

Utilización de fármacos durante el embarazo

M. de Diego Cuesta*, A. Pérez Callejón** y J. Zunzunegui Marcaida**

*Pediatra. Centro Salud Llodio. Álava.

**Médicos de Familia. Centro Salud Begoña. Vizcaya.



SUMARIO



CONTINUAR

Utilización de fármacos durante el embarazo

M. de Diego Cuesta*, A. Pérez Callejón** y J. Zunzunegui Marcaida**

*Pediatra. Centro Salud Llodio. Álava.

**Médicos de Familia. Centro Salud Begoña. Vizcaya.

embarazo; embarazo, atención; prescripción; teratogénesis

La prescripción de fármacos durante el embarazo se ve dificultada por el escaso número de estudios realizados sobre el efecto de los mismos en el feto. Aparte de los aspectos relacionados con el fármaco, debe valorarse el período del embarazo en que son administrados.

A la vista de los conocimientos actuales se revisan los fármacos de uso más corriente. Antes de recomendar el uso de cualquier medicamento debe valorarse el caso individualmente y tener en cuenta la relación riesgo-beneficio.

Teratogénesis es un término que incluye malformaciones, deformaciones, retraso del crecimiento, aborto y retraso o alteración del desarrollo como resultado de la acción de un agente particular¹.

Actualmente se considera que el 2-3% de los recién nacidos presentan algún tipo de anomalía congénita. Su etiología es múltiple y de éstas las atribuibles a una causa farmacológica reconocida suponen el 3%². Sin embargo, un 60-70% es de causa desconocida y existe la sospecha de que algunos de estos casos pueden ser de origen farmacológico. Así mismo, hay que tener en cuenta que algunas anomalías no se incluyen entre las identificadas, ya sea porque su grado de manifestación es mínimo, porque su consecuencia es un aborto precoz no estudiado o porque se manifiestan tiempo después del nacimiento³.

Existe una serie de factores a tener en cuenta en el momento de decidir el uso de un fármaco en la mujer gestante⁴:

Factores relacionados con el medicamento y su farmacocinética. a) Los fármacos liposolubles tienen una difusión transmembrana. b) Los de peso molecular bajo tienen mejor índice de absorción. c) Los no ionizados se absorben y difunden mejor a través de las membranas.

Factores relacionados con el momento de la gestación. Durante el período desde la fertilización hasta la implantación (0-20 días) se sigue la “ley del todo (pérdida por desprendimiento precoz) o el nada” (implantación conseguida) ante una agresión.

Desde la implantación hasta finalizar la organogénesis (20 días-octava semana) tiene lugar la formación de distintos órganos de manera secuenciada-asincrónica y, por tanto, se puede producir teratogénesis de distintos órganos según el momento de actuación de la noxa.

Tras finalizar la organogénesis, y hasta el momento del nacimiento (período fetal), tiene lugar el crecimiento y desarrollo de los distintos tejidos, dando lugar la presencia de una noxa teratogénica a un hipoprecimiento o a una alteración en el desarrollo fetal.

En los momentos próximos al nacimiento pueden ocasionarse alteraciones del mecanismo de parto y del neonato.

Factores relacionados con los cambios fisiológicos de la gestante. La embarazada sufre durante la gestación una serie de cambios fisiológicos cuyo objetivo es favorecer la nutrición y difusión de nutrientes al feto, cambios que, a su vez, modifican la absorción, concentración, metabolización y excreción de los medicamentos administrados. Podemos observar:

1. Incremento del volumen sanguíneo en un 50% con una falsa anemia dilucional, disminuyendo, en consecuencia, la concentración de fármacos en sangre.

2. Proteinuria aumentada a expensas, sobre todo, de albuminuria, creando un estado de hipoproteinemia y, consecuentemente, un aumento de la fracción de fármaco libre activo.

3. Incremento ventilatorio por aumento de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente, incrementándose la absorción de los fármacos inhalados y apareciendo alcalosis respiratoria, que favorece la no ionización de fármacos alcalinos y, por lo tanto, su paso transmembrana placentaria.

4. Incremento del flujo renal y de la diuresis, que aumenta la eliminación de fármacos que utilizan la vía renal para su eliminación, como los antibióticos.

5. Orina alcalina por excreción de bicarbonato, tratando de compensar la alcalosis respiratoria, favoreciéndose la reabsorción de álcalis.

6. Disminución de la motilidad digestiva y del vaciado gástrico, aumentando el tiempo de contacto entre fármaco y mucosa digestiva y, consecuentemente, su absorción.

7. Hipoclorhidria gástrica, que favorece la absorción de principios alcalinos no ionizados.

Factores fetoplacentarios. El tamaño y el grosor de la placenta modifican el nivel de absorción de tal manera que, a mayor extensión y menor grosor, habrá mayor absorción.

El pH del cordón fetal es ligeramente más ácido que el materno (-0,1), como consecuencia de lo cual los álcalis se ionizan y disminuye su difusión transplacentaria hacia la circulación materna, quedando retenidos a nivel de circulación fetal, con más tiempo de contacto con los tejidos fetales y, por lo tanto, más riesgo de nocividad fetal.

La posible relación causal entre el uso de distintos fármacos y efectos teratogénicos es difícil de establecer en humanos puesto que sólo se dispone, en numerosas ocasiones, de resultados obtenidos en experimentación animal, difícilmente extrapolables a humanos ya que existen diferencias entre especies, entre individuos de una misma especie (diversidad génica) e incluso en un mismo individuo fuera y durante el embarazo. Así mismo, hay que tener en cuenta que los animales reaccionan de distinta manera que el hombre a factores ambientales coadyuvantes de efectos teratogénicos. Los efectos en fetos humanos son resultados obtenidos a posteriori, cuando la anomalía ya está presente. Para la confirmación de la teratogenicidad o inocuidad del uso de un fármaco en humanos son imprescindibles estudios epidemiológicos que permitan un seguimiento de las patologías y los tratamientos aplicados, para detectar lo antes posible una relación causal. Estos estudios, que pueden ser de ámbito regional³, nacional⁵⁻⁹ o internacional¹⁰, deben estar correctamente diseñados, para evitar sesgos y tener en cuenta las múltiples variables que inciden durante el largo período de la gestación.

En la **tabla 1** se muestran una serie de consejos generales sobre el uso de fármacos en las mujeres gestantes.

La Food and Drug Administration (FDA) clasifica los fármacos en cinco categorías según su potencial teratogenicidad y la relación riesgo-beneficio de su uso durante el embarazo (**tabla 2**)¹¹.

TABLA 1. Consejos sobre el uso de fármacos en las gestantes

<p>Toda mujer en edad fértil es una gestante potencial. El uso de fármacos teratogénicos debe acompañarse de medidas anticonceptivas</p> <p>Evitar en lo posible el uso de fármacos durante la gestación, especialmente en el primer trimestre</p> <p>Valorar la relación entre el beneficio y los riesgos esperados y prescribir la dosis mínima eficaz. Hay patologías que per se son altamente nocivas para la madre y el feto y han de ser tratadas asumiendo los riesgos, eligiendo el tratamiento más adecuado tras establecer un balance beneficio-riesgo</p> <p>Usar fármacos con los mínimos principios activos posibles</p> <p>Usar aquellos de los que exista una amplia experiencia de su uso en gestantes. Evitar usar los de reciente comercialización</p> <p>Recordar que la medicación tópica también se absorbe, sobre todo si es liposoluble, se aplica sobre grandes extensiones, sobre una piel alterada de base y si se acompaña de oclusión. Debe tenerse en cuenta que, aparte del principio activo, en la composición de los productos dermatológicos existe una base que puede alterar las características del principio o portar impurezas</p> <p>Los colirios oculares sufren una absorción sistémica vía conducto lacrimal-mucosa nasal. Para evitar, en parte, esta absorción se puede presionar el orificio de la carúncula lacrimal mientras se instila el colirio</p> <p>Ante una fuente de información sobre experimentación de los efectos de un fármaco en el embarazo valorar siempre quién la proporciona y cómo ha sido obtenida</p> <p>Debemos colaborar con los estudios epidemiológicos sobre toxicidad y teratogenicidad farmacológica para los que seamos requeridos, pues la colaboración multidisciplinaria es la base para la identificación precoz de una asociación causal teratogénica</p> <p>La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo ha establecido el Servicio Español de Información telefónica sobre teratogénicos: 91- 394 15 94</p>
--

TABLA 2. Clasificación de la FDA de los medicamentos según su potencial teratogenicidad

<p>A. <i>Uso terapéutico seguro</i>: Medicamentos que en estudios controlados en mujeres gestantes han demostrado ser inocuos para el feto</p> <p>B. <i>Uso con precaución</i>: a) medicamentos que no muestran riesgo fetal en estudios en animales, pero sobre los que no hay estudios adecuados en humanos; b) estudios en animales han demostrado algún riesgo que no ha sido confirmado en estudios controlados en humanos</p> <p>C. <i>Uso justificado bajo riguroso control médico</i>: a) estudios en animales han demostrado efectos nocivos fetales pero aún no existe un estudio adecuado en humanos; b) los estudios existentes con animales o humanos son inadecuados</p> <p>D. <i>Uso justificado bajo riguroso control médico en situaciones límite</i>: medicamentos que están asociados con efectos teratogénicos en humanos, pero con un beneficio potencial que supera el riesgo conocido</p> <p>X. <i>Contraindicado</i>: medicamentos con efecto teratogénico demostrado en estudios con animales o humanos y cuyo riesgo potencial supera claramente el beneficio potencial esperado</p>
--

Consumo de fármacos por la mujer embarazada

Los diversos estudios sobre el consumo de medicamentos durante el embarazo no siempre son comparables entre sí, por las distintas metodologías seguidas en su realización. Hay coincidencia en que, aunque se observa una tendencia a su disminución, el uso de medicamentos por la mujer embarazada es elevado. Alrededor del 50% de las embarazadas en el primer trimestre y más del 80% a lo largo de la gestación, toman al menos un medicamento (el 55 y el 92,4% respectivamente en España)^{5-8,10,12,13}. Muchos de los medicamentos utilizados son combinaciones de varios principios activos, y es frecuente el uso de sustancias de seguridad dudosa para el feto (retinol, yodo, AAS, etc.). La mayor parte de las prescripciones (73-85%) corresponde al obstetra, mientras que la automedicación supone el 4,4-8,8%.

Durante el embarazo se mantiene un alto consumo de café, alcohol y tabaco (71,9%, 44,5% y 26,8% respectivamente en España)^{5-7,13,14}. Tampoco hay que olvidar el consumo de productos de herboristería y otros que pueden no ser considerados peligrosos por la gestante, pero cuya seguridad no está comprobada¹⁵.

Los medicamentos más utilizados durante el embarazo son los suplementos vitamínicos y minerales, seguidos de antibióticos, analgésicos-antipiréticos y medicamentos para trastornos gastrointestinales y para el tratamiento de la amenaza de aborto o del parto prematuro^{4-8,10,13}.

Los motivos por los que más frecuentemente se toma la medicación son: *a)* suplementación vitamínica y mineral; *b)* anemia; *c)* dolor-cefalea; *d)* pirosis-dispepsia; *e)* náuseas y vómitos; *f)* resfriados; *g)* infecciones urinarias; *h)* infecciones genitales; *i)* otros (infecciones respiratorias, varices, estreñimiento, etc.). En España, el 4% de las embarazadas toman medicamentos que ya utilizaban previamente por patologías crónicas: asma, diabetes mellitus, enfermedades psiquiátricas, hipertensión arterial, cardiopatías, epilepsia, enfermedades reumáticas y enfermedades gastrointestinales⁵.

A continuación, vamos a hacer un comentario sobre los fármacos más usados durante la gestación y las patologías más frecuentes durante la misma. Entre paréntesis se indica la categoría de la FDA a la que está adscrito cada fármaco^{11,16,20}.

Fármacos en patología respiratoria

Asma

Existe un incremento de la patología propia del embarazo y un aumento de la mortalidad perinatal en las gestantes asmáticas no controladas¹⁴.

El tratamiento de primera elección son los beta-2-agonistas de forma inhalada, aunque todos ellos pueden ser causa

de taquicardia tanto materna como fetal, sobre todo al final del embarazo. El fenoterol (B) y la terbutalina (B) pueden producir una inhibición de las contracciones uterinas. El isoproterenol, el pirbuterol y el salbutamol pertenecen a la categoría C¹⁶.

Se pueden asociar corticoides si son necesarios, siendo de elección, en tal caso, la beclometasona (C) por vía inhalatoria y la prednisona (B) o la prednisolona (B) por vía oral^{16,18}.

Respecto al cromoglicato disódico (B), no existe evidencia que lo relacione con defectos congénitos¹⁴. Aunque en algunos estudios se hace referencia a la falta de experiencia de su uso en gestantes, no se ha observado teratogenicidad en animales⁶.

La seguridad del bromuro de ipratropio (B) es poco conocida.

Con las teofilinas (C) se han descrito algunos casos de taquicardia o agitación fetal leves y transitorias.

Resfriado común

Tanto la gripe como el resfriado común son viriasis cuyo tratamiento es paliativo, por lo que siempre que sea posible debe evitarse^{14,16}. Los preparados para el tratamiento sintomático suelen ser asociaciones de varios principios activos.

El uso de descongestionantes nasales en la embarazada debe ser muy conservador, ya que puede existir absorción sistémica y, en caso de llevar asociados simpaticomiméticos, ocasionar estimulación cardíaca fetal. Sólo se deben administrar una vez cada 8 h y un máximo de 3 días.

De los simpaticomiméticos habitualmente utilizados en estos procesos, la pseudoefedrina (B), la xilometazolina (B) y la efedrina (C) son los menos peligrosos. La fenilefrina (C) se ha asociado a malformaciones esqueléticas en animales.

Entre los antitusígenos, el dextrometorfano (C) se ha considerado inocuo en el embarazo. La codeína (C-D) está contraindicada como antitusígeno.

Se desaconseja el uso de expectorantes y mucolíticos, ya que su potencial efecto terapéutico es bajo frente al posible riesgo para el feto.

Fármacos en patología cardiovascular

Hipertensión

La HTA está presente en alrededor del 10% de las gestaciones; en algunos estudios se habla de un 25% en el primer embarazo y de un 10% en posteriores¹⁹. Conlleva graves riesgos para la madre y el feto, siendo la incidencia de los mismos directamente proporcional al incremento de la presión arterial. La necesidad de tratamiento farmacológico en la HTA leve es controvertida, no así en la HTA severa, donde el tratamiento reduce de forma importante la morbimortalidad fetal y materna¹⁴.

El primer paso serán siempre los consejos dietéticos y el reposo. Si el tratamiento se inicia en la gestación, el fármaco más usado es la metildopa (C). Aunque puede producir hipotensión neonatal, hay estudios con seguimiento clínico de los niños hasta los 8 años de edad que demuestran su inocuidad durante el embarazo¹⁶. A pesar de no estar aún muy aceptado su uso antes del tercer trimestre¹⁹, encontramos como tratamiento de segunda elección los bloqueadores beta: el pindolol y el acebutolol se incluyen en la categoría B; el atenolol, el propranolol, el metoprolol y el labetalol en la C²⁰.

El uso de diuréticos durante el embarazo es un tema muy controvertido; sólo está aceptado en el edema agudo de pulmón. Las tiacidas, indapamida, amiloride y ácido etacrínico pertenecen a la categoría B²⁰; furosemida y espironolactona a la C; triamtereno a la D. No se aconseja la utilización de antagonistas del calcio, ya que la información sobre ellos es aún muy limitada. Nifedipino (C) causa alteraciones en estudios en animales y, al final del embarazo, reduce la contracción uterina.

Los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) (C) no se deben usar durante el embarazo. Se han relacionado con fallo renal e hipotensión grave en el feto humano y con aumento de la mortalidad perinatal en estudios en animales^{14,19}.

Fármacos cardiotónicos, antiarrítmicos y antianginosos

Los cardiotónicos digitálicos se consideran de uso seguro. Los niveles de digoxina (C) tienden a ser inferiores en la gestante, especialmente en el último trimestre, por lo que se precisa control periódico de niveles en sangre¹⁶.

El uso de la lidocaína (C) es aceptado en el embarazo (se utiliza también como anestésico tópico). La amiodarona (C) es embriotóxica en animales y posible causante de trastornos del tiroides en el último período de gestación²¹. La quinina (C) es el antiarrítmico de elección durante la gestación.

Se admite el uso de nitratos orgánicos en caso de ángor: el dinitrato y mononitrato de isosorbida (C) y la nitroglicerina (C)¹¹.

Anticoagulantes

Anticoagulantes cumarínicos: se engloban en la categoría D de la FDA. La heparina (C) es el anticoagulante de elección en la embarazada^{14,16,22}.

Fármacos en patología endocrina

Diabetes

En las gestantes diabéticas, aparte de las complicaciones metabólicas, las propias del embarazo se dan con mayor frecuencia^{14,23}. El riesgo de malformaciones congénitas es tres veces superior que en la población general y existe un aumento importante de la mortalidad perinatal.

El primer escalón del tratamiento es la dieta y el segundo la insulina (B)²⁴; es recomendable utilizar las de menor peso antigénico, es decir, la insulina humana mejor que la porcina y ésta mejor que la bovina. La forma de administración será mediante inyecciones múltiples de insulina subcutánea o bombas de infusión continua²³.

No se deben emplear los antidiabéticos orales por múltiples razones: al atravesar la placenta contribuyen a aumentar el hiperinsulinismo fetal, favoreciendo el desarrollo de macrosomía e hipoglucemia neonatal; tienden a potenciar la ictericia neonatal y, algunos, están asociados a efectos teratógenos en animales. Si una mujer diabética en control con antidiabéticos orales queda embarazada se debe pasar a tratamiento con insulina. La glibenclamida pertenece a la categoría B; la clorpropamida y la tolbutamida a la C^{16,23}.

Enfermedades tiroideas

Aunque el tiroides fetal funciona independientemente del estado tiroideo materno, el exceso o el defecto de hormonas tiroideas en la madre contribuye a un aumento de la frecuencia de malformaciones²⁵. La exposición a sales de yodo durante el embarazo, no sólo en el primer trimestre, puede causar en el feto y el neonato un bocio que puede llegar a ser masivo y producir compresión traqueal severa^{16,22}.

La L-tiroxina y la tiroglobulina se incluyen en la categoría A de las FDA. El yodo radiactivo se incluye en la categoría X. Los fármacos antitiroideos están en la categoría D. Se considera de elección el propiltiouracilo para el hipertiroidismo de la embarazada, mientras que se desaconseja el uso del metimazol. En estadios iniciales del embarazo, el propiltiouracilo no produce bocio fetal, ya que el tiroides fetal no comienza su producción hormonal hasta la onceava o duodécima semana de gestación; cuando se usa en estadios finales del embarazo, se desarrolla hipotiroidismo transitorio^{16,22,25}.

Patología neurológica y psiquiátrica

Epilepsia

La enfermedad por sí sola ya parece estar asociada a mayor riesgo de malformaciones congénitas^{6,9,21}. El tratamiento con anticonvulsivos lleva implícito un riesgo de malformaciones elevado, pero parece estar por debajo del que podrían correr una mujer embarazada y su hijo en caso de crisis epiléptica por falta de medicación. Teniendo en cuenta esto último, se recomienda retirar la medicación si en los dos o tres últimos años no se han presentado ataques¹⁶. La fenitoína (D) puede dar lugar al síndrome hidantoinofetal. El ácido valproico (D) causa un aumento de la frecuencia de defectos del tubo neural, malformaciones faciales y cardíacas. La carbamazepina, el clonazepam y la etosuximida se agrupan en la categoría C; la trimetadiona y el fenobarbital en la D.

Patología psiquiátrica

Se ha asociado el uso de benzodiazepinas con la aparición de malformaciones congénitas. Dosis altas o una administración sostenida al final del embarazo pueden provocar en el recién nacido un síndrome caracterizado por hipotonía, apnea, hipotermia y dificultad para la lactancia. También puede aparecer un síndrome de abstinencia a benzodiazepinas, con temblores, irritabilidad e hipertensión^{9,26}.

La mayoría de las benzodiazepinas se incluyen en la categoría D de la FDA; el triazolam y el temazepam en la X¹⁶. Su uso ocasional a dosis moderadas no parece suponer un riesgo para el feto. En caso de precisarse el uso de benzodiazepinas durante el embarazo se recomienda evitar, al menos, su uso continuado, sobre todo en el primer trimestre, y elegir aquellas de vida media corta y sin metabolitos activos, como el oxazepam.

No se ha relacionado la administración de buspirona con malformaciones fetales en animales (categoría B)^{12,16}.

Los antidepresivos tricíclicos no parecen suponer un riesgo para el feto. Administrados al final del embarazo pueden producir, por su efecto atropínico, alteraciones cardiovasculares y respiratorias, espasmos musculares y retención urinaria en el recién nacido. Se recomienda no usarlos salvo casos graves de depresión. La maprotilina se incluye en la categoría B; la amoxapina, la desipramina, la doxepina, la protriptilina y la trazodona en la C; la amitriptilina, la clomipramina, la imipramina y la nortriptilina en la D¹⁶.

El litio (D), administrado en el primer trimestre del embarazo, produce un gran aumento del riesgo de aparición de anomalías cardíacas, sobre todo de la anomalía de Ebstein^{9,16,22}.

No se ha demostrado que los neurolépticos tengan un efecto teratógeno. Se incluyen en la categoría C. Sin embargo, se recomienda evitarlos en el primer trimestre, particularmente las fenotiacinas halofénicas y las piperacinas.

Migraña

La ergotamina (D) está contraindicada, pues provoca contracciones uterinas y retraso del crecimiento en experimentación animal. En humanos provoca ocasionalmente aborto espontáneo^{16,21}. La flunarizina no es teratógena en animales; no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas. El propranolol (C) es embriotóxico en animales a dosis elevadas; no hay estudios adecuados en mujeres.

Fármacos en patología digestiva

Antieméticos

Las náuseas y los vómitos son una patología muy frecuente, sobre todo en el primer trimestre del embarazo; se dan hasta en el 80% de las gestaciones^{7,12,14}. La hiperemesis gravídica, cuadro grave, es mucho menos frecuente¹⁴. Las primeras medidas a adoptar siempre son dietéticas. En caso de precisar

tratamiento farmacológico, se puede utilizar Cariban^{®7,27}, asociación de doxilamina y piridoxina ampliamente estudiada y aceptada por la FDA. Los antihistamínicos como la meclizina (B) y la ciclizina (B) son teratógenos en animales, pero no se han observado efectos perjudiciales en humanos. La metoclopramida (B) es de uso aceptado en la gestación¹⁶.

Antiácidos

Hasta el 80% de las mujeres presentan reflujo o pirosis que mejoran generalmente con medidas dietéticas y posturales¹⁴.

Si nos vemos obligados a prescribir un antiácido, los hidróxidos de aluminio, magnesio o calcio son de elección; no se ha confirmado un aumento de anomalías congénitas relacionado con su uso, aunque se han descrito casos aislados, sobre todo en el primer trimestre, de hipercalcemia y de hiper e hipomagnesemia. El bicarbonato sódico puede dar lugar a retención de sal, edemas y alcalosis metabólica^{16,21,27}.

Laxantes

En el estreñimiento el tratamiento se inicia, como siempre, con aumento de la ingesta de fibra y agua y ejercicio físico.

Como laxante se puede utilizar la metilcelulosa (B) o, como segunda elección, las sales de magnesio (B). La lactulosa se incluye en la categoría C^{14,16,21,27}.

Las lavativas están contraindicadas en la gestante pues pueden estimular contracciones uterinas y, ocasionalmente, producir depleciones hidroelectrolíticas¹⁶.

Espasmolíticos

Los anticolinérgicos de estructura terciaria atraviesan la placenta y se han asociado con diversos problemas, aunque no se han confirmado, por lo que las sales cuaternarias son las de elección. Glicopirrolato se incluye en la categoría B; atropina, belladona y papaverina en la C¹⁶.

Antidiarreicos

Las medidas iniciales son siempre dietéticas y de rehidratación. Sólo haremos una referencia por su uso a la loperamida (B); los estudios en animales no mostraron indicio de lesión fetal, pero no existen estudios en humanos¹⁶.

Antiulcerosos

El uso de bloqueadores de los receptores H₂ (cimetidina, ranitidina y famotidina [B]) y del omeprazol (B) está permitido durante el embarazo. También se puede utilizar el sucralfato (B)^{14,16,27}.

Fármacos en patología infecciosa

Antibióticos

La mayoría de las penicilinas se han utilizado en las mujeres embarazadas, con amplio margen de seguridad para la ma-

dre y el feto. Todas las penicilinas son clasificadas por la FDA como categoría B, incluidas la amoxicilina/clavulánico y la carbenicilina^{16,21,28}.

Las cefalosporinas presentan un elevado grado de seguridad en el embarazo. Todas ellas de categoría B excepto el latamoxef (C).

Eritromicina (B) se considera segura, pero no se aconseja utilizar estolato ya que el riesgo de hepatotoxicidad parece estar incrementado en la mujer embarazada. La roxitromicina también se incluye en la categoría B¹⁶.

Aunque todos los aminoglucósidos tienen potencial de nefro y ototoxicidad, el riesgo es menor para algunos de ellos (gentamicina [C] y amikacina [C]). El problema de la toxicidad fetal a nivel otológico ha sido descrito sobre todo para la estreptomina y la kanamicina (D)⁹.

Trimetoprima pertenece a la categoría C. Debe tenerse en cuenta su actividad antifólica¹⁶.

Las tetraciclinas (D) están contraindicadas, ya que se depositan en huesos y dientes y tienen efectos teratogénicos⁹.

La clindamicina (B) sólo se debe utilizar en infecciones graves, por el riesgo de colitis pseudomembranosa¹⁶.

Con la vancomicina (C) hay riesgo de lesión del VII par craneal en el feto¹⁶.

No se aconseja el uso de fluorquinolonas (C), ya que en animales jóvenes se han asociado a lesiones del cartílago y a artropatías^{12,16}.

Sulfamidas

Categoría B y en el tercer trimestre D, por aumento del riesgo de quernícterus^{16,21}.

Antituberculosos

La asociación de etambutol (B) e isoniácida (B) se considera de elección en la mujer gestante. La rifampicina (C) es teratógena en ratones y se han descrito algunos casos de malformaciones en humanos. La etionamida se incluye en categoría C¹⁶.

Antiinfecciosos urinarios

Con la nitrofurantoína (C) no se han observado efectos dismorfogénicos; en general se admite su uso en el embarazo, aunque no al final de la gestación, debido al mayor riesgo de anemia hemolítica en fetos con deficiencia congénita de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. El ácido nalidíxico es de categoría B^{16,21,28}.

Antimicóticos

A nivel tópico, en general son de bajo riesgo pues se administran en pequeñas superficies y su absorción sistémica es escasa. El uso vaginal del miconazol (C) o la nistatina (C) es seguro siempre que se tenga la mucosa íntegra. El clotrimazol es de categoría B y el ketoconazol de C^{11,20,29,30}.

A nivel sistémico, la amfotericina B (B) ha sido utilizada en humanos con resultados contradictorios. La griseofulvina (C) está contraindicada en embarazadas¹⁶.

Antivirales

A nivel sistémico son todos categoría C excepto ribavirina (X). A nivel tópico, aciclovir no está contraindicado.

Antiparásitos, antiprotozoarios^{16,21,29}

La niclosamida, la permetrina y la piperacina pertenecen a la categoría B. El resto de los antihelmínticos se incluyen en la C¹⁶.

El uso de lindane (B) es seguro en pequeñas superficies y corto tiempo (pediculosis), pero no es aconsejable en amplias superficies (escabiosis de tronco), por posible neurotoxicidad^{21,29}.

El metronidazol se incluye en la categoría B²⁰.

Vacunas, toxoides y gammaglobulinas

Como regla general, no es aconsejable la administración de vacunas durante el primer trimestre de la gestación; las vacunas con virus vivos atenuados están formalmente contraindicadas durante todo el embarazo.

En las vacunas con virus nuevos debe valorarse individualmente la relación riesgo-beneficio. Sólo se recomienda como vacuna sistemática la del tétanos en las mujeres no vacunadas justamente a partir del segundo trimestre del embarazo.

Los toxoides diftérico y tetánico pertenecen a la categoría C y las gammaglobulinas frente a la rabia, tétanos y hepatitis B a la B^{16,20}.

Analgésicos-antipiréticos-antiinflamatorios

El fármaco de elección es el paracetamol (B)³¹. Si bien se desconoce su efecto a altas dosis y en tratamientos prolongados, administrado a dosis habituales no se han observado anomalías salvo de manera ocasional en presentaciones asociadas a codeína.

Los salicilatos (C-D) y los antiinflamatorios no esteroideos comparten como mecanismo de acción el inhibir la síntesis de prostaglandinas y la acción antiagregante plaquetaria, por lo que se desaconseja su uso durante el tercer trimestre (D) y sobre todo en días previos al parto, por riesgo de hemorragias (efecto antiagregante), cierre precoz del ductus arterioso y consecuente hipertensión pulmonar (efecto inhibidor de prostaglandinas) y por disminuir e incluso anular las contracciones uterinas¹². Su uso durante los dos primeros trimestres de gestación (B-C) no parece aumentar el riesgo de anomalías^{32,33}. Si se requiere el uso prolongado de AINE, a fin de minimizar riesgos, se deben usar los de vida media más corta y sin metabolitos activos, como ibuprofeno, flurbiprofeno o ketoprofeno (B-D).

El uso regular y prolongado de analgésicos narcóticos durante el embarazo puede producir dependencia física fetal con síndrome de abstinencia neonatal. Sin embargo, hay que recordar que es más perjudicial para el feto el síndrome de abstinencia de la embarazada que el uso de metadona (D).

Vitaminas y minerales

Durante el embarazo se produce un aumento de las necesidades de hierro y vitaminas. La dieta puede no ser suficiente para mantener niveles adecuados de hierro y de ácido fólico³⁴⁻³⁵.

Estudios recientes muestran que la administración de suplementos de ácido fólico reduce el riesgo de aparición de defectos del tubo neural, y que suplementos multivitamínicos administrados desde al menos un mes antes del inicio de la gestación producen una disminución significativa de malformaciones no sólo del tubo neural, sino también del conjunto de malformaciones mayores^{36,37}.

Dosis altas de vitamina A pueden causar defectos congénitos. La dieta puede ser suficiente para cubrir las necesidades de vitamina A de la mujer embarazada. En todo caso, se recomienda no administrar suplementos de más de 6.000 unidades diarias de retinol. La vitamina A en forma de reti-

TABLA 3. Efectos de los fármacos dependiendo del período de gestación

Fármaco	Clasificación FDA	1 trimestre	2 y 3 trimestre
Antiácidos			
Mg y Al hidróxido			
Ca hidróxido		Hiper o hipomagnesemia, hipercalcemia	
Bicarbonato sódico		U	Retiene sal Alcalosis metabólica
Antiulcerosos			
Anti-H2	B	U	
ANTIEMÉTICOS			
Metoclorpramida	B	U	
Doxilamina	B	U	
LAXANTES			
Metilcelulosa	B	U	
Mg sulfato	B	U	Hipermagnesemia K aumenta contracción uterina
Rícino	C	A teratógeno	
Lactulosa	C	U	
Sen	C	A	S expulsión meconio
Antidiarreicos			
Loperamida	B	U	
Salazopirina	C	S dismorfogénesis	
Antidiabéticos			
Insulina	B		U
Glibenclamida	B	U	K hipoglucemia
Clorpropamida	C	U/A efectos SNC	K hipoglucemia
Tolbutamida	C	U/A efectos SNC	K hipoglucemia
Antitiroideos			
Yodo radiactivo	X	K bocio, ablación tiroides	K bocio, ablación tiroides
Metimazol	D	K bocio	K bocio
Carbimazol	D	K bocio	K bocio
Hormonas			
L-tiroxina	A	U	
Dietilestilbestrol	X	X tumores vaginales X malformaciones genitales	X tumores vaginales K/A malformaciones uterinas K/A adenosis
Progestinas	X	S reducción miembros K masculinización feto	Q efectos sobre el comportamiento
Andrógenos	X	X masculinización feto	

X: efectos documentados en el hombre y concluyentes. K: efectos conocidos en el hombre que están generalmente bien documentados, pero no necesariamente son concluyentes en cada caso. S: efectos sospechados en el hombre basados en numerosos casos y estudios. Q: efectos cuestionables en el hombre basados en casos esporádicos. U: efectos desconocidos en el hombre o que no se conocen los posibles efectos sobre la concepción. A: efectos documentados en animales. Siglas tomadas de la AMA y FDA. Modificado Farm Hosp 1993²¹.

(*)No contemplados por categorías en la clasificación de la F.D.A.

nol está clasificada en la categoría A de la FDA, pero las dosis elevadas se consideran en la categoría X. En cuanto al betacaroteno, se incluye en la categoría C.

Los derivados de la vitamina A (isotretinoina [X] y etretinato [X]) son reconocidos agentes teratógenos en humanos. El primero debe dejar de utilizarse desde al menos 3 meses antes del embarazo, y el segundo desde al menos 2 años antes. También está contraindicado el uso de formas tópicas⁹.

Las vitaminas B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₁₂, y E se incluyen en la categoría A, pero a dosis altas se consideran en la categoría C.

La vitamina C y el ácido fólico se incluyen en la categoría A de la FDA. El ácido fólico en categoría C.

El colecalciferol y el ergocalciferol se encuentran en la categoría A, pero a dosis altas en la D (pueden producir depósitos de calcio y estenosis supraauricular congénita aórtica). El calciferol y el calcitriol pertenecen a la categoría C.

La vitamina K pertenece a la categoría C (el menadiol se incluye en la X en el tercer trimestre por riesgo de anemia hemolítica y de hepatotoxicidad fetal).

El hierro en sus formas orales es una medicación segura durante el embarazo. El hierro dextrano (parenteral) se incluye en la categoría C.

TABLA 3. Efectos de los fármacos dependiendo del período de gestación (continuación)

Fármaco	Clasificación FDA	1 trimestre	2 y 3 trimestre
Corticoides			
Hidrocortisona	B	U/A	K promueve maduración pulmonar
Prednisona	B	U/A	K maduración pulmonar
Betametasona	C	U	
Dexametasona	C	U	
Cortisona	D	S malformaciones diversas	
Antihistamínicos			
Azatadina	B	U	Q fibroplasia retrorenal
Cetirizina	B	U	
Clorfenamina	B	U	
Dexclorfeniramina	B	Q malformaciones menores	Q fibroplasia retrorenal
Doxilamina	B		
Dimenhidrato	B		
Meciclina	B	U/A	U
Ciclizina	B	U/A	U
Antazolina	C		
Bromfeniramina	C	Q malformaciones	Q fibroplasia retrorenal
Buclicina	C	Teratógeno	
Anticoagulantes			
Warfarina, dicumarol	D	K Síndrome cartilago doblado, ceguera, etc. K retraso mental	K retraso crecimiento uterino
Heparina	C	U	K osteopenia
Bloqueadores beta			
Propranolol	C	U/A malformación general K disminución crecimiento feto	K disminuye gasto cardíaco K hipoglucemia K bradicardia K depresión respiratoria
Atenolol	C	U	S RN bajo peso
Labetolol	C	U/A	K propranolol (mismos efectos que propranolol)
Betaagonistas			
Terbutalina	B	U	K inhibición contracción K taquicardia
Salbutamol	C	U	K taquicardia fetal
Fenoterol	B	U	K terbutalina (mismos efectos que terbutalina)

X: efectos documentados en el hombre y concluyentes. K: efectos conocidos en el hombre que están generalmente bien documentados, pero no necesariamente son concluyentes en cada caso. S: efectos sospechados en el hombre basados en numerosos casos y estudios. Q: efectos cuestionables en el hombre basados en casos esporádicos. U: efectos desconocidos en el hombre o que no se conocen los posibles efectos sobre la concepción. A: efectos documentados en animales. Siglas tomadas de la AMA y FDA. Modificado Farm Hosp 1993²¹.

(*)No contemplados por categorías en la clasificación de la F.D.A.

TABLA 3. Efectos de los fármacos dependiendo del período de gestación (continuación)

Fármaco	Clasificación FDA	1 trimestre	2 y 3 trimestre
Digitálicos			
Digoxina	C	U	
Lanatósido	C	U	
Antianginosos			
Antagonistas Ca	C	A embriotóxico	K disminución contracciones
Isosorbida	C		
Nitroglicerina	C	U	
Dipiridimol	C	U	
Antiarrítmicos			
Lidocaína	C	U	
Amiodarona	C	A embriotóxico	Hipotiroidismo bocio
Quinidina	C	U	K oxitócica
Antihipertensivos			
Metildopa	C	U	
Inhibidores ECA	C	A embriotóxico	
Diuréticos			
Indapamida	B		
Furosemida	C	A aborto	Q ductus arterioso
Espiro lactona	C	A feminización feto	
Tiazidas	B	S alteraciones	S ictericia, trombopenia
Antibióticos			
Penicilinas	B	U	
Eritromicina estol.	B	U	K hepatitis colestásica
Eritromicina	B	U	
Cefalosporinas	B	U	
Gentamicina	C	S daño VIII par	S daño VIII par
Estreptomicina	D	K daño VIII par defectos múltiples	K daño VIII par
Kanamicina	D	S daño VIII par	S daño VIII par
Tetraciclinas	D	K inhibe crecimiento óseo	S hipoplasia esmalte
		S microcefalia	K tinción dientes
		S sindactilia	K inhibe crecimiento óseo
Norfloxacino	C	A/artropatía	

X: efectos documentados en el hombre y concluyentes. K: efectos conocidos en el hombre que están generalmente bien documentados, pero no necesariamente son concluyentes en cada caso. S: efectos sospechados en el hombre basados en numerosos casos y estudios. Q: efectos cuestionables en el hombre basados en casos esporádicos. U: efectos desconocidos en el hombre o que no se conocen los posibles efectos sobre la concepción. A: efectos documentados en animales. Siglas tomadas de la AMA y FDA. Modificado Farm Hosp 1993²¹.
 (*)No contemplados por categorías en la clasificación de la F.D.A.

Hormonas sexuales

A pesar de sus riesgos, las hormonas sexuales son ampliamente utilizadas en las embarazadas, fundamentalmente como tratamiento de la amenaza de aborto, aunque se observa una tendencia a la disminución de su uso. La utilización de progestágenos (D) para el tratamiento de la amenaza de aborto no ha demostrado su eficacia, y puede ser causa de malformaciones congénitas y de una mayor incidencia de abortos diferidos. Algunos autores defienden el uso de estos fármacos en un pequeño número de casos: aquellas mujeres con aborto habitual en las que se objetive la insuficiencia del cuerpo lúteo mediante biopsias de endometrio previas al embarazo^{6,7,9,38,39}.

Los estrógenos (X) se han asociado al síndrome VACTERAL (lesiones vertebrales, atresia anal, anomalías cardíacas, atresia traqueoesofágica, lesiones renales y lesiones de los miembros) y se considera que tienen un efecto feminizante en fetos masculinos. El dietilestilbestrol, además, tiene un riesgo significativo de malformaciones del aparato reproductor y de aparición, en la adolescencia, de tumores genitales (carcinomas vaginales y cervicales) en mujeres que han estado expuestas durante su vida intrauterina^{9,16,38}.

Los andrógenos y anabolizantes hormonales (X) causan anomalías de las estructuras genitales en animales y humanos; lo más característico es la masculinización de fetos femeninos.

Los progestágenos producen un discreto aumento de la incidencia de anomalías congénitas. Probablemente la pro-

TABLA 3. Efectos de los fármacos dependiendo del período de gestación (continuación)

Fármaco	Clasificación FDA	1 trimestre	2 y 3 trimestre
Sulfamidas	B/D	U	K hiperbilirrubinemia
Antiinfecciosos urinarios			
Nitrofurantoina	C	U	K hiperbilirrubinemia K anemia hemolítica
Acido nalidíxico	B	U A/artropatía	K aumento presión craneal
Antifúngicos sistémicos			
Anfotericina B	B	U	
Griseofulvina	C	A embriotóxico, carcinógeno	
Ketoconazol	C	A embriotóxico, teratógeno	
Miconazol	C	U	
Nistatina	C	U	
Antiinflamatorios no esteroides			
Acetilsalicílico	C/D	U/A	K cierre del ductus K sangrado fetal K gestación prolongada
Indometacina	C/D	U	
Ibuprofeno	B/D		
Naproxeno	B/D		
Sulindac	B/D		
Diclofenaco	B/D		
Analgésicos			
Paracetamol	B		
Codeína	C/D		
Pentazocina	B/D		
Morfina	B/D	U/A	K depresión respiratoria K depresión cardíaca K síndrome abstinencia
Ansiolíticos			
Diazepam	D	S paladar hendido anomalías cardíacas	K hipotonía, apnea Q síndrome abstinencia
Buspirona	B		
Oxacepam	D		
Temazepam	X		
Triazolam	X		

X: efectos documentados en el hombre y concluyentes. K: efectos conocidos en el hombre que están generalmente bien documentados, pero no necesariamente son concluyentes en cada caso. S: efectos sospechados en el hombre basados en numerosos casos y estudios. Q: efectos cuestionables en el hombre basados en casos esporádicos. U: efectos desconocidos en el hombre o que no se conocen los posibles efectos sobre la concepción. A: efectos documentados en animales. Siglas tomadas de la AMA y FDA. Modificado Farm Hosp 1993²¹.
(*)No contemplados por categorías en la clasificación de la F.D.A.

progesterona es una sustancia segura. Son los derivados de la 19-nortestosterona, fundamentalmente la noretindrona, los que más se han relacionado con la aparición de complicaciones.

Corticoides

Se han asociado con anomalías fetales en experimentos con animales, pero no se ha probado este efecto en humanos. La triamcinolona y la cortisona se incluyen en la categoría D^{14,16-18}.

Se recomienda usar prednisona (B) o prednisolona (B) si se precisan esteroides por vía oral durante el embarazo, y metilprednisolona o hidrocortisona (B) si se han de adminis-

trar por vía intravenosa. De los esteroides inhalados, beclometasona (C) es de elección; la vía inhalada supone una mínima absorción sistémica. Para el tratamiento tópico cutáneo se recomiendan los corticoides que se han mostrado más seguros por vía general; si se utilizan de forma crónica, en grandes dosis, sobre grandes superficies o en determinadas zonas de la piel, puede haber absorción sistémica^{14,16-18,29}. Se sospecha que la vasodilatación de la embarazada podría aumentar la difusión de medicamentos a través de la piel y mucosas.

En la **tabla 3** se muestra un listado de fármacos por grupos terapéuticos, y en la **tabla 4** se indican los fármacos recomendados para los problemas más comunes durante el embarazo.

TABLA 4. Tratamiento de las patologías más frecuentes

Patología	Tratamiento de elección	Tratamiento sustitutivo
Digestiva		
Estreñimiento	Fibra dieta Metilcelulosa	Sulfato magnesio
Vómitos	Dieta Psicoterapia	Doxilamina
Pirosis	Dieta	Antiácidos
Úlcera péptica	Alcalinos Sucralfato	Cimetidina
Neurológica		
Dolor agudo	Paracetamol	Ibuprofeno
Migraña	Paracetamol	Propranolol
Cefalea tensional	Relajación Paracetamol	Propranolol
Psiquiátrica		
Ansiedad	Psicoterapia	Buspirona
Depresión	Psicoterapia	Imipramina
Psicosis	Psicoterapia	Fenotiacinas
Infecciosa		
Infección respiratoria	Penicilina	Eritromicina
Infección urinaria	Ampicilina, amoxicilina Amoxicilina/clavulánico	Fosfomicina Cefalosporinas
Lúes	Penicilina	Eritromicina
Gonococia	Penicilina	Espectinomicina Cefoxitina Eritromicina
Clamidas	Eritromicina	
Endocrina		
Diabetes	Dieta Ejercicio Insulina	
Hipotiroidismo	L-tiroxina	
Hipertiroidismo	Propiltiouracilo Propranolol	Carbimazol Metimazol
Cardiología y pulmonar		
Hipertensión	Reposo Dietal sin sal Alfametildopa	Atenolol Metoprolol
Asma bronquial	Betaadrenérgicos inhalados Beclometasona inhalada	Teofilinas Prednisona oral

Modificada de: Utilización de fármacos durante el embarazo y la lactancia. Farm Hosp 1993; 21.

- Laporte JR, Diogene E, Aragón C, Vidal X. Detección y cuantificación de reacciones adversas sobre el embrión y el feto: estudios y registros de malformaciones congénitas. Med Clin (Barc) 1986; 86: 31-35.
- Rubin PC. Prescribing in pregnancy. General principles. Br Med J 1986; 293: 1.415-1.417.
- Grupo de trabajo DUP-España. Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (I). Métodos y características demográficas de la población estudiada. Med Clin (Barc) 1990; 95: 764-767.
- Grupo de trabajo DUP-España. Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (II). Los fármacos usados durante la gestación. Med Clin (Barc) 1991; 96: 11- 15.
- Grupo de trabajo DUP-España. Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (III). Los fármacos utilizados durante el primer trimestre de la gestación. Med Clin (Barc) 1991; 96: 52-57.
- Rubin JD, Ferencz C, Loffredo C. Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. J Clin Epidemiol 1993; 46 (6): 581-589.
- Martínez-Frias ML. Medicamentos y teratogenia. Revisión bibliográfica y situación en España. Monografías técnicas, n. 12. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo; Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, 1989.
- Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (CGDUP). Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. Int J Gynecol Obstet 1992; 39: 185-196.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. Third ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990.
- Karboski JA. Medication selection for pregnant women. Drug Therapy 1992; 2: 53-61.
- Rubin PC, Craig GF, Gavin K, Summer D. Prospective survey of use of therapeutic drugs, alcohol and cigarettes during pregnancy. Br Med J 1986; 292: 81-83.
- McQueen K. Drugs in pregnancy and lactation. En: Herfindal ET, Gounley DR, Lloyd Hart, editores. Clinical Pharmacy and Therapeutics. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992: 1.464-1.477.
- Koren G, Randor S, Martin S, Danneman D. Maternal ginseng use associated with neonatal androgenization. JAMA 1991; 264: 2.866.
- Departamento técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Medicamentos en embarazo, madres lactantes, niños y ancianos. (1.ª ed.) Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, 1991.
- Fan Chung K, Barnes PJ. Prescribing in pregnancy. Treatment of asthma. Br Med J 1987; 294: 103-105.
- Montella KR. Pulmonary pharmacology in pregnancy. Clin Chest Med 1992; 13: 587-595
- Anónimo. Drug and Therapeutics Bulletin 1993; 31: 53-56.
- The United States Pharmacopeial Convention. USP Drug Information for the Healthcare Professional. 12.ª ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 1992.
- Rubio Barbón S, García Fernández ML. Utilización de fármacos durante el embarazo y la lactancia. Farm Hosp 1993; 17: 3-18.
- Mangurten HH. Effects of maternal drugs on the fetus and newborn. Hosp Formul 1992; 27: 807-820.
- Cañizo FJ, Hawkins F. Diabetes para educadores. Madrid: Boehringer Mannheim, S.A. 1990.
- Vaughan NJA. Prescribing in pregnancy. Treatment of diabetes in pregnancy. Br Med J 1987; 294: 558-560.
- Harakawa S, Akazawa S, Akazawa M, Hashimoto M, Yamashita S, Izumi M, Nagataki S. Changes of serum thyroid hormone levels induce malformations on early embryogenesis in rats. Acta Endocrinol (Copenh) 1989; 121: 739-743.
- Bergman U, Rosa FW, Baum C, Wiholm BE, Faich GA. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. Lancet 1992; 340: 694-696.
- Mabie WC. Obstetric management of gastroenterologic complications of pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 1992; 21: 923-935.
- Wise R. Prescribing in pregnancy. Antibiotics. Br Med J 1987; 294: 42-46.
- Machet L, Vaillant L, Lorette G. Les risques des traitements topiques au cours de la grossesse. Ann Dermato Venereol 1992; 119: 503-508.
- Peak VJ, Amerson AB. Miconazole. A monograph. Am Pharm 1987; NS27: 40-42.

Agradecimiento

Agradecemos a María Armendáriz, farmacéutica de Comarca de Bilbao, la ayuda prestada.

Bibliografía

- Cordero JF. Effect of environmental agents on pregnancy outcomes: disturbances of prenatal growth and development. Med Clin North Am 1990; 74: 279-290.
- Whittle MJ, Hanretty KP. Prescribing in pregnancy. Identifying abnormalities. Br Med J 1986, 293: 1.485-1.488.

31. Howden CW. Prescribing in pregnancy. Treatment of common minor ailments. *Br Med J* 1986; 293: 1.549- 1.550.
32. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects. *N Engl J Med* 1989; 321: 1.639-1.642.
33. Byron MA. Prescribing in pregnancy. Treatment of rheumatic diseases. *Br Med J* 1987; 294: 236-238.
34. Honn E. Iron and folate supplements during pregnancy: supplementing everyone treats those at risk and is coste effective. *Br Med J* 1988; 297: 1.325- 1.327.
35. Hibbard BM. Iron and folate supplements during pregnancy: supplementation is valuable only in selected patients. *Br Med J* 1988; 297: 1.324-1.326.
36. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992, 327: 1.832-1.835.
37. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptual multivitamin supplementation. *BMJ* 1993; 306: 1.645-1.648.
38. González-Merlo J. Sobre la administración de hormonas sexuales durante el embarazo. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 203-205.
39. García Alonso F, Rodríguez Pinilla E, Martínez Frías ML, Marcos Herrero F, Salvador J, Levy Mafhoda M, Dal Re Saavedra M. Utilización de hormonas sexuales en la embarazada en España durante el período 1976-1984. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 183-185.