "cleft lip"[MeSH Terms] AND "child"[MeSH Terms]) OR "child\*"[Title/Abstract] OR "pediatric patient\*"[Title/Abstract] OR "pediatric patient"[Title/Abstract] OR "oral risk"[Title/Abstract].

To detect possible eligible studies that the initial search may have missed, a review of the references provided in the bibliography of each of the studies was carried out. Duplicate studies were excluded from the review.

**- Study selection process:**

Study selection was carried out by one reviewer (GG) doing a three-stage selection process. In the first stage, titles were screened to eliminate irrelevant publications. In the second stage, abstracts were reviewed and filtered according to type of study, type of medication taken by women during pregnancy, number of patients studied. The third stage consisted of a full reading of each text and data were extracted according to the pre-determined data extraction form to confirm eligibility of studies.

**- Data extraction:**

The following information was extracted from the studies and arranged in tables: type of study (randomised controlled study, non-randomised controlled, prospective cohort, retrospective cohort, case-control), number of pregnant women treated with amoxicillin during pregnancy and number of pregnant women treated with amoxicillin-clavulanic acid during pregnancy, reasons why antibiotics were prescribed in pregnant women.

### **- Quality assessment:**

Risk of bias assessment was assessed by one reviewer (GG) with the aim of analysing the methodological quality of the included articles.

The Cochrane guideline 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>) was used to assess the quality of randomised controlled trials. Publications were classified as 'low risk of bias' when they met all criteria, 'high risk of bias' when they did not meet one or more criteria, indicating possible bias affecting the reliability of the results, and 'uncertain bias' when there was a lack of information or uncertainty about the potential for bias. For quality assessment of observational studies, the NewCaste-Ottawa scale was used; 'low risk of bias' was considered in case of a star score  $>6$  and 'high risk of bias' in case of a score  $\leq 6$ .

### **- Data synthesis:**

In order to summarise and compare outcome variables between the different studies, the means of the values of the main variables were grouped according to study type (pregnant women who have taken amoxicillin during pregnancy and pregnant women who have taken amoxicillin-clavulanic acid during pregnancy), and analysed by weighted mean.

## **Results:**

### **- Study selection:**

A total of 181 articles were obtained from the initial search process: Medline - Pubmed (n=133), SCOPUS (n=41), and the Web of Science (n=7). In addition, 1 additional study was obtained through manual search (reference list and primary sources). Of these publications, 17 were identified as potentially eligible articles by screening by titles and abstracts. Full-text articles were subsequently obtained and thoroughly assessed. As a result, 6 articles met the inclusion criteria and were included in the present systematic review (Fig. 1).

### **- Analysis of the characteristics of the reviewed studies:**

A total of 6 articles were analysed in this review. The review consisted of 1 experimental study (controlled clinical trial (7)) and 5 observational studies (4 case-

control (13-16) and 1 cohort (17)). A total of 9,495 patients were analysed in this review: 8,038 women who took antibiotics during pregnancy and 1457 children born to women who took antibiotics during pregnancy, with an age range of women between 15 and 45 years and an age range of children between 6 and 13 years. Women who took amoxicillin or amoxicillin with clavulanic acid during pregnancy were studied. Of these, 1,899 women took amoxicillin (7,13-17), while 6,232 women took amoxicillin with clavulanic acid (7,17). The drug taken by the remaining 1,364 individuals was not specified in the studies (14-16). In only two studies (16,17), polymedication use during pregnancy was observed (Table 1).

### **- Assessment of methodological quality**

For non-randomised observational studies. 1 was considered at high risk of bias and 3 at low risk of bias (Fig. 2). The observational cohort study without a control group was considered at high risk of bias (Fig. 3). In the case of the randomised study, 1 study was considered to be at high risk of bias (Fig. 4).

### **- Synthesis of results:**

#### Oral repercussions in children

##### - Cleft palate

Five studies collect data on cleft palate as an oral impact of antibiotic use during pregnancy (7,13-15,17). According to the information obtained in the studies (14,15,17), a total of 27 children with cleft palate were reported. However, in the studies (7,13) no patient had cleft palate as oral repercussion. The mean number of patients with cleft palate was calculated by dividing the total number of patients: 0.28%. Also, the weighted mean of patients with cleft palate was calculated by dividing the total number of patients who participated in the studies where cleft palate was observed. The mean number of children with cleft palate was 0.39% (Table 2).

##### - Incisor molar hypomineralisation (IMH)

Four studies collect data on molar incisor hypomineralisation as an oral impact of antibiotic use during pregnancy (7,13,16,17). According to the information obtained in the study (16), a total of 33 children with HIM were recorded. However, in the studies (7,13,17) no patient had HIM as oral repercussion. The mean number of patients with IMH was calculated by dividing the total number of patients: 0.34%. In addition, the

weighted mean of patients with IMH was calculated by dividing the total number of patients participating in the studies where this oral impact was observed. The mean number of children with IMH was 0.42% (Table 3).

#### **-Cleft lip**

Five studies collect data on cleft lip as an oral impact of antibiotic use during pregnancy (7,13,16,17). According to the information obtained in the studies (14,15), a total of 40 children with cleft lip were recorded. However, in the studies (7,13,17) no patient had a cleft lip as oral repercussion. The mean number of patients with cleft lip was calculated by dividing the total number of patients: 0.42%. The weighted mean of patients with cleft lip was also calculated by dividing the total number of patients who participated in the studies where this oral impact was observed. The mean number of children with cleft lip was 0.42% (Table 4).

#### **Influence of poly-medicines**

Only two studies (16,17) provide data on the influence of poly-drugs during pregnancy and the risk of oral repercussions in children. In the first study (16), the name of the antibiotics taken by the women during pregnancy is not reported, only that they took other antibiotics in addition to amoxicillin, and cases of hypomineralisation of the molar incisor were observed in the children. In the second study (17), pregnant women have taken amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid together, and cases of children with cleft palate have been reported. In the other studies, no data on poly-drug exposure during pregnancy are reported.

#### **Discussion:**

The present literature review provides evidence-based information on oral repercussions in children due to the use of amoxicillin and/or amoxicillin-clavulanic acid during pregnancy. The objective was to assess the results regarding the type and frequency of oral repercussions in children, as well as to examine the influence of poly-drugs on the occurrence of these oral repercussions.

#### **Oral repercussions in children**

The discussion of these results allows us to further investigate the relationship between prenatal antibiotic exposure and the occurrence of oral malformations. The

articles studied provide data on the occurrence of cleft palate, molar incisor hypomineralisation (IMH) and cleft lip in children, without reporting cases of short frenulum of the tongue. According to the results of five studies (7,13-15,17), the mean incidence of cleft palate in children whose mothers have consumed antibiotics during pregnancy is 0.39%. This is crucial to understand the possible association between the use of specific antibiotics, such as amoxicillin and/or amoxicillin with clavulanic acid, and the occurrence of oral malformations. These results are compatible with those of a large cohort study in the United States by Cooper et al (18), which compares the use of amoxicillin with no use of antibiotics in the first four months of gestation and notes a modest increase in the risk of oral clefts. However, it is important to note that, in two of the five studies cited (7,13), no cases of cleft palate are reported, like the study by Mølgaard-Nielsen and Hviid (19), which states that maternal exposure to antibiotics during pregnancy is not associated with an increased risk of reporting cleft palate. Furthermore, in the study by Daniel et al (17), unlike the other four studies (7,13-15), a large number of the pregnant women who participated in the study took amoxicillin together with amoxicillin-clavulanic acid. The results on the incidence of HIM reveal a discrepancy between the different studies examined because of antibiotic use during pregnancy. According to the data collected in the studies by Jepsen et al, Berkovitch et al, Whatling et al and Daniel et al (7,13,16,17), the weighted mean number of children affected by HIM is 0.42%. It is notable that three of the four studies reviewed (7,13,17), recorded no cases of HIM. Although the mean incidence of HIM is low, the presence of cases reported in the Whatling et al. study (16) suggests a possible association between antibiotic use during pregnancy and the development of this dental condition in children. On the other hand, Mihalas et al (20) argue that there are not enough experimental studies to claim that amoxicillin-clavulanic acid plays a role in enamel defects. Regarding cleft lip, studies (7,13-15,17) report a weighted mean of 0.42% of affected children. Three of the five studies reviewed (7,13,17), did not record any cases of cleft lip because of taking antibiotics during pregnancy in the same way as the study by Mølgaard-Nielsen and Hviid (19). In line with the articles by Jepsen et al. (13) and Berkovitch et al. (7), the article by Loebstein et al. (21) also claims that there is no increased risk of congenital anomalies in children due to the use of amoxicillin during pregnancy. Similarly, the article by Niebyl (22) states that no teratogenic, embryotoxic or fetotoxic effects have been reported as a consequence of the use of amoxicillin-clavulanic acid.

### Influence of poly-drugs:

Polymedication during pregnancy, i.e. taking multiple drugs simultaneously is observed only in the studies by Whatling et al. and Daniel et al. (16,17), and because of this, data on the influence of poly-drugs during pregnancy and the risk of oral repercussions in children are scarce. In the other studies reviewed, no data on poly-drug exposure during pregnancy are found. Although some studies have not established a significant association between antibiotic consumption during pregnancy and the development of oral malformations in children, evidence of a possible relationship cannot be completely ruled out. This study has several limitations that may affect the validity and interpretation of the results. These include the consistency and variability of the results, the retrospectivity of the studies, and possible selection bias. In summary, although the study offers some points while there are interesting questions about the possible association between antibiotic use during pregnancy and the risk of oral malformations in children, the above limitations call for caution when interpreting the results and underline the need for further in-depth and methodologically rigorous research. Despite these limitations, children of women who have taken amoxicillin alone or in combination with clavulanic acid during pregnancy have been shown to develop oral malformations. However, current evidence is limited regarding the influence of poly-drugs during pregnancy and the development of oral malformations in children.

### References:

1. de Tejada BM. Antibiotic use and misuse during pregnancy and delivery: Benefits and risks. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11:7993–8009.
2. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology*. 2012 Sep;23(5):699–705.
3. Nahum GG, Uhl K, Dianne C, Kennedy L. Antibiotic Use in Pregnancy and Lactation What Is and Is Not Known About Teratogenic and Toxic Risks. *Obstet Gynecol*. 2006;107.

4. Daniel S, Doron M, Fishman B, Koren G, Lunenfeld E, Levy A. The safety of amoxicillin and clavulanic acid use during the first trimester of pregnancy. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Dec 1;85(12):2856–63.
5. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet*. 2001 Mar 31;357:979-88.
6. Ciarrocchi I, Masci C, Spadaro A, Caramia G, Monaco A. Dental enamel, fluorosis and amoxicillin. *Ped Med Chir*. 2012;34:148-154.
7. Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, Cohen M, Bulkowstein M, Shechtman S, et al. First-trimester exposure to amoxycillin/clavulanic acid: A prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(3):298–302.
8. Bedford Russell AR, Murch SH. Could peripartum antibiotics have delayed health consequences for the infant? *BJOG: An Int J Obstet Gynaecol*. 2006;113:758–65.
9. Laisi S, Ess A, Sahlberg C, Arvio P, Lukinmaa PL, Alaluusua S. Amoxicillin may cause molar incisor hypomineralization. *J Dent Res*. 2009;88(2):132–6.
10. Rao GA, Mann JR, Shoabi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med*. 2014;12(2):121–7.
11. *Obstet Gynecol* AJ. Czeizel et al 141. Vol. 185.
12. Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schønheyder HC, Sørensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(6):718-722.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement [Internet].
14. Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schønheyder HC, Sørensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2003;55(2):216–221.
15. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology*. 2012;23(5):699–705.
16. Bánhidly F, Dakhlaoui A, Puhó EH, Czeizel AE. Peptic ulcer disease with related drug treatment in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2011;51(1):26–33.

17. Whatling R, Fearne JM. Molar incisor hypomineralization: A study of aetiological factors in a group of UK children. *Int J Paediatr Dent*. 2008;18(3):155–62.
18. Daniel S, Doron M, Fishman B, Koren G, Lunenfeld E, Levy A. The safety of amoxicillin and clavulanic acid use during the first trimester of pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019;85(12):2856–2863.
19. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer SM, Gideon PS, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009 Jan;23(1):18–28.
20. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts: A nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Mar;21(3):246–53.
21. Mihalaş E, Matricala L, Chelmuş A, Gheţu N, Petcu A, Paşca S. The Role of Chronic Exposure to Amoxicillin/Clavulanic Acid on the Developmental Enamel Defects in Mice. *Toxicol Pathol*. 2016 Jan 1;44(1):61–70.
22. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnerfeld AE, et al. Pregnancy Outcome Following Gestational Exposure to Fluoroquinolones: a Multicenter Prospective Controlled Study [Internet]. Vol. 42. 1998.
23. Niebyl JR. Antibiotics and Other Anti-infective Agents in Pregnancy and Lactation. *Am J Perinatol*

**Funding:** None declared.

**Conflict of interest:** None declared.

**Table 1:** Characteristics of the included studies

Article	No. of women treated with antibiotics	Age range of women	No. of children of women treated with antibiotics	Age range of children	Medicines		Oral repercussions in children who have taken only amoxicillin				Articles
					Amoxicillin	Amoxicillin clavulanic acid	Cleft palate	Molar incisor hypomineralization (MIH)	Cleft lip	Short tongue brake	
Daniel y cols	6919	15-45 years	-	-	1045	6041	Yes (2)	No	No	No	Yes (amoxicillin + ACA) (12)
Jepsen y cols	401	16-42 years	-	-	401	-	No	No	No	No	No
Joshua Lin y cols	-	<20 y >40 years	1348	-	39	-	Yes (11)	-	Yes (28)	-	No
Bánhid y cols	336	<19 y > 30 years	-	-	171	-	Yes (4)	-	Yes (12)	-	No
Whatling y cols	-	-	109	6-13 years	52	-	-	Si (33)	-	-	Yes (mixed antibiotic use) (6)
Berkovitch y cols	382	19-45 years	-	-	191	191	No	No	No	No	No
<b>TOTAL</b>	8.038	15-45	1.457	6-13	1.899	6.232	17	33	40		

**Table 2.** Descriptive results of the use of amoxicillin and/or amoxicillin-clavulanic acid during pregnancy; cleft palate.

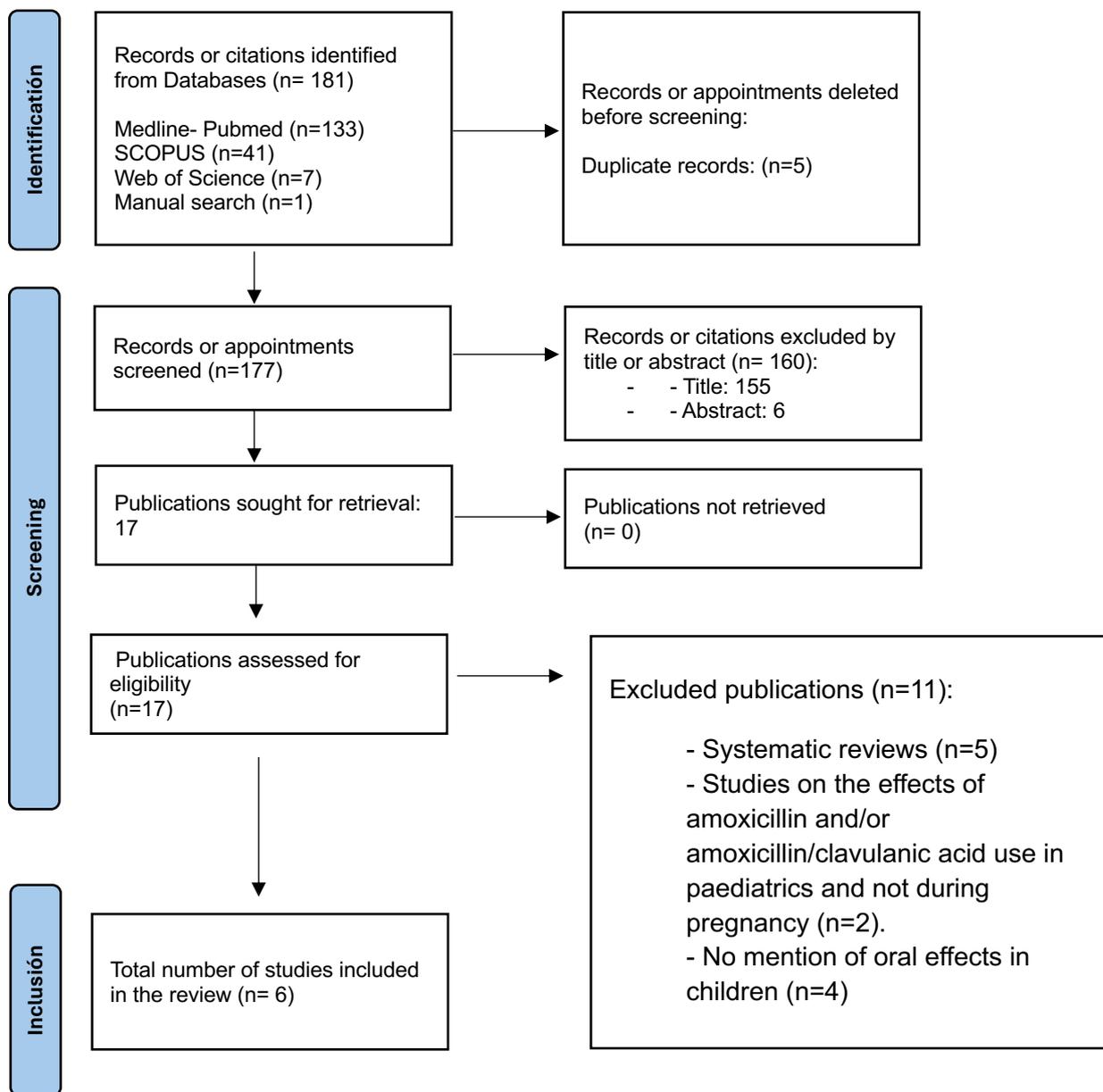
<b>Authors</b>	<b>N° patients with cleft palate</b>	<b>N° total of patients</b>
Daniel y cols (1)	12	6919
Jepsen y cols (2)	0	401
Joshua Lin y cols (3)	11	1348
Bánhidý y cols (4)	4	336
Berkovitch y cols (5)	0	382
<b>TOTAL</b>	<b>27</b>	<b>9.386</b>
<b>TOTAL WEIGHTED AVERAGE</b>	<b>0.39%</b>	

**Table 3.** Descriptive results of the use of amoxicillin and/or amoxicillin-clavulanic acid during pregnancy; incisor molar hypomineralisation (MIH).

<b>Authors</b>	<b>N° patients with MIH</b>	<b>N° total of pacientes</b>
Daniel y cols (1)	0	6919
Jepsen y cols (2)	0	401
Whatling y cols (6)	33	109
Berkovitch y cols (5)	0	382
<b>TOTAL</b>	<b>33</b>	<b>7.811</b>
<b>TOTAL WEIGHTED AVERAGE</b>	<b>0.42%</b>	

**Table 4.** Descriptive results of the use of amoxicillin and/or amoxicillin with clavulanic acid during pregnancy; cleft lip.

<b>Authors</b>	<b>N° patients with cleft lip</b>	<b>N° total of pacientes</b>
Daniel y cols (1)	0	6919
Jepsen y cols (2)	0	401
Joshua Lin y cols (3)	28	1348
Bánhid y cols (4)	12	336
Berkovitch y cols (5)	0	382
<b>TOTAL</b>	<b>40</b>	<b>9.386</b>
<b>TOTAL WEIGHTED AVERAGE</b>	<b>0.42%</b>	



**Fig. 1:** PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review

**Fig. 2:** Measurement of risk of bias of non-randomised observational studies with the Newcastle-Ottawa scale - observational studies with non-randomised control group.

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Jepsen y cols (2)	★	★	★	★	★	-	★	★	★	8
Joshua Lin y cols (3)	★	-	★	★	★	-	★	★	★	7
Bánhidy y cols (4)	-	★	-	★	-	-	★	★	★	5
Whatling y cols (6)	★	★	★	★	★	-	★	★	★	8

**Fig. 3:** Measurement of the risk of bias of non-randomised observational studies with the Newcastle-Ottawa scale - observational cohort studies with no control group.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable interés al inicio	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Daniel y cols (1)	★	★	★	-	★	-	-	★	★	6

**Fig. 4:** Measurement of the risk of bias of randomised studies according to the Cochrane guidelines.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Berkovitch y cols. 2004 (5)	⊖	?	?	+	+	⊖

# **REPERCUSIONES ORALES EN NIÑOS DEBIDO AL USO DE AMOXICILINA EN COMPARACIÓN CON AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO DURANTE EL EMBARAZO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**Titulo corto: Repercusiones orales en niños debido al uso de amoxicilina en comparación con amoxicilina/ácido clavulánico durante el embarazo.**

**Autores: Giorgia Gaglione<sup>1</sup>, Maria Jesús Escrivá Morant<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup> 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.*

*<sup>2</sup> Professor Faculty of Dentistry, European University of Valencia, Valencia, Spain.*

## **Correspondencia**

Maria Jesús Escrivá Morant

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

[Maríajesus.escrivá@universidadeuropea.es](mailto:Maríajesus.escrivá@universidadeuropea.es)

## **Resumen**

**Introducción:** Durante el embarazo y la lactancia, la prescripción de antibióticos es común y debe evaluarse cuidadosamente debido a los posibles efectos teratogénicos en el feto o efectos en el bebé. La amoxicilina y la amoxicilina ácido clavulánico, son frecuentemente recetados y pueden cruzar la barrera placentaria causando efectos fetotóxicos. El objetivo fue identificar y comparar las distintas repercusiones orales observadas en niños cuyas madres fueron tratadas con amoxicilina sola o en combinación con ácido clavulánico durante el embarazo; así como evaluar la influencia de los polimedicamentos en la aparición de repercusiones orales en los niños.

**Material y método:** Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre las repercusiones orales en niños provocadas por el uso de amoxicilina sola o en combinación con amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo hasta diciembre de 2023.

**Resultados:** De 181 artículos potencialmente elegibles, 6 cumplieron con los criterios de inclusión. Los estudios evaluaron los efectos orales en niños debido al uso de amoxicilina y amoxicilina con ácido clavulánico durante el embarazo. Las repercusiones orales más comunes observadas fueron el paladar hendido, la hipomineralización incisivo molar (HIM), así como el labio leporino. En dos estudios se detectaron casos de paladar hendido y HIM en niños cuyas madres tomaron múltiples medicamentos durante el embarazo. Varios estudios no encontraron una relación directa entre el uso de antibióticos y las malformaciones orales en los niños.

**Conclusión:** Los niños de mujeres que tomaron amoxicilina sola o en combinación con ácido clavulánico durante el embarazo han presentado malformaciones orales, siendo las más comunes el labio leporino, la hipomineralización incisivo molar (HIM) y el paladar hendido. Los estudios analizados proporcionan datos limitados sobre como los tratamientos con múltiples medicamentos durante el embarazo afectan al desarrollo de estas malformaciones orales en los niños.

**Palabras claves:** pregnancy, expectant, gestation, pregnant woman, amoxicilin, amoxicillin potassium clavulanate combination, amoxicillin clavulanic acid, augmentin, molar incisor hypomineralization, dental enamel hypoplasia, cleft palate, cleft lip, child, pediatric patient.

## **Introducción**

La mayoría de las mujeres embarazadas están expuestas a algún tipo de medicación durante el embarazo. Los medicamentos recetados durante el embarazo y la lactancia pueden ejercer un efecto teratogénico en el feto (1). Los antibióticos se encuentran entre los tipos de medicamentos recetados con mayor frecuencia durante el embarazo y la lactancia (1–3), siendo la amoxicilina el fármaco más utilizado. Esta se utiliza tanto como medicamento único como en combinación con ácido clavulánico (4), y, la sinergia de estos dos elementos amplía el espectro de actividad antibacteriana (5). El uso excesivo de antibióticos durante el embarazo ha llevado a que la gran mayoría de los fetos estén expuesto a antibióticos antes del parto (1,6,7). El uso de antibióticos no está exento de efectos adversos graves y la decisión de utilizar amoxicilina o amoxicilina/ácido clavulánico durante el embarazo puede afectar la salud bucodental de los niños (8–11), especialmente durante el periodo organogénico, que es el de mayor riesgo teratogénico en el embarazo humano (12). Dada la importancia crítica del embarazo en el desarrollo fetal y las posibles repercusiones a largo plazo de la exposición a medicamentos en la salud infantil, se busca profundizar en la falta de evidencia científica sobre los efectos específicos de la amoxicilina y la amoxicilina/ácido clavulánico en la salud oral de los niños nacidos de mujeres que los utilizaron durante el embarazo. El objetivo de esta revisión fue revisar la siguiente pregunta “¿Cuáles son las repercusiones orales en niños provocadas por el uso de amoxicilina y/o amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo?”. Se evaluaron; las distintas repercusiones orales observadas en niños cuyas madres fueron tratadas con amoxicilina sola o en combinación con ácido clavulánico durante el embarazo, y, si influyen los polimedicamentos en la aparición de repercusiones orales en los niños.

## **Materiales y métodos**

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración PRISMA (Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis) (13).

### **- Pregunta PICO:**

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO:

**P** (población): Mujeres embarazadas

**I** (intervención): uso de amoxicilina

**C** (comparación): uso de amoxicilina/acido clavulánico

**O** (resultados): repercusiones orales sobre el niño y influencia de los poli-medicamentos

### **- Criterios de elegibilidad:**

Los criterios de inclusión fueron:

- Tipo de estudio: Ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios prospectivos o retrospectivos de cohorte o caso-control, y serie de casos. Estudios sobre individuos humanos. Publicaciones en inglés o español. Publicado hasta diciembre 2023. No se indicaron exclusiones en función del año de publicación.
- Tipo de paciente: Estudios que incluyeran mujeres que han tomado amoxicilina durante el embarazo y mujeres que han tomado amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo. Estudios que incluyeran hijos de mujeres que durante el embarazo han tomado amoxicilina y/o amoxicilina acido clavulánico.
- Tipo de intervención: Evaluar los efectos orales de la amoxicilina sobre los hijos de madres tratada con dicho medicamento durante el embarazo.
- Tipo de control: Evaluar los efectos orales de la amoxicilina acido clavulánico sobre los hijos de madres tratadas con dicho medicamento durante el embarazo.
- Tipo de variables de resultados: Estudios que proporcionaran datos relacionados con la exposición a poli-medicamentos durante el embarazo.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones, a propósito de un caso, cartas o comentarios de editor, informe de expertos, estudio in vitro y en animales. Además, se excluyeron estudios que adobaban el tratamiento de niños con amoxicilina y amoxicilina ácido clavulánico en edad pediátrica, así como artículos que no mencionaban los efectos orales en niños.

#### **- Fuentes de información y estrategia de la búsqueda:**

Se llevo a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Sciences) con las siguientes palabras clave: "Pregnancy", "expectant", "gestation", "pregnant women", "amoxicillin", "amoxicillin potassium clavulanate combination", "amoxicillin clavulanic acid", "Augmentin", "molar incisor hypomineralization", "dental enamel hypoplasia", "cleft palate", "cleft lip", "child", "pediatric patient". Las palabras clave fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR, así como con los términos controlados ("MeSH" para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: "Pregnancy"[MeSH Terms] OR "expectant"[Title/Abstract] OR "gestation"[Title/Abstract] OR "pregnant women"[MeSH Terms] OR "gravity"[MeSH Terms] OR "childbirth"[Title/Abstract] OR "pregnancy trimesters"[MeSH Terms] AND "amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxycillin"[Title/Abstract] OR "amoxicilline"[Title/Abstract] OR "amoxil"[Title/Abstract] OR "clamoxyll"[Title/Abstract] OR "trimix"[Title/Abstract] OR "Wymox" AND "amoxicillin potassium clavulanate combination"[MeSH Terms] OR "Co-amoxiclav"[Title/Abstract] OR "amoxicillin clavulanic acid"[Title/Abstract] OR "Amoxi-Clavulanate"[Title/Abstract] OR "potassium clavulanate amoxicillin combination"[Title/Abstract]) OR "amoxycillin clavulanic acid"[Title/Abstract] OR "clavulanate potentiated amoxycillin"[Title/Abstract] OR "Augmentin"[Title/Abstract] OR "Clavulin"[Title/Abstract] AND (("oral alterations"[Title/Abstract] OR "abnormalities, drug induced"[MeSH Terms] OR "oral complications"[Title/Abstract] OR "oral consequences"[Title/Abstract] OR "oral effects"[Title/Abstract] OR "molar hypomineralization"[MeSH Terms] OR "molar incisor hypomineralization"[Title/Abstract] OR "dental enamel hypoplasia"[MeSH Terms] OR "cleft palate"[MeSH Terms] OR "cleft lip"[MeSH Terms] AND "child"[MeSH Terms]) OR "child\*"[Title/Abstract] OR "pediatric patient\*"[Title/Abstract] OR "pediatric patient"[Title/Abstract] OR "oral risk"[Title/Abstract].

Con el objetivo de detectar posibles estudios elegibles que la búsqueda inicial pudiera haber omitido, se llevó a cabo una revisión de las referencias proporcionadas en la bibliografía de cada uno de los estudios. Se excluyeron de la revisión los estudios duplicados.

**- Proceso de selección del estudio:**

La selección de los estudios fue llevada a cabo por un revisor (GG) haciendo un proceso de selección en tres etapas. En la primera etapa se revisaba los títulos a fin de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa se revisaban los resúmenes y se filtraban según tipo de estudio, tipo de medicamento que tomaban las mujeres durante el embarazo, número de pacientes estudiados. La tercera etapa consistió en una lectura completa de cada texto y se extrajeron los datos según el formulario de extracción de datos predeterminados para confirmar la elegibilidad de los estudios.

**- Extracción de datos:**

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso en tablas: tipo de estudio (estudio aleatorizado controlado, controlados no aleatorizados, cohortes prospectivo, cohorte retrospectiva, casos y controles), número de mujeres embarazadas tratadas con amoxicilina durante el embarazo y número de mujeres embarazadas tratadas con amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo, razones por lo cual se recetaron antibióticos en las mujeres embarazadas.

**- Valoración de la calidad:**

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (GG) con el objetivo de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos. Se empleó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); para evaluar la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados. Las publicaciones fueron clasificadas como 'bajo riesgo de sesgo' cuando cumplían todos los criterios, 'alto riesgo de sesgo' cuando no cumplían uno o más criterios, indicando así un posible sesgo que afecta la fiabilidad de los resultados, y 'sesgo incierto' cuando existía falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo. Para la evaluación de la calidad de los estudios observacionales se utilizó la escala NewCaste-Ottawa; se consideró 'bajo

riesgo de sesgo' en caso de una puntuación de estrellas >6 y 'alto riesgo de sesgo' en caso de una puntuación  $\leq 6$ .

#### **- Síntesis de datos:**

Con el objetivo de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el tipo de estudio (mujeres embarazadas que han tomado amoxicilina durante el embarazo y mujeres embarazada que han tomado amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo), y analizados mediante media ponderada.

#### **Resultados:**

##### **- Selección de estudios:**

Se obtuvieron un total de 181 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline – Pubmed (n=133), SCOPUS (n=41), y la Web of Science (n=7). Además, se obtuvo 1 estudio adicional a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 17 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 6 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig.1).

##### **- Análisis de las características de los estudios revisados:**

Se analizaron un total de 6 artículos en esta revisión. La misma consistió en 1 estudio experimental (ensayo clínico controlado (7)) y 5 estudios observacionales (4 de casos y controles ((14–17) y 1 de cohorte (18)). Se analizaron un total de 9.495 pacientes en esta revisión: 8.038 mujeres que tomaron antibióticos durante el embarazo y 1457 niños nacidos de mujeres que tomaron antibióticos durante el embarazo, con un rango de edad de las mujeres entre 15 y 45 años y un rango de edad de los niños de 6 a 13 años. Se estudiaron mujeres que durante el embarazo tomaron amoxicilina o amoxicilina con ácido clavulánico. De estas, 1.899 mujeres tomaron amoxicilina (7,14–18), mientras que 6,232 mujeres tomaron amoxicilina con ácido clavulánico (7,18). El medicamento tomado por los 1.364 individuos restantes no se especificó en

los estudios (15–17). Solo en dos estudios (17,18), se observó el uso de polimedicamentos durante el embarazo (Tabla 1).

#### **- Evaluación de la calidad metodológica**

Para los estudios observacionales no randomizados. 1 fue considerado de alto riesgo de sesgo y 3 de bajo riesgo de sesgo (Fig. 2). El estudio de cohorte observacional sin grupo control fue considerado de alto riesgo de sesgo (Fig. 3). En el caso del estudio aleatorizado, se consideró que 1 estudio presentaba un alto riesgo de sesgo (Fig. 4).

#### **- Síntesis resultados:**

##### Repercusiones orales en niños

###### **- Paladar hendido**

En 5 estudios se recopilan datos sobre el paladar hendido como repercusión oral de la toma de antibióticos durante el embarazo (7,14–16,18). Según la información obtenida en los estudios (15,16,18), se registró un total de 27 niños con paladar hendido. Sin embargo, en los estudios (7,14) ningún paciente obtuvo paladar hendido como repercusión oral. Se calculó la media de los pacientes con paladar hendido dividiendo el número total de pacientes: 0.28%. Asimismo, se calculó la media ponderada de los pacientes con paladar hendido dividiendo el número total de pacientes que participaron en los estudios donde se observó esta repercusión oral. La media de niños con paladar hendido fue 0.39% (Tabla 2).

###### **- Hipomineralización incisivo molar (HIM)**

En 4 estudios se recopilan datos sobre la hipomineralización incisivo molar como repercusión oral de la toma de antibióticos durante el embarazo (7,14,17,18). Según la información obtenida en el estudio (17), se registró un total de 33 niños con HIM. Sin embargo, en los estudios (7,14,18) ningún paciente obtuvo HIM como repercusión oral. Se calculó la media de los pacientes con HIM dividiendo el número total de pacientes: 0,34%. Asimismo, se calculó la media ponderada de los pacientes con HIM dividiendo el número total de pacientes que participaron en los estudios donde se observó esta repercusión oral. La media de niños con HIM fue 0.42% (Tabla 3).

###### **-Labio leporino**

En 5 estudios se recopilan datos sobre el labio leporino como repercusión oral de la toma de antibióticos durante el embarazo (7,14,17,18). Según la información obtenida en los estudios (15,16), se registró un total de 40 niños con labio leporino. Sin embargo, en los estudios(7,14,18) ningún paciente obtuvo labio leporino como repercusión oral. Se calculó la media de los pacientes con labio leporino dividiendo el número total de pacientes: 0,42%. Asimismo, se calculó la media ponderada de los pacientes con labio leporino dividiendo el número total de pacientes que participaron en los estudios donde se observó esta repercusión oral. La media de niños con labio leporino fue 0.42% (Tabla 4).

#### Influencia de los poli-medicamentos

Solo en dos estudios (17,18) se aportan datos de la influencia de los polimedamentos durante el embarazo y el riesgo de repercusiones orales en los niños. En el primer estudio (17), no se reporta el nombre de los antibióticos tomado por las mujeres durante el embarazo, solo se informa que tomaron otros antibióticos además de la amoxicilina, y en los niños se han observado casos de hipomineralización del incisivo molar. En el segundo estudio (18), las mujeres embarazadas han tomado conjuntamente amoxicilina y amoxicilina ácido clavulánico, y se han reportado casos de niños con paladar hendido. En los demás estudios no se reportan datos de exposición a polimedamentos durante el embarazo.

#### **Discusión:**

La presente revisión bibliografía proporciona información basada en evidencia científica acerca de las repercusiones orales en niños debido al uso de amoxicilina y/o amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo. El objetivo fue evaluar los resultados respecto al tipo y frecuencia de repercusión oral en niños, así como examinar la influencia de los poli-medicamentos en la aparición de estas repercusiones orales.

#### Repercusiones orales en niños

La discusión de estos resultados nos permite profundizar en la relación entre la exposición prenatal a antibióticos y la aparición de malformaciones orales. Los artículos estudiados aportan datos sobre la aparición del paladar hendido, la hipomineralización incisivo molar (HIM) y el labio leporino en niños, sin reportar casos

de frenillo corto de la lengua. Según los resultados recogidos en cinco estudios (7,14–16,18), la incidencia media del paladar hendido en niños cuyas madres han consumido antibióticos durante el embarazo es del 0.39%. Este dato es crucial para entender la posible asociación entre el uso de antibióticos específicos, como la amoxicilina y/o amoxicilina con ácido clavulánico, y la aparición de malformaciones orales. Estos resultados son compatibles con los de un gran estudio de cohorte en los Estados Unidos de Cooper y cols (19), el cual compara el uso de amoxicilina con la no utilización de antibióticos en los primeros cuatro meses de gestación, y observa un modesto aumento del riesgo de hendiduras orales. Sin embargo, es importante destacar que, en dos de los cinco estudios citados (7,14), no se reportan casos de paladar hendido, de forma similar al estudio de Mølgaard-Nielsen y Hviid (20), que afirma que la exposición materna a los antibióticos durante el embarazo no está asociada a un mayor riesgo de reportar paladar hendido. Además, en el estudio de Daniel y cols (18), a diferencia de los otros cuatro estudios (7,14–16), un gran número de las mujeres embarazadas que ha participado al estudio ha tomado amoxicilina juntamente con amoxicilina ácido clavulánico. Los resultados sobre la incidencia del HIM revelan una discrepancia entre los diferentes estudios examinados como consecuencia del consumo de antibióticos durante el embarazo. Según los datos recopilados en los estudios de Jepsen y cols, Berkovitch y cols, Whatling y cols y Daniel y cols (7,14,17,18), la media ponderada de niños afectados por HIM es del 0.42%. Es notable que tres de los cuatro estudios revisados (7,14,18), no registraron casos de HIM. Aunque la incidencia media de HIM es baja, la presencia de casos registrados en el estudio de Whatling y cols. (17), sugiere una posible asociación entre el consumo de antibióticos durante el embarazo y el desarrollo de esta afección dental en los niños. Por otro lado, Mihalas y cols (21) sostienen que no hay suficientes estudios experimentales que permitan afirmar que la amoxicilina ácido clavulánico tiene un papel en los defectos de esmalte. En cuanto al labio leporino los estudios (7,14–16,18), reportan una media ponderada del 0.42% de niños afectados. Tres de los cinco estudios revisados (7,14,18), no registraron ningún caso del labio leporino como consecuencias de la toma de antibióticos durante el embarazo de igual manera al estudio de Mølgaard-Nielsen y Hviid (20). En línea con los artículos de Jepsen y cols. (14) y Berkovitch y cols. (7), el artículo de Loebstein y cols. (22) también sostiene que no hay mayor riesgo de anomalías congénitas en niños debido al uso de amoxicilina durante el embarazo. Igualmente, el artículo de Niebyl (23) afirma que no

se han reportado efectos teratogénicos, embrionarios o fetotóxicos como consecuencia del uso de amoxicilina ácido clavulánico.

#### Influencia de los poli-medicamentos:

La polimedición durante el embarazo, es decir, el consumo de múltiples fármacos simultáneamente se observa solo en los estudios de Whatling y cols y Daniel y cols (17,18), y debido a esto, los datos sobre la influencia de los polimedamentos durante el embarazo y el riesgo de repercusiones orales en los niños son escasos. En los demás estudios revisados, no se encuentran datos sobre la exposición a polimedamentos durante el embarazo. Aunque algunos estudios no han establecido una asociación significativa entre el consumo de antibióticos durante el embarazo y el desarrollo de malformaciones orales en niños, la evidencia de una posible relación no puede ser descartada por completo. Este estudio presenta varias limitaciones que pueden afectar la validez e interpretación de los resultados. Entre ellas, destacan la consistencia y variabilidad de los resultados, la retrospectividad de los estudios, el posible sesgo de selección. En resumen, aunque el estudio ofrece algunos puntos interesantes sobre la posible asociación entre el uso de antibióticos durante el embarazo y el riesgo de malformaciones orales en niños, las limitaciones mencionadas requieren precaución al interpretar los resultados y subrayan la necesidad de más investigaciones profundas y metodológicamente rigurosa. A pesar de estas limitaciones, los niños de mujeres que han tomado amoxicilina sola o en combinación con ácido clavulánico durante el embarazo se ha visto que han desarrollado malformaciones orales. Sin embargo, la evidencia actual es limitada respecto a la influencia de los polimedamentos durante el embarazo y el desarrollo de malformaciones orales en niños.

#### **Bibliografía:**

1. de Tejada BM. Antibiotic use and misuse during pregnancy and delivery: Benefits and risks. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11:7993–8009.
2. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology*. 2012 Sep;23(5):699–705.

3. Nahum GG, Uhl K, Dianne C, Kennedy L. Antibiotic Use in Pregnancy and Lactation What Is and Is Not Known About Teratogenic and Toxic Risks. *Obstet Gynecol.* 2006;107.
4. Daniel S, Doron M, Fishman B, Koren G, Lunenfeld E, Levy A. The safety of amoxicillin and clavulanic acid use during the first trimester of pregnancy. *Br J Clin Pharmacol.* 2019 Dec 1;85(12):2856–63.
5. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet.* 2001 Mar 31;357:979-88.
6. Ciarrocchi I, Masci C, Spadaro A, Caramia G, Monaco A. Dental enamel, fluorosis and amoxicillin. *Ped Med Chir.* 2012;34:148-154.
7. Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, Cohen M, Bulkowstein M, Shechtman S, et al. First-trimester exposure to amoxycillin/clavulanic acid: A prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(3):298–302.
8. Bedford Russell AR, Murch SH. Could peripartum antibiotics have delayed health consequences for the infant? *BJOG: An Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113:758–65.
9. Laisi S, Ess A, Sahlberg C, Arvio P, Lukinmaa PL, Alaluusua S. Amoxicillin may cause molar incisor hypomineralization. *J Dent Res.* 2009;88(2):132–6.
10. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med.* 2014;12(2):121–7.
11. *Obstet Gynecol* AJ. Czeizel et al 141. Vol. 185.
12. Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schønheyder HC, Sørensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55(6):718-722.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement [Internet].
14. Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schønheyder HC, Sørensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2003;55(2):216–221.
15. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology.* 2012;23(5):699–705.

16. Bánhidly F, Dakhlaoui A, Puhó EH, Czeizel AE. Peptic ulcer disease with related drug treatment in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2011;51(1):26–33.
17. Whatling R, Fearne JM. Molar incisor hypomineralization: A study of aetiological factors in a group of UK children. *Int J Paediatr Dent*. 2008;18(3):155–62.
18. Daniel S, Doron M, Fishman B, Koren G, Lunenfeld E, Levy A. The safety of amoxicillin and clavulanic acid use during the first trimester of pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019;85(12):2856–2863.
19. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer SM, Gideon PS, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009 Jan;23(1):18–28.
20. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts: A nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Mar;21(3):246–53.
21. Mihalaş E, Matricala L, Chelmuş A, Gheţu N, Petcu A, Paşca S. The Role of Chronic Exposure to Amoxicillin/Clavulanic Acid on the Developmental Enamel Defects in Mice. *Toxicol Pathol*. 2016 Jan 1;44(1):61–70.
22. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, et al. Pregnancy Outcome Following Gestational Exposure to Fluoroquinolones: a Multicenter Prospective Controlled Study [Internet]. Vol. 42. 1998.
23. Niebyl JR. Antibiotics and Other Anti-infective Agents in Pregnancy and Lactation. *Am J Perinatol*

**Financiamiento:** ningún declarado

**Conflicto de interés:** ningún declarado

**Tabla 1:** Características de los estudios revisados

Articulo	N° de mujeres tratadas con antibiótico	Rango de edad de las mujeres	N° de hijos de mujeres tratadas con antibiótico	Rango de edad de los hijos	Medicamentos		Repercusiones orales en niños que han tomado solo amoxicilina				Articulo
					Amoxicilina	Amoxicilina acido clavulánico			Labio leporino	Frenillo corto de la lengua	
Daniel y cols	6919	15- 45 años	-	-	1045	6041	Daniel y cols	6919	No	No	Si (amoxicilina + ACA) (12)
Jepsen y cols	401	16-42 años	-	-	401	-	Jepsen y cols	401	No	No	No
Joshua Lin y cols	-	<20 y >40 años	1348	-	39	-	Joshua Lin y cols	-	Si (28)	-	No
Bánhidy y cols	336	<19 y > 30 años	-	-	171	-	Bánhidy y cols	336	Si (12)	-	No
Whatling y cols	-	-	109	6-13 años	52	-	Whatling y cols	-	-	-	Si (mixed antibiotic use) (6)
Berkovitch y cols	382	19-45 años	-	-	191	191	Berkovitch y cols	382	No	No	No
<b>TOTAL</b>	<b>8.038</b>	<b>15-45</b>	<b>1.457</b>	<b>6-13</b>	<b>1.899</b>	<b>6.232</b>	<b>TOTAL</b>	<b>8.038</b>	<b>40</b>		

**Tabla 2.** Resultados descriptivos del uso de amoxicilina y/o amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo; paladar hendido.

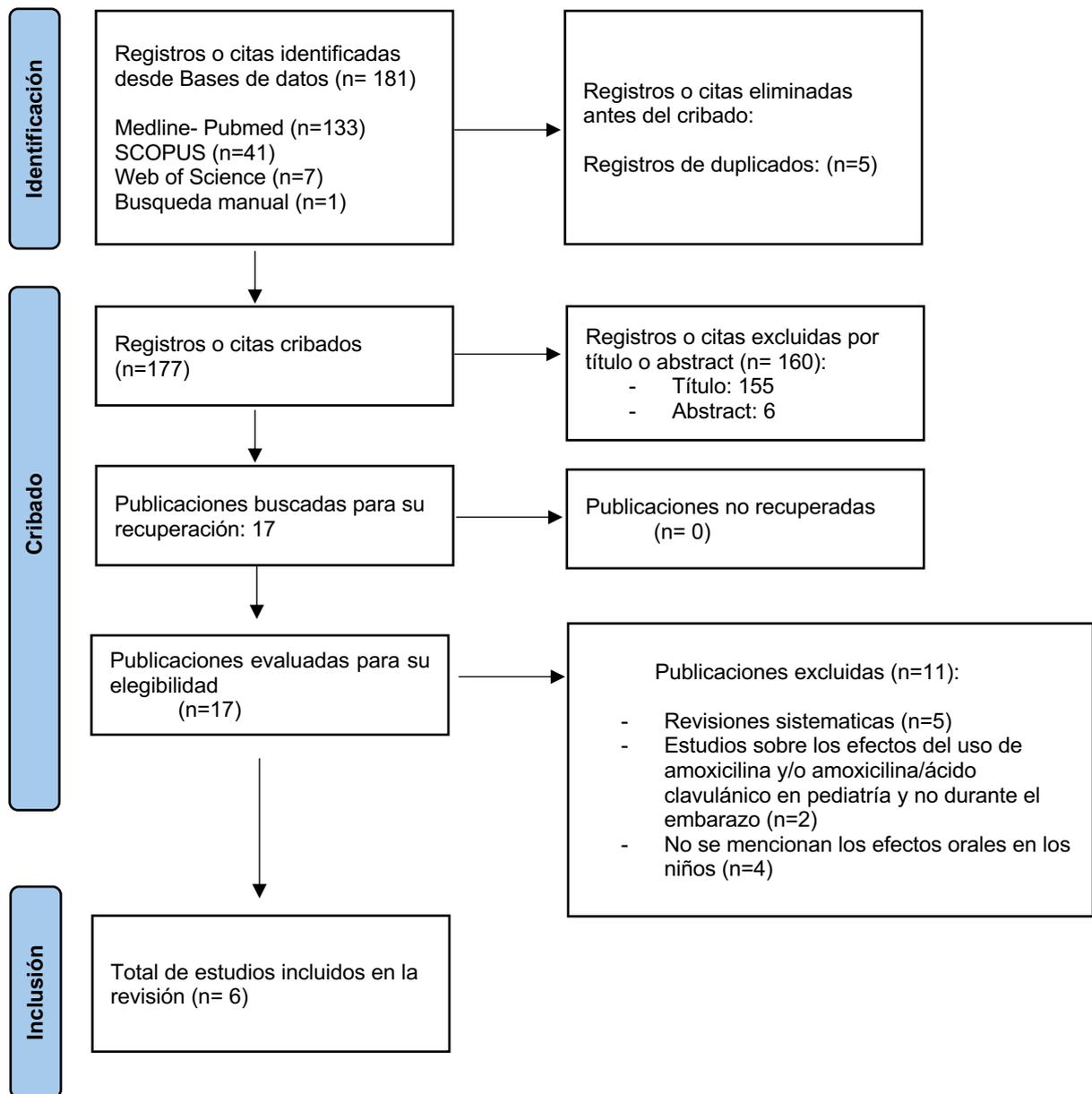
<b>Autores</b>	<b>N° pacientes con paladar hendido</b>	<b>N° total de pacientes</b>
Daniel y cols (18)	12	6919
Jepsen y cols (24)	0	401
Joshua Lin y cols (25)	11	1348
Bánhidý y cols (26)	4	336
Berkovitch y cols (27)	0	382
<b>TOTAL</b>	<b>27</b>	<b>9.386</b>
<b>TOTAL MEDIA PONDERADA</b>	<b>0.39%</b>	

**Tabla 3.** Resultados descriptivos del uso de amoxicilina y/o amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo; hipomineralización incisivo molar (HIM).

<b>Autores</b>	<b>N° pacientes con hipomineralización incisivo molar (HIM)</b>	<b>N° total de pacientes</b>
Daniel y cols (18)	0	6919
Jepsen y cols (24)	0	401
Whatling y cols (17)	33	109
Berkovitch y cols (27)	0	382
<b>TOTAL</b>	<b>33</b>	<b>7.811</b>
<b>TOTAL MEDIA PONDERADA</b>	<b>0.42%</b>	

**Tabla 4.** Resultados descriptivos del uso de amoxicilina y/o amoxicilina ácido clavulánico durante el embarazo; labio leporino.

<b>Autores</b>	<b>N° pacientes con labio leporino</b>	<b>N° total de pacientes</b>
Daniel y cols (18)	0	6919
Jepsen y cols (24)	0	401
Joshua Lin y cols (25)	28	1348
Bánhid y cols (26)	12	336
Berkovitch y cols (27)	0	382
<b>TOTAL</b>	<b>40</b>	<b>9.386</b>
<b>TOTAL MEDIA PONDERADA</b>	<b>0.42%</b>	



**Fig. 1:** PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Jepsen y cols (24)	★	★	★	★	★	-	★	★	★	8
Joshua Lin y cols (25)	★	-	★	★	★	-	★	★	★	7
Bánhid y cols (26)	-	★	-	★	-	-	★	★	★	5
Whatling y cols (17)	★	★	★	★	★	-	★	★	★	8

**Fig. 2:** Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales con grupo control no randomizado.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable interés al inicio	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Daniel y cols (18)	★	★	★	-	★	-	-	★	★	6

**Fig. 3:** Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales cohortes no grupo control.

Berkovitch y cols. 2004 (27)						
	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos

**Fig. 4:** Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.