

UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN

Elvira Rodríguez-Pinilla

Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC)
Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE)
Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid

Introducción

Desde la identificación de la Talidomida [Lenz, 1961] como primer fármaco teratogénico, la prescripción de medicamentos a la mujer embarazada viene siendo un motivo de preocupación por parte del colectivo médico. No obstante, con frecuencia, esta preocupación se centra en prescripciones durante el primer trimestre del embarazo, olvidando que los potenciales efectos adversos derivados del consumo de medicamentos por la embarazada (o Toxicidad del Desarrollo) incluyen no solo malformaciones congénitas, sino también (y centrándonos en el periodo fetal) otros tales como retraso del crecimiento intrauterino, muerte fetal, carcinogénesis transplacentaria y alteraciones funcionales fetales y/o neonatales.

Es más, podemos ampliar el concepto de toxicidad de un medicamento, y considerar no sólo el de **Toxicidad del Desarrollo**, que incluiría los potenciales efectos adversos tras la exposición a medicamentos durante cualquier momento de la gestación; sino también el de **Toxicidad Reproductiva**, que incluiría aquellos efectos adversos sobre la función reproductiva, derivados de la utilización de medicamentos por la mujer en edad fértil (infertilidad, subfertilidad, etc.). Un ejemplo reciente de medicamentos que pueden alterar la capacidad reproductiva de la mujer son los Antiinflamatorios no Esteroides (AINE's) [Smith y cols., 1996; Calmels y cols., 1999; Mendonca y cols., 2000; García Alonso y Rodríguez-Pinilla, 2001]. Lógicamente, la toxicidad reproductiva, y no así la del desarrollo, puede tener lugar tras el uso de medicamentos en el hombre, alterando asimismo su capacidad reproductiva.

En este artículo, y tras resumir brevemente los cambios farmacocinéticos que tienen lugar durante la gestación, vamos a ofrecer una visión general de aquellos medicamentos de los que se ha probado su fetotoxicidad tras su uso en los últimos estadios de la gestación. Así mismo, presentaremos el análisis global del consumo de medicamentos du-

rante el tercer trimestre de la gestación en nuestro país, en una muestra de más de 30.000 recién nacidos de la Base de Datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

Farmacocinética y Embarazo

El consumo de medicamentos por la mujer embarazada conlleva, con contadas excepciones, que tanto la madre como el feto, estén expuestos al tratamiento. La placenta actúa fundamentalmente como una barrera lipídica entre la circulación materna y la embrionaria/fetal, y la mayoría de los medicamentos ingeridos por la gestante la atraviesan por difusión pasiva. Además, la mayoría de los medicamentos tienen pesos moleculares inferiores a 800 (la insulina, la hormona de crecimiento y los esteroides conjugados son excepciones a esta norma), por lo que van a pasar la placenta. Los fármacos liposolubles, no ionizados y de bajo peso molecular, atravesarán la placenta más rápidamente que aquellos con mayor polaridad. A pesar de ello, la mayoría de los medicamentos consiguen concentraciones similares a ambos lados de la placenta, por lo que desde un punto de vista práctico, cuando se prescribe un medicamento a una mujer embarazada se debe asumir que su paso al compartimento fetal es prácticamente inevitable. En general, la concentración del fármaco o sus metabolitos está influenciada por su reabsorción, distribución, metabolismo y excreción en el individuo expuesto. A este respecto, no hemos de olvidar los cambios fisiológicos que tienen lugar en la mujer durante la gestación, entre los que destacaríamos los siguientes:

1. Disminución de la motilidad gastrointestinal y un aumento de la perfusión en pulmones y piel.
2. Aumento del volumen plasmático y del agua corporal total (lo que incrementa el volumen de distribución de los fármacos) y una disminución de las proteínas plasmáticas.
3. Aumento de la filtración glomerular.

Estos cambios fisiológicos y "adaptativos" pueden conllevar una reducción importante en las concentraciones de determinados fármacos. Además, hay que tener en cuenta el paso y la metabolización de los diferentes medicamentos a través del saco de Yolk y de la placenta, y su posterior distribución, metabolismo y excreción en el embrión o feto, sin olvidar la deglución fetal y reabsorción de las sustancias desde el líquido amniótico. Por toda esta complejidad de situaciones, en la gran mayoría de los productos farmacéuticos que consume la embarazada no conocemos completamente su cinética durante la gestación.

Por otro lado, no hemos de olvidar que el metabolismo de muchos medicamentos es sensiblemente más lento en el feto y/o neonato que en el adulto. Como ejemplos podemos citar las benzodiazepinas y los analgésicos opiáceos (como la meperidina utilizada con frecuencia como paliativo del dolor durante el trabajo de parto), cuyos efectos en el recién nacido se pueden prolongar días e incluso semanas después del nacimiento [Moreland y col., 1983].

Tipos de Efectos Adversos

Tal y como hemos apuntado al comienzo de este artículo, el consumo de medicamentos por la mujer embarazada puede conllevar diversos tipos de efectos adversos sobre el embrión/feto (Toxicidad del Desarrollo), cuya aparición y severidad dependerá del **tipo** de medicamento y su mecanismo de acción, de las **dosis** empleadas y del **momento** de la exposición. Esta toxicidad del desarrollo puede pues, manifestarse de distintas maneras. Así:

- **Abortos Espontáneos:** tras exposiciones durante las primeras semanas de gestación.
- **Anomalías Estructurales:** constituyen el efecto más preocupante de las exposiciones durante la organogénesis, cuyo periodo crítico sería entre los días 20 y 70 desde Fecha de la Última Regla (FUR).
- **Toxicidad Fetal:** serían aquellos efectos ocurridos durante el periodo fetal, es decir, a partir del día 70 desde FUR. Las manifestaciones de la existencia de una toxicidad fetal son múltiples e incluirían:
 - Retraso del crecimiento intrauterino.
 - Muerte fetal.
 - Carcinogénesis transplacentaria.
 - Alteraciones funcionales postnatales reversibles, tales como sedación, hipoglucemia, alteraciones de la fre-

cuencia cardíaca, síndromes de abstinencia/deprivación, entre otras.

- Alteraciones del Sistema Nervioso Central, incluyendo alteraciones motoras, del comportamiento, del aprendizaje y retraso mental.
- Otras Alteraciones: de la reproducción, de la función endocrina, de la inmunidad, del metabolismo, de la capacidad auditiva y de cualquier otra función fisiológica.

Es importante resaltar, que muchos de los efectos arriba enumerados no van a ser detectados en el momento del nacimiento, sino semanas, meses, o incluso años después (tales como la toxicidad sobre el SNC, o alteraciones de la reproducción o de la función endocrina). Esto hace que tras la identificación en el individuo de uno de estos efectos de aparición tardía, sea muy difícil relacionarlo con exposiciones maternas a medicamentos en los últimos estadios del embarazo, y aún de mayor dificultad es poder llegar a cuantificar el riesgo.

Fármacos con Probada Toxicidad Fetal/Neonatal

A continuación, presentamos aquellos medicamentos (o grupos de medicamentos) de los que existen evidencias consistentes de efectos adversos fetales y/o neonatales, tras su administración durante los últimos meses del embarazo (Tabla 1).

Debido a que prácticamente de todos los medicamentos cabría esperar algún tipo de reacción adversa en un individuo expuesto, vamos a comentar sólo aquellos productos cuyo consumo durante la gestación no sea excepcional y de los cuales dispongamos de documentación contrastada:

Consumo de Medicamentos durante el Tercer Trimestre de la Gestación

Hemos analizado la evolución del consumo de medicamentos en el tercer trimestre de la gestación durante el periodo Abril de 1980 a Junio de 2002, en la población de controles (recién nacidos sin defectos congénitos) de la base de datos del ECEMC. Para ello, los hemos agrupado siguiendo la Clasificación Anatómica de Medicamentos (Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2002) (Gráficas 1-10).

TABLA 1

**MEDICAMENTOS DE PROBADA TOXICIDAD FETAL/NEONATAL
(TRAS SU UTILIZACIÓN DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN)**

- **Acido Valproico:** hepatotoxicidad, hipoglucemia, afibrinogenemia y hemorragia. Hiperexcitabilidad y disfunción neurológica.
- **Alcanfor/mentol:** fallo respiratorio y muerte neonatal.
- **Aminoglucósidos** (estreptomina): ototoxicidad (vestibular y coclear).
- **Analgésicos narcóticos** (morfina, codeína, metadona, fentanilo, propoxifeno, meperidina, pentazocina...): depresión del SNC, depresión respiratoria, alteración en la succión, temperatura corporal y Síndrome de abstinencia (cianosis, irritabilidad, hipertonia, vómitos y diarrea).
- **Andrógenos** (danazol): virilización fetos femeninos (hipertrofia de clítoris).
- **Antidepresivos tricíclicos** (clomipramina, imipramina...): Síndrome de abstinencia (irritabilidad, respiración rápida, cianosis, cólicos, alteración de la termorregulación).
- **Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina** (fluoxetina, paroxetina...): Síndrome de abstinencia (distrés respiratorio, cianosis al comer, nerviosismo, alteraciones del tono muscular), convulsiones (por disminución del umbral convulsivo) y trastornos hemorrágicos (disminución de la serotonina en los trombocitos y aumento de la fragilidad vascular).
- **Antihistamínicos** (de primera generación: difenidramina, hidroxicina...): Síndrome de Abstinencia (temblor generalizado y diarrea) ha sido descrito en hijos de mujeres tratadas durante toda la gestación. Fibroplasia retrolental en prematuros (tras el tratamiento durante las dos semanas previas al parto).
- **Antimaláricos** (quinina, cloroquina, hidroxicloroquina...): incremento de la secreción de insulina e hipoglucemia.
- **Antitiroideos** (propiltiouracilo, metimazol): hipotiroidismo y bocio.
- **Ac. Acetilsalicílico y otros AINE's:** cierre prematuro del ductus arteriosus, oligoamnios, disminución de la agregación plaquetaria, supresión parcial de la producción de tromboxano B, hemorragia (incremento en la frecuencia de hemorragia intraventricular en prematuros o recién nacidos de bajo peso).
- **Barbitúricos** (fenobarbital): Enfermedad hemorrágica y Síndrome de Abstinencia:
- **Benzodiacepinas** (clordiacepóxido, clonazepam, diazepam...): Síndrome de Abstinencia ("Floppy infant síndrome"): hipotonía, letargo, disminución de la succión, alteración en la termorregulación y cianosis.
- **Betabloqueantes** (propranolol, atenolol...): bradicardia e hipotensión (reversible), CIR.
- **β– Simpaticomiméticos por vía sistémica** (salbutamol): incremento de la frecuencia cardiaca, alteración de la presión sanguínea.
- **Cloranfenicol:** síndrome Gris en el recién nacido (vómitos, rechazo a la lactancia, respiración irregular, distensión abdominal, coloración gris, hipotermia, colapso circulatorio y muerte), agranulocitosis.
- **Codeína:** Síndrome de abstinencia (temblor, ictericia, diarrea), depresión respiratoria.
- **Corticoides:** disfunción neurológica, restricción del crecimiento, disminución del peso del pulmón y efectos endocrinos (observado sólo en RN prematuros de mujeres expuestas al tratamiento con corticoides para maduración del pulmón fetal en más de una ocasión).
- **Derivados cumarínicos:** hemorragia (intracraneal), prematuridad, muerte perinatal, bajo peso.
- **Diuréticos:** inhibidores de la anhidrasa carbónica, tiacidas: Acidosis metabólica, hipocalcemia, hipomagnesemia, alteraciones electrolíticas.
- **Fenitoína:** alteración de la coagulación, CIR, retraso psicomotor, tumores neuroectodérmicos (neuroblastomas).
- **Fenotiacinas** (clorpromacina, promacina, prometacina, haloperidol...): depresión respiratoria, síndrome de disquinesia tardía (extrapiramidalismo), íleo paralítico, alteración de la agregación plaquetaria.
- **Hidralacina:** disminución de la perfusión placentaria, disminución de la oxigenación, trombocitopenia.
- **IECA's** (captopril, enalapril, losartan, candesartan): anuria neonatal (muerte neonatal), CIR, prematuridad, ductus arteriosus persistente.
- **Inmunosupresores** (azatioprina, ciclosporina A): inmunosupresión, leucopenia y/o pancitopenia. (CIR?)
- **Iodo:** hipotiroidismo neonatal; **I₁₃₁:** tiroidectomía.
- **Isoniacida:** toxicidad del SNC (sólo si se administra sin vitamina B6).
- **Litio:** hipotonía, cianosis, bradicardia, hipotiroidismo, cardiomegalia, hepatomegalia, hemorragia gastrointestinal, diabetes insípida nefrogénica, ictericia.
- **Minoxidil:** hipertricosis.
- **Paracetamol** (dosis altas): hepatotoxicidad.
- **Progestágenos** (norderivados): masculinización (hipertrofia de clítoris).
- **Quinina:** daño del nervio auditivo (hipoacusia), hipoplasia del nervio óptico, ictericia, hemólisis en niños con deficiencia de la G6PD, hipoglucemia.
- **Rifampicina:** enfermedad hemorrágica del recién nacido (la profilaxis con vitamina K1 evita la aparición del efecto adverso).
- **Sulfamidas:** hiperbilirrubinemia, ictericia.
- **Sulfonilurea:** hipoglucemia.

UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN

Durante este periodo, el ECEMC controló un total de 1.942.617 nacimientos consecutivos, de los cuales 32.211 presentaron algún tipo de malformación mayor y/o menor (casos) y 31.134 fueron seleccionados como controles. Esta población de controles es, tal y como ya hemos comentado, sobre la que hemos analizado los datos de consumo.

Cuatro de los diez grupos analizados han mostrado un claro y significativo **incremento** en el consumo a lo largo de los años analizados. Estos grupos han sido: Grupo B (*Sangre y órganos hematopoyéticos*) (Gráfica 2), Grupo H (*Terapia Hormonal*) con un incremento más llamativo en los últimos años (Gráfica 6), Grupo J (*Terapia Antiinfecciosa*) (Gráfica 7) y Grupo N (*Sistema Nervioso Central*) (Gráfica 9).

Por su parte, el consumo de los Grupos C (*Aparato Cardiovascular*) (Gráfica 3), D (*Terapia Dermatológica*) (Gráfica 4), G (*Terapia Genitourinaria incluyendo Hormonas Sexuales*) (Gráfica 5) y M (*Aparato Locomotor*) (Gráfica 8), aunque vemos que sufrió un incremento durante los primeros años del estudio, posteriormente **se ha mantenido** más o menos constante, es decir, sin una clara tendencia de incremento o descenso en su uso por la embarazada.

Por último, en los dos grupos restantes (A y R), el consumo durante el tercer trimestre de la gestación parece estar **disminuyendo**, al menos durante los últimos años. En los medicamentos incluidos en el Grupo A (*Aparato Digestivo y Metabolismo*) (Gráfica 1), cabe resaltar que su utilización sufrió un fuerte incremento hasta el año 1992, momento a partir del cual comenzó a disminuir. En el Grupo R (*Aparato Respiratorio*) (Gráfica 10), igualmente, incrementó su consumo hasta el año 1988, momento a partir del cual viene mostrando una clara tendencia de descenso.

En la Tabla 2, se ofrece una visión del consumo **actual** (periodo 2001-2002) de medicamentos durante el tercer trimestre de la gestación en nuestro país, mostrando, por

orden decreciente, la media de consumo de cada uno de los grupos.

Podemos resaltar que en los últimos años, el grupo de medicamentos de mayor utilización durante el último trimestre de la gestación es el **Grupo B: Sangre y órganos hematopoyéticos**, (que incluye preparados de hierro y el ácido fólico), con un consumo cercano al 80% del total de embarazadas. El segundo grupo en cuanto a su frecuencia de uso, si bien con un consumo sensiblemente inferior (no llega al 40%) es el **Grupo A: Aparato digestivo y metabolismo** (que incluye los polivitamínicos prenatales).

Discusión y Comentarios

Según hemos podido constatar en los resultados de este trabajo, los medicamentos más consumidos en la actualidad por la mujer embarazada en nuestro medio son aquellos incluidos en los grupos de "*Sangre y Órganos Hematopoyéticos*", "*Aparato Digestivo y Metabolismo*", "*Sistema Nervioso*" y "*Terapia Antiinfecciosa*". Tres de estos cuatro grupos, exceptuando el grupo Aparato Digestivo y Metabolismo, además de ser los más consumidos, incluyen medicamentos cuyo consumo continúa incrementándose. El grupo "*Sangre y Órganos Hematopoyéticos*" incluye los preparados tanto con hierro como con ácido fólico (o combinaciones de ambos), y nos parece que tanto su alto consumo (alrededor del 80% en la actualidad), como el incremento que se sigue observando, traduce un mayor y mejor cuidado de la mujer en el último periodo de la gestación.

El amplio consumo del grupo "*Sistema Nervioso Central*" (que incluye, entre otros medicamentos, a los analgésicos) observado en nuestros datos, como su incremento mantenido a lo largo de los años, se debe al paracetamol. El hecho de que este analgésico no narcótico, no presente

TABLA 2
CONSUMO DE MEDICAMENTOS DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN
EN MADRES DE CONTROLES DURANTE LOS AÑOS 2001 Y 2002

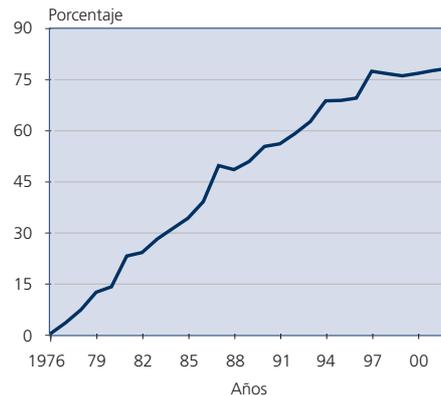
Grupo Terapéutico (Grupo)	Porcentaje de Consumo
Sangre y Órganos Hematopoyéticos (B)	77,85
Aparato Digestivo y Metabolismo (A)	38,25
Sistema Nervioso (N)	17,71
Terapia Antiinfecciosa (J)	8,23
Terapia Genitourinaria (G)	6,20
Aparato Cardiovascular (C)	3,34
Aparato Respiratorio (R)	2,01
Terapia Dermatológica (D)	1,67
Terapia Hormonal (H)	1,52
Aparato Locomotor (M)	0,55

GRÁFICA 1
GRUPO A - APARATO DIGESTIVO
Y METABOLISMO: Distribución Anual
del Consumo (tercer Trimestre)



$$\chi^2_1 = 68,23 ; p < 0,000001$$

GRÁFICA 2
GRUPO B - SANGRE Y ORGANOS
HEMATOPOYETICOS: Distribución Anual
del Consumo (tercer Trimestre)



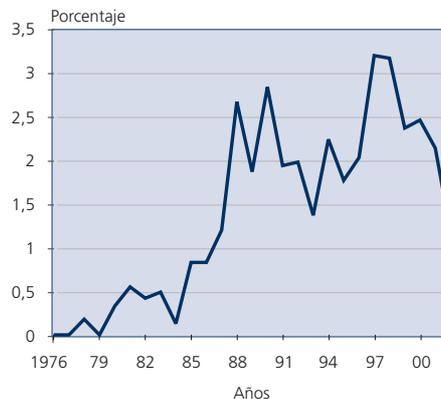
$$\chi^2_1 = 5859,65 ; p < 0,000001$$

GRÁFICA 3
GRUPO C - APARATO CARDIOVASCULAR:
Distribución Anual del Consumo
(Tercer Trimestre)



$$\chi^2_1 = 5,16 ; p = 0,023$$

GRÁFICA 4
GRUPO D - TERAPIA DERMATOLOGICA:
Distribución Anual del Consumo
(Tercer Trimestre)



$$\chi^2_1 = 133,68 ; p < 0,000001$$

los potentes efectos adversos que tanto el ácido acetilsalicílico como los AINEs en general tienen en el último trimestre de la gestación (ver Tabla 1), hace que cada día se prescriba más como alternativa segura en el tratamiento del dolor leve a moderado durante el embarazo y, en nuestra

opinión, también puede considerarse como un indicador de buena praxis médica.

Respecto al grupo "Terapia Antiinfecciosa por Vía Sistémica", también con un alto consumo que continúa incrementándose, es difícil, sin un análisis más en profundidad,

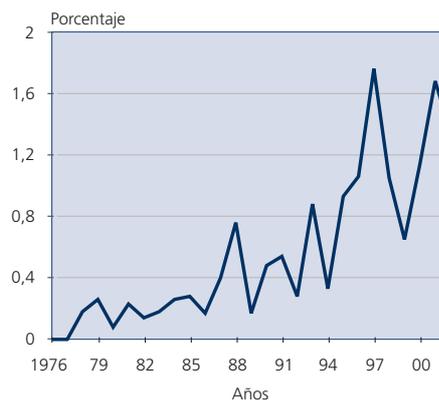
UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN

GRÁFICA 5
GRUPO G - TERAPIA GENITOURINARIA, INC.
HORMONAS SEXUALES: Distribución Anual
del Consumo (Tercer Trimestre)



$\chi^2_1 = 22,86$; $p < 0,000001$

GRÁFICA 6
GRUPO H - TERAPIA HORMONAL:
Distribución Anual del Consumo
(Tercer Trimestre)



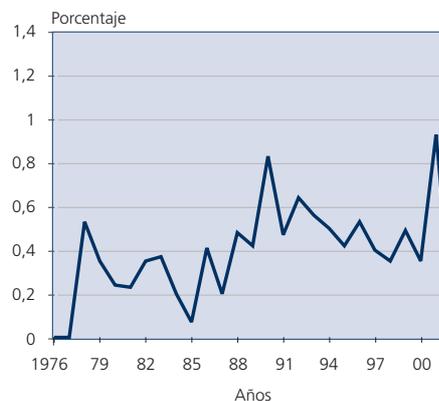
$\chi^2_1 = 80,14$; $p < 0,000001$

GRÁFICA 7
GRUPO J - TERAPIA ANTIINFECCIOSA
VIA SISTEMICA: Distribución Anual
del Consumo (Tercer Trimestre)



$\chi^2_1 = 86,59$; $p < 0,000001$

GRÁFICA 8
GRUPO M - APARATO LOCOMOTOR:
Distribución Anual del Consumo
(Tercer Trimestre)

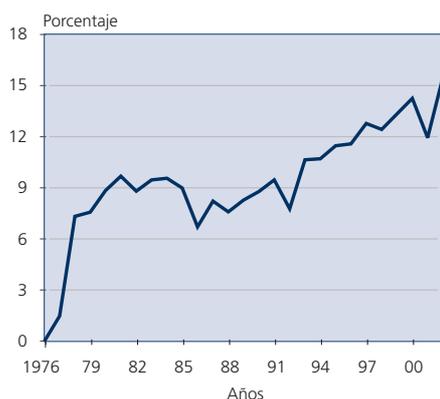


$\chi^2_1 = 6,09$; $p = 0,014$

explicar las causas de su cada vez mayor utilización. Algo obvio es, no obstante, que los antibióticos de mayor uso, tales como las penicilinas, los macrólidos, las cefalosporinas, la fosfomicina, etc., son fármacos sin evidencias de riesgo teratogénico ni de otros efectos adversos, y son ellos precisamente de los que se está incrementando su uso durante

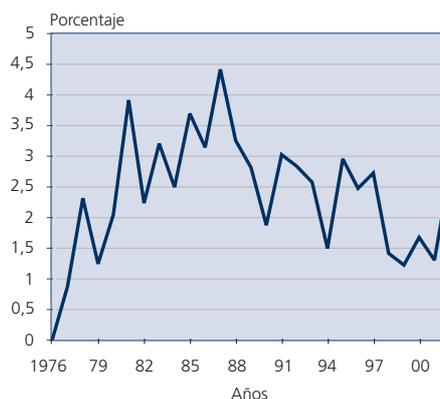
la gestación. El resto de antibióticos, y en especial aquellos de los que se ha descrito toxicidad fetal (tales como las tetraciclinas, el cloranfenicol, los aminoglucósidos y, más recientemente, las quinolonas), su uso es cada vez menor [Rodríguez-Pinilla y cols., 2001]. Todo ello, puede asimismo interpretarse, como signo de una buena práctica médica.

GRÁFICA 9
GRUPO N - SISTEMA NERVIOSO:
Distribución Anual del Consumo
(Tercer Trimestre)



$$\chi^2_1 = 108,03 ; p < 0,000001$$

GRÁFICA 10
GRUPO R - APARATO RESPIRATORIO:
Distribución Anual del Consumo
(Tercer Trimestre)



$$\chi^2_1 = 6,83 ; p = 0,009$$

En este trabajo también hemos observado que hay tres grupos de medicamentos que, a diferencia de los anteriores, están disminuyendo su consumo en los últimos años. Estos son el grupo de "Aparato Digestivo y Metabolismo", "Terapia Dermatológica" y "Aparato Respiratorio". La disminución observada a partir del año 1992 del grupo "Aparato Digestivo y Metabolismo" es un hecho que merece la pena comentar. El uso de los medicamentos de este grupo por la mujer embarazada es a expensas, fundamentalmente de dos tipos de medicamentos: los polivitamínicos prenatales y los antieméticos. La disminución observada en los últimos años está ocurriendo a expensas de un menor uso de polivitamínicos prenatales, consecuencia que se puede explicar, por el incremento progresivo del uso de ácido fólico, que podría estar sustituyendo en algunos casos, a la prescripción de las multivitaminas. Este hecho nos preocupa ya que durante la gestación (y más aún al final de la misma) las "necesidades" maternas de la mayoría de las vitaminas están aumentadas. Esta situación puede, no obstante, servir de alerta al colectivo de ginecólogos para que, al menos, se replantee la manera más idónea de la suplementación con vitaminas en el último trimestre del embarazo.

Por último, el descenso en el consumo del grupo "Aparato Respiratorio" lo interpretamos, de nuevo, como posible indicador de una buena práctica médica. Este grupo incluye gran cantidad de especialidades farmacéuticas anticatarrales con más de un principio activo, entre los cua-

les, casi sistemáticamente, aparece un potente vasoconstrictor (simpaticomiméticos alfa-adrenérgicos). Esos principios activos, utilizados como descongestionantes, tienen el potencial riesgo de producir disminución del flujo sanguíneo uterino y la consiguiente hipoxia y/o alteración de la frecuencia cardíaca fetal. Por ello, y dado que hay otras alternativas terapéuticas en el manejo de estos procesos, en su mayoría banales nos parece un buen signo la disminución de su utilización por la embarazada en el tercer trimestre de la gestación.

Finalmente, queremos comentar que el hecho de que el clínico conozca los posibles efectos secundarios derivados de la exposición materna a medicamentos durante la gestación es de gran importancia. En primer lugar, porque facilitará un **uso racional de fármacos** durante el tercer trimestre de la gestación, ya que se podrá elegir, entre las diferentes alternativas posibles, el medicamento con menos efectos adversos fetales/neonatales.

En segundo lugar, porque favorecerá el adecuado manejo del neonato, puesto que al conocer la causa de los signos y/o síntomas que presente el recién nacido (hipertermia, hiperbilirrubinemia, taquicardia, irritabilidad, convulsiones, etc.), se podrá precisar más adecuadamente el tratamiento, pronóstico e información a la familia.

Es de una gran importancia pues, que el pediatra/neonatólogo, ante un paciente con retraso del crecimiento intrauterino o cualquier otro signo de toxicidad neonatal, investigue sobre el consumo materno de medicamentos du-

UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN

rante la gestación y especialmente, durante los últimos estadios de la misma incluido el parto.

Referencias

- Athinarayanan P, Pierog SH, Nigam SK, Glass L (1976): Chlordiazepoxide withdrawal in the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 124:212-3.
- Calmels C, Dubost JJ, Jasmin-Lebrun C, Sauvezie B (1999): A new case of NSAID-Induced infertility. *Rev Rehum* 66:167-168.
- García Alonso F, Rodríguez-Pinilla E (2001): Exposición a antiinflamatorios no esteroideos y alteraciones de la fertilidad femenina. *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie IV, nº6: 35-38. (ISSN:0210-3893).*
- Mendonca LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR (2000): Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology* 39(8):880-882.
- Moreland TA, Brice JE, Mohamdee O, Walker CH (1983): The influence of dose-delivery time interval on neonatal plasma pethidine levels. *Acta Obstet Gynecol Scand* 62: 549-553.
- Rodríguez-Pinilla E, Pavón de Paz MT, Mejías Pavón C, Martínez-Frías ML (1997): Consumo de Antibióticos durante la gestación. *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie IV, nº 2:29-37.*
- Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G (1996): Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *British Journal of Rheumatology* 35: 458-462.