

## Conferencia

# Farmacoterapia durante el embarazo

## Farmacotherapy in pregnancy

**Dr. Leonardo Sosa**

Profesor Agregado de Clínica Médica.  
Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico de una mujer embarazada siempre es una experiencia inquietante. Peter Rubin decía: *“para la mayoría de los médicos prescribir un medicamento a una embarazada es como realizar un viaje por territorio desconocido, donde la navegación se hace difícil por la oscuridad de la larga sombra de la talidomida”*.<sup>(1)</sup>

Se refería al sentimiento de inseguridad que invadió todo el mundo luego del desastre de la talidomida de los años 60'. Este fármaco, que se comercializaba como “somnífero” desde 1957 con el nombre “Contergan®”, provocó una verdadera epidemia de dismelia. Sólo en la República Federal Alemana se registraron 2.625 casos.<sup>(2)</sup>

Pero además, el sentimiento de inseguridad se vio reforzado ya que no demoró en aparecer una frase en algún lugar del “empaque” de los medicamentos comercializados: *“Los estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto, pero no existen estudios controlados en mujeres gestantes. Este medicamento sólo debería emplearse en mujeres embarazadas cuando los beneficios justifiquen los potenciales riesgos...”*.

### DIMENSIÓN DEL CONSUMO DE FÁRMACOS

A pesar de lo anterior, durante la gestación, las mujeres toman tantos o más medicamentos que fuera del embarazo.<sup>(3)</sup> Esta realidad llevó a que la Organización Mundial de la Salud promoviera un estudio en 1991 sobre la utilización de fármacos durante la gestación en 22 países de 4 continentes y encontró que el 86% de las gestantes recibían un promedio de 2.9 prescripciones, con un rango de 1 a 15 y no incluía los fármacos de venta libre no indicados por profesionales de la salud.<sup>(4)</sup>

Más recientemente en Estados Unidos un estudio multicéntrico sobre 152.531 partos encontró que un 64% de las gestantes había recibido fármacos.<sup>(5)</sup>

El fenómeno ha sido estudiado ampliamente, encontrándose además automedicación y por otra parte falta de adherencia o compliance a las indicaciones médicas, cuando estas se realizan.<sup>(6-8)</sup> Así se informa que, una tercera parte de las embarazadas tiene indicación de tomar fármacos, pero sólo un 50% cumple la indicación y de las que no cumplen solo la mitad lo informa a su médico.<sup>(9)</sup>

### TERATOGENIA

Si bien etimológicamente la palabra teratogenia indica malformaciones groseras o “*monstruosas*”, actualmente se admite que teratogénesis significa cualquier defecto del desarrollo embrio-fetal, tanto funcional como estructural. En general, para que se produzcan defectos estructurales groseros, la noxa debe actuar sobre un período particularmente crítico del desarrollo embrionario. Esto ocurre entre el final de la segunda semana desde la concepción y hasta aproximadamente las 8 semanas de esta. En cambio a partir del segundo trimestre se dice que las noxas pueden ser fetotóxicas.

Tomando en cuenta estas consideraciones es útil dividir el desarrollo embrio fetal en tres fases.<sup>(3)</sup>

1. División del cigoto e implantación. Ocupa las dos primeras semanas del desarrollo. En esta etapa las células son “*toti potentes*” y las noxas producen un efecto de “*todo o nada*” es decir o provocan la pérdida total del producto de la concepción o la reparación es total y se desarrolla sin secuelas.
2. Etapa embrionaria o de organogénesis, que ocupa desde la segunda semana hasta el final de la octava. El embrión es particularmente sensible y las noxas pueden provocar defectos estructurales groseros.
3. La etapa fetal va desde el fin de la octava semana hasta el parto. Esta etapa no es invulnerable como ya vimos y hay tejidos que siguen siendo muy sensibles a las noxas como son el sistema nervioso central, las células reproductivas y hematológicas que mantienen un alto índice de división celular.

La frecuencia espontánea de defectos serios al nacimiento es del orden de 2-3%; ellos causan aproximadamente 20% de la mortalidad infantil. Sin embargo, los teratógenos explicarían sólo el 10% de las malformaciones, es decir, 0.2 a 0.3% de todos los nacimientos.<sup>(10,11)</sup> Un 20% sería por factores genéticos y al 65 a 70% restante no le conocemos causa.<sup>(12)</sup>

Un hecho particularmente importante es poder diferenciar entre el efecto de la enfermedad y el del fármaco cuando “algo sale mal”.

Ejemplos de esto son: la restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) de la paciente hipertensa cuando se administran betabloqueantes o de la paciente que padece una enfermedad autoinmune y se la medica -por ejemplo- con azatioprina. Para determinar el riesgo atribuible se requeri-

rían estudios de grandes poblaciones, extremo que aún está lejos de lograrse.

Por otra parte, los resultados sobre las alteraciones conductuales o intelectuales son difíciles de interpretar en animales, lo que hace que este efecto -en humanos- sólo se evalúe retrospectivamente y en el largo plazo.

## CLASIFICACIONES DE LOS MEDICAMENTOS

Con base en el riesgo teratogénico se han ideado varias clasificaciones de medicamentos. En 1979 la Food and Drug Administration (FDA) establece una forma de categorizar los medicamentos. El objetivo inicial fue desalentar la prescripción de medicamentos durante el embarazo ya que se temía la aparición de "otra talidomida". Ver Tabla I.

No fue la primera y tampoco creemos que sea la mejor pero sí es la más conocida y usada en nuestro medio. Suecia en 1978 clasificó los fármacos en 6 tipos; en Alemania se clasifican en 11 grupos, Australia tiene una clasificación en 7 grupos que ha ido ganando adeptos y también hay clasificaciones por importancia o por frecuencia de teratogenia.<sup>(13)</sup>

La de la FDA tiene algunas limitaciones que han sido criticadas. Por ejemplo, dar idea de una gradación de riesgo desde la A a la X o el mantener fármacos en las mismas categorías cuando su riesgo es claramente distinto y también el no tener en cuenta la vía de administración o el tiempo de exposición entre otras.<sup>(14)</sup>

Cualquiera sea la clasificación, esta es muy difícil para la falta de información de buena calidad. Se deben categorizar los medicamentos con base en estudios en animales, informes de casos o estudios epidemiológicos retrospectivos. Además, se debe considerar el período del desarrollo, la dosis, la duración del tratamiento, la enfermedad subyacente, el efecto de otras drogas, la susceptibilidad individual de la madre y el feto.

Cuando se han comparado tres de estos sistemas de clasificar las drogas como son la FDA, la Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) y el Catálogo Sueco de Drogas Aprobadas, sólo ha habido un 26% de concordancia.<sup>(15)</sup>

Por todo esto, hay autores que anuncian cambios en cuanto a la forma de evaluar e informar las consideraciones de riesgo teratogénico de un medicamento.<sup>(3)</sup>

**Tabla I. Clasificación de riesgo de la FDA**

- **Categoría A.** Medicamentos exentos de riesgo para el feto, según estudios controlados en humanos.
- **Categoría B.** Dentro de este grupo se distinguen dos diferentes tipos de fármacos, aquellos que habiéndose estudiado en animales no se ha encontrado riesgo, pero aún no se estudió en mujeres o aquellos que siendo riesgosos en animales no se lo confirmó con estudios controlados en mujeres.
- **Categoría C.** Hay evidencia de teratogenicidad en animales pero no se han realizado estudios controlados en mujeres o no hay ningún tipo de estudio.
- **Categoría D.** Se han efectuado estudios que demuestran efectos teratogénicos sobre el feto humano, pero en ocasiones el beneficio obtenido puede superar el riesgo esperado.
- **Categoría X.** Medicamentos que han demostrado indudablemente poseer efectos teratogénicos manifiestos y cuyos riesgos superan con creces el posible beneficio a obtener.

## CONSIDERACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

### ¿Qué hacer a la hora de prescribir?

Dicen Hansen y Yankowitz: "el médico debería preguntar *¿qué haría yo si la paciente no estuviera embarazada? Probablemente la respuesta a esta pregunta, sea la mejor opción en el embarazo*".<sup>(10)</sup>

Ahora bien, si hay varias opciones -esto es lo habitual- entonces se deberá considerar la seguridad de la terapéutica para la madre y el feto.

Por razones de espacio no es posible abordar todas las circunstancias en que la embarazada requiere fármacos. Nos referiremos a ciertas situaciones prevalentes para luego dar algunos consejos generales para la prescripción.

### Embarazada con dolor

Los analgésicos son de los fármacos más utilizados durante el embarazo. El paracetamol un fármaco de venta libre es el fármaco más usado durante la gestación pero no es el más prescrito.<sup>(3)</sup> Este paradójico hecho refleja el fenómeno de la automedicación.

La indicación de la analgesia debe ser controlada por el médico; para ello es necesario conocer las distintas opciones de acuerdo a las características del dolor y el perfil de seguridad del analgésico elegido.

### Paracetamol (acetaminofeno)

El paracetamol es el analgésico de elección durante el embarazo cuando se trata de dolores leves a moderados. No se lo ha encontrado asociado a malformaciones mayores.<sup>(16)</sup> Y por no ser un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, ni ser un antiagregante plaquetario carece de los efectos secundarios de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).<sup>(17,18)</sup>

### Salicilatos (Aspirina)

El uso del ácido acetil salicílico (AAS) durante la gestación ha sido muy controvertido. ¿Qué lugar debe ocupar? Es un excelente antiagregante plaquetario y esa debe ser la razón fundamental de su uso durante el embarazo ya que como analgésico o antipirético hay mejores alternativas.

Se lo ha asociado a aborto cuando se usa cerca de la concepción.<sup>(19)</sup> Se discute su asociación con malformaciones<sup>(20)</sup> y se ha observado sangrado periparto cuando se lo utiliza cerca del término y a dosis "altas".<sup>(21)</sup>

Por lo tanto evitaremos el primer trimestre, el final del embarazo y las dosis altas.

### Antiinflamatorios no esteroideos

Estas drogas deben usarse con cautela durante el embarazo. También están asociados a aborto cuando son usados en periodo periconcepcional.<sup>(19)</sup> A su vez, no es absoluta su seguridad en cuanto a asociación con malformaciones por exposición en el primer trimestre.<sup>(22)</sup> Pero sobre todo se los debe evitar en el último trimestre donde se describe: retraso del comienzo y la duración del trabajo de parto, cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar en el neonato, así como disminución del volumen de líquido amniótico.<sup>(18,19)</sup> Los efectos adversos del último trimestre serían comunes a todos los AINEs y hay autores que contraindican incluso un solo día de tratamiento en esta fase de la gestación.<sup>(23)</sup>

Por lo tanto evitar el tercer trimestre y si deben usarse utilizar los de mayor experiencia como son la indometacina, el diclofenac y el ibuprofeno.<sup>(18)</sup>

### Opiáceos

Mucho del conocimiento sobre los efectos de la exposición crónica a los opioides durante el embarazo es el resultado de los estudios en pacientes adictas.<sup>(18,24)</sup>

Un problema común a todas estas drogas es el síndrome de abstinencia que puede presentar el neonato, cuando la madre consumió estos fármacos en forma prolongada.<sup>(18)</sup> Pero cuando el dolor es severo los opiáceos son una alternativa relativamente segura durante el embarazo.<sup>(25)</sup>

### Codeína

Es un fármaco considerado seguro durante el embarazo. Debido a algunos informes de asociación con malformaciones se debe evitar su utilización durante el primer trimestre.<sup>(18)</sup>

### Meperidina

El problema mayor de la meperidina es que puede provocar efectos adversos en el neonato cuando se administra cerca del término. Se ha descrito tanto estímulo del sistema nervioso central del neonato por acumulación del metabolito normeperidina como depresión neurosensorial ya sea por metabolitos o por la propia meperidina.<sup>(18,26)</sup>

### Morfina

Como los otros opiáceos, puede provocar abstinencia en el neonato cuando se usa en forma prolongada y cerca del término. Fuera de esta situación, por ejemplo en el dolor agudo severo, es un excelente alternativa analgésica.<sup>(18,25)</sup>

## PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO

Clásicamente se admitía que el embarazo era una situación de baja prevalencia de enfermedad psiquiátrica.<sup>(27)</sup> Sin embargo la situación ha evolucionado y actualmente se informa de una alta prevalencia de trastornos de ansiedad y estados depresivos durante el transcurso de la gestación.<sup>(28)</sup>

### Ansiolíticos

Los trastornos de ansiedad se han informado en el embarazo hasta en el 6.6% de las pacientes.<sup>(28)</sup> Las drogas más usadas para esta condición continúan siendo las benzodiazepinas.

Sin embargo no se ha podido demostrar la seguridad de estas drogas e incluso se las ha asociado fuertemente a malformaciones mayores incluidos los defectos cardíacos y del cierre oral.<sup>(29,30)</sup> También se han descrito alteraciones en el neonato, cuando se usan al final del embarazo. Las más importantes son: hipotonía muscular o "floppy syndrome", dificultades en la alimentación, hipotermia y síndrome de abstinencia.<sup>(27,31)</sup>

Teniendo en cuenta estos aspectos recomendamos, en la medida de lo posible, evitarlas y recurrir a medidas de tipo psicoterápico así como evitar la cafeína y similares.

Si es necesario agregar fármacos, se debería comenzar con aquellos que tienen mejor perfil de seguridad. En este caso pueden ser útiles, la buspirona, la clorfenhidramina o el zolpidem.<sup>(3)</sup> Estos fármacos, que tienen en alguna medida efectos ansiolíticos, no son benzodiazepinas y son probadamente más seguros. Si fuera necesario utilizar una benzodiazepina se tratará de evitar el primer trimestre y el término. Si esto último no fuera posible se utilizará las de vida media más corta como midazolam, lorazepam o alprazolam.<sup>(32)</sup>

### Antidepresivos

En las últimas dos décadas han ocurrido dos fenómenos importantes: 1) el reconocimiento significativo de los estados

depresivos durante el embarazo y 2) la aparición de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que en la práctica sustituyeron a los antidepresivos tricíclicos.

### Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los ISRS han aumentado su prescripción durante el embarazo desde un 1.5% en 1996 a una prescripción de 6.2% en 2005.<sup>(33)</sup>

Varias revisiones sistemáticas y metanálisis han estudiado la seguridad de estas drogas en el embarazo, sin que se haya podido establecer con seguridad, que se relacionen con riesgo de malformaciones mayores.<sup>(34)</sup> La fluoxetina es la droga más estudiada. Un metanálisis no encontró riesgo de malformaciones mayores debido a su uso durante el primer trimestre.<sup>(35)</sup> La excepción a esta relativa seguridad parece ser la paroxetina a la que se ha asociado a cardiopatías congénitas.<sup>(34)</sup>

Otro punto de importancia es la mujer ya medicada y que desea programar su embarazo. En aquellos casos de depresión severa o escaso soporte socio familiar podría ser más riesgoso la suspensión de la droga que mantenerla. Para algunos autores la suspensión del tratamiento pone en riesgo de recaída en depresión durante el embarazo y de depresión posparto. En un estudio, el 68% de las mujeres recayó en depresión cuando suspendió el tratamiento; en tanto que sólo lo hizo el 26% de las que lo mantuvo. Se agrega que, las madres depresivas tienen más riesgo de parto prematuro y complicaciones neonatales.<sup>(36)</sup>

### Antidepresivos tricíclicos (ADT)

No habría relación significativa entre la exposición in útero en el primer trimestre a los ADT y la aparición de malformaciones congénitas. Tampoco habría alteraciones conductuales o del neurodesarrollo de niños expuestos seguidos en la etapa preescolar.<sup>(37,38)</sup>

Sí se ha informado: síndrome de abstinencia o privación en neonatos caracterizado por irritabilidad, nerviosismo, convulsiones así como síntomas anticolinérgicos como obstrucción funcional intestinal y/o urinaria.<sup>(37)</sup> Si bien son fármacos razonablemente seguros, como antidepresivos, actualmente los ISRS parecen ser la primera opción.

### Litio

Se trata de un estabilizante del humor utilizado desde la década del 60 en el tratamiento de la "psicosis maniaco depresiva". Se ha descrito aumento de la incidencia de cardiopatías congénitas y sobre todo de una específica y peculiar que es la anomalía de Ebstein.<sup>(37)</sup>

En caso de plantearse la interrupción del litio, en aquellas mujeres que están compensadas con dicha medicación, se deberá planificar y programar el embarazo y la progresiva y lenta disminución de la medicación. De esta manera, se intentará evitar la recaída que es más frecuente cuando el litio se suspende abruptamente.<sup>(37)</sup>

## ANTIPSICÓTICOS

### Haloperidol y clorpromazina

Hay datos que sugieren que la tasa mayor de malformados, hijos de madres psicóticas, tiene más que ver con la enfermedad que con los neurolépticos usados para el tratamiento.<sup>(37)</sup>

Tratándose de padecimientos graves en general el tratamiento no se suspende. Algunos autores lo discontinúan unos 5 a 10 días antes del parto para minimizar los síntomas extrapiramidales en el neonato.<sup>(31)</sup>

Los fármacos con los que se tiene mayor experiencia en el embarazo son el haloperidol y la clorpromazina.<sup>(31)</sup>

### Antipsicóticos atípicos

Se tiene mucha menos experiencia con estas drogas y en general se recomienda pasar a los fármacos más convencionales como el haloperidol con el que se tiene más de 40 años de experiencia.<sup>(39,40)</sup> Fármacos como la olanzapina se han asociado reiteradamente con malformaciones y/o malos resultados obstétricos.<sup>(40,41)</sup>

### Fármacos de uso cardiovascular

Los estados hipertensivos del embarazo en nuestro medio dan cuenta del 20.9% de la mortalidad materna. Esta cifra es similar a la que informan en medios desarrollados con un 23.8%.<sup>(42)</sup>

A esto hay que agregar un 0.4 a 2% de embarazadas portadoras de cardiopatías.<sup>(43)</sup>

## FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

### Alfametilidopa

Probablemente es el fármaco antihipertensivo con el que se tiene más experiencia durante el embarazo. Los distintos estudios no han podido demostrar malformaciones ni efectos adversos a largo plazo, en los niños expuestos al fármaco "in útero".<sup>(44)</sup>

El tratamiento con este fármaco de la embarazada con hipertensión crónica, ha demostrado prevenir la aparición de hipertensión severa y disminuir la mortalidad perinatal.<sup>(45)</sup>

### Hidralazina

Clásicamente ha sido la droga de elección para la preeclampsia severa o la hipertensión grave del embarazo. Sin embargo desde el clásico metanálisis de Magee y col. es relegada como droga de segunda línea debido a peores resultados obstétricos maternos y fetales.<sup>(46,47)</sup>

Actualmente en nuestro medio no se encuentra disponible en su forma parenteral aunque sí su forma oral.

Sigue siendo una droga útil dada la ausencia de teratogenicidad demostrada y su amplio y efectivo uso previo.<sup>(48)</sup>

### Calcioantagonistas

La mayor experiencia de calcioantagonistas en el embarazo viene dada por el uso de nifedipina v/o en la hipertensión crónica. También como tratamiento urgente de la hipertensión asociada a la preeclampsia moderada en etapas avanzadas de la gestación y en la preeclampsia grave. En todos los casos se prefiere las formas de liberación prolongada.<sup>(48)</sup>

Se ha descrito hipotensión severa materna, sobre todo con el uso de nifedipina sublingual.<sup>(49)</sup>

Además, se ha descrito, en casos de uso en pacientes hipertensas graves, que la combinación con el sulfato de magnesio ha provocado una asociación sinérgica con colapso circulatorio. Este efecto parece no ser frecuente.<sup>(48)</sup>

### Betabloqueantes

Se prefiere el uso de agentes cardioselectivos para evitar efectos vasculares periféricos o uterinos.<sup>(50)</sup> Los más usados y seguros son el metoprolol y el atenolol. Sin embargo si es posible, se deberá evitar el atenolol en el primer trimestre, debido a informes de aumento de frecuencia de parto de pretérmino y pequeños para la edad gestacional en estas condiciones.<sup>(51)</sup>

Otros efectos adversos descritos para el grupo farmacológico son: bradicardia materna y/o fetal, parto prematuro,

apnea neonatal, hipoglicemia neonatal e hiperbilirrubinemia neonatal.<sup>(50)</sup>

Por lo tanto, además de preferir agentes cardioselectivos, se aconseja evitarlos en el primer trimestre, usar dosis tan bajas como sea posible e intentar suspenderlos 2 o 3 días antes del parto.<sup>(50)</sup>

El labetalol, un agente alfa y beta bloqueante de uso parenteral, actualmente es considerado el fármaco de primera línea en la hipertensión aguda severa del embarazo.<sup>(47,48,52)</sup>

### Diuréticos

El uso de diuréticos en el embarazo ha sido controversial. Sin embargo no se ha demostrado que aumenten el riesgo de malformaciones, ni que disminuyan el crecimiento fetal.<sup>(53)</sup> Estarían contraindicados en pacientes con preeclampsia u oligoamnios porque existen evidencias de reducción del flujo placentario. Además provocan deplección del volumen intravascular que, en las pacientes preeclámpicas, ya está disminuido con respecto al embarazo normal.<sup>(54)</sup>

Podrían ser útiles en aquellas embarazadas con hipertensión crónica, que controlaban su hipertensión con estos fármacos antes de la gestación, que tienen signos de sobrehidratación o que su hipertensión es sensible a la sal.<sup>(45,54)</sup>

Por otra parte, tienen indicación formal en los graves casos de edema pulmonar. En estas circunstancias la droga de elección es el furosemide por vía intravenosa.<sup>(55)</sup>

### Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y Antagonistas de Receptores de la Angiotensina II (ARA II)

El uso de estas drogas está contraindicado en el embarazo.

Los IECA se contraindican desde hace más de 10 años<sup>(56-58)</sup> y se acumula experiencia adversa con los ARA II por lo cual también están contraindicados.<sup>(59-61)</sup>

Su uso, sobre todo en el segundo y tercer trimestre, se asocia con distintas fetopatías (disgenesia renal, hipoplasia de la bóveda craneana, hipoplasia pulmonar, deformidades de cara y miembros), oligoamnios, restricción del crecimiento intrauterino e insuficiencia renal anúrica neonatal. Se le suma el informe más reciente de un ensayo de grandes proporciones que demuestra malformaciones mayores con la exposición durante el primer trimestre.<sup>(62)</sup>

### Tabla II. Normas generales para la prescripción de fármacos en la embarazada

- Indicar sólo lo absolutamente necesario.
- Restringir la prescripción aún más en el primer trimestre.
- Informar sobre los peligros de la automedicación.
- Elegir, si están disponibles, tratamientos tópicos.
- Evitar fármacos de reciente aparición.
- Usar fármacos de acción corta.
- Utilizar la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible.
- Evitar la politerapia y/o la polifarmacia.
- Revalorar los posibles tratamientos cuando se conozca un nuevo embarazo.
- Considerar a toda mujer en edad de procrear una gestante potencial.

Con frecuencia, ante una mujer embarazada que requiere tratamiento farmacológico deberemos hablar sobre aspectos

tos controversiales. Es muy importante que la información que se brinde al equipo de salud sea dada en forma consistente y sin contradicciones.

Así como no es prudente informar que un fármaco es absolutamente seguro tampoco lo es provocar alarma, cuando es sabido que los fármacos probablemente teratogénicos son unos pocos. Se deberá focalizar el riesgo más en la patología que en el tratamiento farmacológico.

Por lo tanto deberemos hacer un esfuerzo extra para lograr la adherencia al tratamiento que en las embarazadas es naturalmente bajo.

En muchas ocasiones deberemos tomar decisiones con información parcial y poco precisa. Para estos casos es útil recordar algunas normas generales. Ver Tabla II.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rubin P. Fortnightly review: Drug treatment during pregnancy. *BMJ* 1998; 317(7171): 1503-6.
- Crónica de la Medicina. Barcelona: Plaza & Janés Editores, 1993; 640 p.
- Rayburn WF, Amanze AC. Prescribing Medications Safely During Pregnancy. *Med Clin N Am* 2008; 92: 1227-37.
- Collaborative group on drug use in pregnancy. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 39: 185-96.
- Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 398-407.
- Piper JM, Baum C, Kennedy DL. Prescription drug use before and during pregnancy in a Medicaid population. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(1): 148-56.
- Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drug during pregnancy in France. *Lancet* 2000; 356: 1735-6.
- Berthier M, Bonneau D, Perault MC, Oriot D, Chabot F, Mail-lauchaud MC, Magnin G, Vandel B. Medications exposure during pregnancy. A study in a university hospital. *Thérapie* 1993; 48(1): 43-6.
- Freyer AM. Drug-prescribing challenges during pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2008; 18(7): 180-6.
- Hansen WF, Yankowitz J. Pharmacologic Therapy for Medical Disorders During Pregnancy. Recommending medications during pregnancy: an evidenced-based approach. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45(1): 136-52.
- Hansen WF, Peacock AE and Yankowitz J. Safe prescribing practices in pregnancy and lactation. *Journal of Midwifery & Women's Health* 2002; 47(6): 409-21.
- Briggs GG. Drug Effects on the Fetus and Breast-Fed Infant. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45(1): 6-21.
- Pérez-Landeiro A, Allende-Bandrés MA, Agustín Fernández MJ, Palomo Palomo P. Teratogénesis: clasificaciones. *Farmacia Hospitalaria* 2002; 26(3): 171-7.
- Doering PL, Boothby LA., Cheok, M. Review of pregnancy labeling of prescription drugs: Is the current system adequate to inform of risks? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002; 187(2): 333-39.
- Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf* 2000; 23(3): 245-53.
- Rebordosa C, Kogevinas M, Horváth-Puhó E, et al. Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:178.e1-178.e7.
- Pasero Ch. Analgesic Use During Pregnancy. *AJN* 1998; 98(5): 75-7.
- Rathmell J, Viscomi C, Ashburn M. Management of Nonobstetric Pain During Pregnancy and Lactation. *Anesth Analg* 1997; 85(5): 1074-87.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003; 327(7411): 368-72.
- Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1623-30.
- Rumack CM, Guggenheim MA, Rumack BH, Peterson RG, Johnson ML, Braithwaite WR. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. *Obstet Gynecol* 1981; 58(5 Suppl): 52S-6S.
- Martínez López JA. Revisión sistemática: ¿es seguro el uso de AINE durante el embarazo en mujeres con afección reumática? *Reumatol Clin* 2008; 4(5): 191-6.
- Lioté F. Médicaments rhumatologiques autorisés pendant la grossesse. Pregnancy drug use in rheumatic diseases. *Revue du Rhumatisme* 2005; 72: 755-60.
- Fischer G, Jagsch R, Eder H, et al. Comparison of methadone and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts. *Addiction* 1999; 94(2): 231-9.
- Wunsch MJ, Stanard V, Schnoll SH. Treatment of pain in pregnancy. *Clin J Pain* 2003; 19(3): 148-55.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- Ahluwalia YK y Mayer BE. Trastornos psiquiátricos. In: Gleicher. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. 3ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 2000; 1654-64.
- Andersson L, Sundström-Poromaa I, Bixo M, Wulff M, Bondestam K and Åström M. Point prevalence of psychiatric disorders the second trimester of pregnancy: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 148-54.
- Dolovich LR, Addis A, Régis Vaillancourt JM, Barry Power JD, Koren G, Einarsen TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998; 317: 839-43.
- Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Riggs W, Aghajanian J, Hertzman C. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008; 83(1): 68-76.
- Kuller JA, Katz VL, McMahon MJ, Wells SR and Bashford RA. Pharmacologic treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 789-94.
- Grover S, Avasthi A and Sharma Y. Psychotropics in pregnancy: weighing the risks. *Indian J Med Res* 2006; 497-512.
- Andrade SE, Raebel MA, Brown J, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:194.e1-194.e5.
- Marcus SM, Heringhausen JE. Depression in Childbearing-Women: When Depresión Complicates Pregnancy. *Prim Care Clin Office Pract* 2009; 151-65.
- Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med* 2000; 30(1): 89-94.
- Hampton T. Antidepressants and Pregnancy. Weighing Risks and Benefits No Easy Task. *JAMA* 2006; 295(14):1631-3.
- Altschuler L, Cohen L, Szuba M, Burt V, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic Management of Psychiatric Illness During Pregnancy: Dilemmas and Guidelines. *American Psychiatric Association* 1996; 153(5): 592-606.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JGW et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997; 336: 258-62.
- Smith FA, Wittmann CW, Stern TA. Medical Complications of Psychiatric Treatment. *Crit Care Clin* 2008; 24: 635-56.
- Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry* 2007; 164(8):1214-20.
- Yeshayahu Y. The use of olanzapine in pregnancy and congenital cardiac and musculoskeletal abnormalities. *Am J Psychiatry* 2007; 164(11): 1759-60.
- Berg C, Atrash H, Koonin L and Tucker M. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 1987-1990. *Obstet Gynecol* 1996; 88(2): 161-7.
- González Maqueda I, Armada E, Díaz J, Gallego P, García M, González A, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Es-

- pañola de Cardiología en la gestante con cardiopatía. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1474-95.
44. Moldenhauer JS, Sibai BM. Hypertensive Disorders of Pregnancy. In: Danforth's Obstetrics & Gynecology. 9th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 257-71.
  45. Rey E, LeLorier J, Burgess E, Lange IR, Leduc L. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157(9): 1245-54.
  46. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327(7421): 955-60.
  47. European Society of Hypertension–European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21(6): 1011-63.
  48. Podymow T, August P. Update on the Use of Antihypertensive Drugs in Pregnancy. *Hypertension* 2008; 51: 960-9.
  49. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 week. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 959-61.
  50. Frishman WH and Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988; 115(1): 147-52.
  51. Joglar JA and Page RL. Antiarrhythmic drugs in pregnancy. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 40-5.
  52. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1–S22.
  53. Al-Balas M, Bozzo P, Einarson A. Use of diuretics during pregnancy. *Can Fam Physician* 2009; 55(1): 44-5.
  54. Umans J, Lindheimer M. Tratamiento antihipertensivo. In: Chesley. Hipertensión en el embarazo 2º ed., México: McGraw-Hill Interamericana, 2001: 541-63.
  55. Leveno KJ y Cunningham FG. Tratamiento de la preeclampsia. In: Chesley. Hipertensión en el embarazo 2ª ed., México: McGraw-Hill Interamericana, 2001: 505-39.
  56. Rothberg AD, Lorenz R. Can captopril cause fetal and neonatal renal failure? *Pediatr Pharmacol* 1984; 4(3): 189-92.
  57. Rosa FW, Bosco LA, Graham CF, Milstien JB, Dreis M and Creamer J. Neonatal anuria with maternal angiotensin-converting enzyme inhibition. *Obstet Gynecol* 1989; 74(3): 371-4.
  58. Hanssens M, Keirse MJ, Vankelecom F, Van Assche FA. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78(1): 128-35.
  59. Cox RM, Anderson JM, Cox P. Defective embryogenesis with angiotensin II receptor antagonists in pregnancy. *BJOG* 2003; 110(11): 1038.
  60. Martinovic J, Benachi A, Laurent N, Daïkha-Dahmane F, Gubler MC. Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists. *Lancet* 2001; 358(9277): 241-2.
  61. Saji H, Yamanaca M, Hagiwara A, Ijiri R. Losartan and fetal toxic effects. *Lancet* 2001; 357: 363.
  62. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations alter first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443–51.