

Teratogénesis: clasificaciones

A. PÉREZ-LANDEIRO, M. A. ALLENDE-BANDRÉS¹, M. J. AGUSTÍN FERNÁNDEZ¹,
P. PALOMO PALOMO¹

Servicio de Farmacia. Clínica Quirón de Zaragoza.

¹*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

Resumen

La prevalencia de malformaciones debidas a fármacos es baja pero también evitable. Esto hace necesario la información precisa y actualizada sobre el potencial teratogénico de los fármacos ya que la prescripción de fármacos durante el embarazo es elevada.

Se han desarrollado múltiples clasificaciones de fármacos en función de su riesgo teratogénico entre las cuales la más usada es la de la *Food and Drug Administration* en la que los fármacos se dividen en cinco grupos (A, B, C, D, X). Existen clasificaciones similares desarrolladas en otros países (Australia, Suecia o Alemania). Otras clasificaciones de fármacos aluden a la probabilidad o frecuencia de teratogenia.

La ausencia de una clasificación única, la inespecificidad de las definiciones y la falta de estudios, no nos permiten muchas veces poder valorar adecuadamente el posible riesgo para el feto.

Palabras clave: Teratogénesis. Teratogenia. Dismorfogénesis. Embarazo. Malformación. Clasificación.

Summary

The prevalence of drug-related malformations is low, but also avoidable. This calls for accurate and up-to-date information on the teratogenic potential of drugs, since drug prescription during pregnancy is high.

A number of drug classifications according to teratogenic risk have been developed, the most widely used being the one issued by the Food and Drug Administration where drugs are classed in five groups (A, B, C, D, X). Similar classifications have been developed in other countries (Australia, Sweden, Germany). Other drug classifications refer to teratogenesis probability or frequency.

The absence of a sole classification, the non-specificity of definitions, and the lack of studies often do not allow adequate assessment of potential foetal risk.

Key words: Teratogenesis. Teratogenic. Dismorphogenesis. Pregnancy. Malformation. Classification.

INTRODUCCIÓN

Hace décadas se creía que la placenta servía de barrera que protegía al feto de los efectos adversos de los fármacos. El desastre de la talidomida (finales de los 50 y principios de los 60), cambió completamente esta idea, demostrando que la exposición del feto a fármacos durante los periodos críticos de desarrollo podía producir daños irreversibles. A pesar de las altas tasas de malformaciones (20-30%) y de sus características especiales la teratogenicidad de la talidomida no fue sospechada durante años. El daño producido por la talidomida ha sugerido la posibilidad de que cualquier fármaco pueda ser una nueva talidomida (1,2). Esto ha conducido, en ocasiones, al extremo contrario como es tener una percepción de teratogénesis alejada del perfil de seguridad real del fármaco. Es el caso del fármaco compuesto de doxilamina y piridoxina (Bendectin® en EE.UU. y comercializado en España como Cariban®). En EE.UU. durante el final de la década de los 50 y toda la década de los 60, fue el medicamento más usado contra las náuseas y vómitos durante el embarazo, pero en los años 70 fueron presentadas en los juzgados americanos muchas demandas contra el laboratorio fabricante por la posible teratogenicidad del fármaco. El medicamento fue retirado del mercado por el laboratorio en 1982, lo que dejó a millones de mujeres embarazadas sin un fármaco aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de náuseas y vómitos. El fármaco, fue retirado a

Recibido: 21-02-2002

Aceptado: 09-04-2002

Correspondencia: Antonio Pérez-Landeiro. Servicio de Farmacia. Clínica Quirón de Zaragoza. Pº Mariano Renovales, s/n. 50006-Zaragoza. e-mail: a.perez.018@recol.es

pesar de la evidencia de que la tasa de malformaciones en hijos de mujeres que habían tomado el fármaco, no difería de la de la población normal y que tras la retirada no decreció la tasa de ninguna categoría de malformación. La tasa de hospitalización por náuseas y vómitos severos se duplicó (1). Estas dos situaciones extremas destacan la necesidad de información precisa y actualizada sobre el potencial teratogénico de los fármacos.

DEFINICIÓN

Se define como teratogénesis o dismorfogénesis la alteración morfológica, bioquímica o funcional, inducida durante el embarazo que es detectada durante la gestación, en el nacimiento o con posterioridad. Estas alteraciones pueden clasificarse en mayores (focomelia) o menores (retraso en el desarrollo del comportamiento) (3).

PREVALENCIA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS

La prevalencia de las malformaciones congénitas mayores depende de diversos factores como la población a estudio, el punto donde los datos son recogidos después del nacimiento y la clasificación del defecto congénito. Se calcula que la prevalencia de malformaciones congénitas mayores reconocida en el nacimiento es de un 3% y que otro 3% de malformaciones congénitas mayores no son reconocidas durante el periodo neonatal. Este 6% no incluye retraso en el crecimiento mental o físico o malformaciones congénitas menores como hidrocele, angio-ma, hernias y nevus, que no tienen significación médica (4).

No todas las malformaciones pueden ser atribuidas al uso de fármacos. La causa del 40% de las malformaciones es de origen desconocido. De un 12 a un 25% de estas malformaciones congénitas son defectos genéticos, siendo el síndrome de Down el más frecuente de este grupo. Otro 20% son debidos a interacciones entre factores hereditarios y factores ambientales. De un 5 a un 9% de las malformaciones son atribuidas a factores ambientales como agente único. Estos factores ambientales pueden ser enfermedad o infección de la madre, productos químicos o fármacos. Se incluyen infecciones como rubeola, citomegalovirus y toxoplasmosis. La rubeola es el mejor conocido de los agentes virales que pueden causar teratogénesis. Se incluyen, también, enfermedades maternas como diabetes y epilepsias. La diabetes es la enfermedad crónica que más frecuentemente causa teratogénesis (90% de las enfermedades maternas que pueden causar malformaciones mayores). Las malformaciones congénitas debidas a factores estrictamente medioambientales son del 0,1 al 0,2% de todos los nacidos vivos y solamente una peque-

ña parte de éstos son debidos a fármacos que actúan como teratógenos (4). Se calcula que del 2 al 5% de las anomalías congénitas son atribuidas a fármacos (3,5).

Lo más importante de estas anomalías producidas por fármacos es, que aunque sea un porcentaje muy bajo, sería evitable en la mayoría de los casos ya que las consecuencias, además de las emocionales y sociales, son de tipo económico.

EXPOSICIÓN DE MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO

La exposición a medicamentos durante el embarazo es elevada. Entre un 44,2 y un 99,5% de las mujeres embarazadas, según diversos estudios (3,5-10), toman algún medicamento durante la gestación. El número medio de fármacos durante el embarazo varía entre 2,6 y 13,6 fármacos por mujer gestante (6,8-11). En un estudio llevado a cabo en la población danesa se vio que el 26,6% de las embarazadas habían recibido medicación potencialmente dañina para el feto y un 28,7% recibieron medicación sin clasificación teratogénica (12). Los resultados obtenidos en otro estudio realizado en Francia señalan que el 59% de las mujeres embarazadas recibieron medicamentos clasificados con la categoría D de la FDA, un 1,6% recibieron medicamentos de la categoría X y un 78,9% medicamentos que no tienen ninguna categoría asignada (9).

Hay que tener en cuenta el incremento de la edad a la que las mujeres están teniendo los hijos que hace que aumente el número de mujeres que estén sometidas a tratamientos de larga duración por enfermedades diagnosticadas antes de quedarse embarazadas. También hay que tener en cuenta a mujeres con condiciones que se creían incompatibles con el embarazo como el lupus eritematoso o enfermedades cardíacas en las que el número de embarazos ha crecido mucho en las últimas décadas (1).

Hay que considerar, además, los cambios fisiológicos propios de la gestación (variación del volumen plasmático y aclaramiento renal, aparición de nuevos compartimentos como la placenta y órganos fetales), que pueden afectar a los parámetros farmacocinéticos de los fármacos alterando su eficacia y toxicidad, tanto para la madre como para el feto (3,5,13).

Los medicamentos pueden dañar al feto en cualquier periodo del embarazo, aunque el periodo de mayor riesgo es el primer trimestre ya que durante la fase embrionaria (días 20-55) tiene lugar la formación de la mayoría de los órganos (3,5,13).

CLASIFICACIONES DE LOS MEDICAMENTOS SEGÚN SU RIESGO TERATOGÉNICO

Se han desarrollado múltiples clasificaciones para agrupar a los medicamentos en función de su riesgo tera-

togénico. La más frecuente y útil en nuestro medio es la de la FDA, lo que no excluye la utilidad de la información que pueden aportar otros tipos de clasificaciones.

Clasificación de la FDA

Esta clasificación fue descrita por primera vez en septiembre de 1979 en el *FDA Drug Bulletin* y se va renovando periódicamente (1,3-5,9,13,14). No fue la primera en utilizarse, ya que la sueca es anterior, pero sí es la de uso más frecuente en nuestro país.

Se distinguen cinco categorías que se recogen a continuación:

A: Estudios controlados realizados con el fármaco no han demostrado un riesgo para el feto durante el primer trimestre y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores, por lo que la probabilidad de teratogénesis parece remota.

B: Se distinguen 2 supuestos:

—Estudios en animales no han mostrado riesgo teratogénico aunque no se dispone de estudios controlados en embarazadas.

—Estudios en animales han mostrado un efecto teratogénico no confirmado por estudios en embarazadas durante el primer trimestre de gestación y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

C: Se asigna a aquellos fármacos para los que se considera que solamente han de administrarse si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto. Existen 2 posibilidades:

—Existen estudios en animales que revelan efectos teratogénicos sobre el feto y no existen estudios en mujeres.

—No existen estudios ni en animales ni en mujeres.

D: Aquellos fármacos para los que hay una clara evidencia de riesgo teratogénico, aunque los beneficios pueden hacerlos aceptables a pesar del riesgo que comporta su uso durante el embarazo. Un ejemplo sería el de un medicamento que fuera necesario para tratar una enfermedad grave o una situación límite y no existan alternativas más seguras.

X: Los medicamentos pertenecientes a esta categoría están contraindicados en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Estudios realizados en animales o en humanos han mostrado la aparición de anomalías fetales y/o existen evidencias de riesgo teratogénico basado en la experiencia humana. El riesgo que supone la utilización de estos fármacos en embarazadas supera claramente el posible beneficio.

Para aplicar esta clasificación a la hora de realizar una prescripción hay que tener en cuenta que los estudios en animales son orientativos, pero no extrapolables a la especie humana. Así, por ejemplo, la talidomida no demostró ser teratogénica en los ensayos realizados con roedores y, sin embargo, está contraindicada en el embarazo (categoría X). Un caso contrario podría ser el del

ácido acetilsalicílico, que ha mostrado efectos teratogénicos y embriocidas en animales (categoría D) y, sin embargo, en estudios controlados realizados en humanos no ha mostrado teratogenia.

Hay que recordar, además, que muchos principios activos no tienen ninguna categoría asignada por la FDA, que hay otros de uso muy común en Europa (metamizol, deflazacort) que no están comercializados en EE.UU., que algunos clínicos ateniéndose al principio de *primum non nocere* prescriben medicamentos “naturales” o de origen vegetal de los que no se tienen datos ni en embarazadas ni en animales de experimentación (7) y, por último, que la categoría C es como un “cajón desastre” donde se encuadran muchos medicamentos (66% del total) (15) a los que se les asigna esa categoría al aprobarlos.

Por otra parte, hay que destacar que los estudios en embarazadas son retrospectivos, ya que no es éticamente aceptable realizar ensayos clínicos de este tipo, por lo que solamente se dispone de experiencia con los fármacos más antiguos. Hay que añadir a la limitación de la investigación clínica por motivos éticos la dificultad de establecer una relación causa efecto ya que se trata de un problema en el que intervienen múltiples factores.

Muchas veces la información aportada por esta clasificación se muestra insuficiente y en tal caso se deben hacer acotaciones, así, por ejemplo, en la publicación sobre medicamentos y embarazo del Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME), aparece un sistema de sub y superíndices que completa la información aportada por la clasificación de la FDA (3). Siendo L (A, B, C, D, X) la letra que representa la clasificación teratogénica de un fármaco. Se distinguen las categorías siguientes:

—L_M: El laboratorio valora el uso del producto durante el embarazo en su literatura profesional.

—L*: Categoría otorgada por el laboratorio.

—L#: Categoría en el tercer trimestre del embarazo o en el embarazo a término.

—L^s: Categoría otorgada por otras causas (vía de administración, dosis elevadas o tratamiento prolongado).

Otras clasificaciones

Según importancia o frecuencia

Algunos autores proponen clasificaciones adicionales según la importancia o frecuencia del efecto teratogénico (3).

Según importancia:

—Teratogénico probado.

—Teratogénico probable.

—Teratogénico posible.

—Teratogénico improbable.

—No teratogénico.

Según frecuencia:

- Teratógeno frecuente.
- Teratógeno ocasional.
- Teratógeno infrecuente.
- No teratógeno.

Estas clasificaciones tienen interés desde el punto de vista práctico, ya que, por ejemplo, furosemida y diazepam pertenecen ambos a la categoría D de la FDA, pero el diazepam se considera teratógeno humano improbable y raramente produce efectos teratogénicos y la furosemida, sin embargo, se clasifica como teratógeno humano posible o probable y sus efectos se muestran con mayor frecuencia que para el diazepam (3).

Otros países

La clasificación de la FDA es la más ampliamente aceptada en el mundo y la más frecuente en el medio sanitario en el que nos encontramos, pero otros países como Australia, Alemania o Suecia han elaborado también clasificaciones aunque con mucha menos repercusión.

En Alemania los fármacos se clasifican en 11 grupos, del 1 al 11, siendo el 1 el de menor riesgo para el feto (14).

El *Australian Drug Evaluation Committee* (ADEC) elaboró en 1989 su propia clasificación en la que dividió los medicamentos en 7 grupos: A, B1, B2, B3, C, D y X, siendo X la categoría de mayor riesgo (14,17).

—Categoría A: fármacos que han sido tomados por un alto número de mujeres embarazadas y en fase de lactancia, sin ningún incremento en la frecuencia de malformaciones u otros daños directos o indirectos en el feto.

—Categoría B1: fármacos que han sido tomados por un limitado número de mujeres embarazadas o en fase de lactancia sin ningún incremento en la frecuencia de malformaciones u otros daños directos o indirectos en el feto. Los estudios en animales no muestran ninguna evidencia de incremento en la incidencia de daño fetal.

—Categoría B2: fármacos que han sido tomados por un limitado número de mujeres embarazadas o en fase de lactancia sin ningún incremento en la frecuencia de malformaciones u otros daños directos o indirectos en el feto. Los estudios en animales son inadecuados o inexistentes, pero los datos disponibles no muestran evidencia de incremento en la incidencia de daño fetal.

—Categoría B3: fármacos que han sido tomados por un limitado número de mujeres embarazadas o en fase de lactancia sin ningún incremento en la frecuencia de malformaciones u otros daños directos o indirectos en el feto. Los estudios en animales han mostrado evidencia de un incremento de incidencia de daño fetal cuya importancia es incierta en humanos.

—Categoría C: fármacos que, debido a sus efectos farmacológicos, han causado o se sospecha que causan efec-

tos dañinos al feto o neonato sin causar malformaciones. Estos efectos deben ser reversibles. Que un fármaco esté clasificado en las categorías B o C no implica que el clasificado en la categoría B sea más seguro.

—Categoría D: fármacos que han causado o se sospecha que causan un incremento en la incidencia de malformaciones o daños irreversibles. Los fármacos de esta categoría no están absolutamente contraindicados en el embarazo (como los anticonvulsivantes). Además, muchas veces esta categoría es asignada basándose en sospechas.

—Categoría X: fármacos que tienen un alto riesgo de causar daños permanentes al feto y que no deben usarse en el embarazo o cuando hay posibilidades de quedarse embarazada.

En el año 1978 el Catálogo Sueco de Especialidades Farmacéuticas Registradas, mostraba la asignación de los medicamentos a cada uno de los siguientes grupos: A, B1, B2, B3, C, D (12,17,18).

—Categoría A: fármacos que han sido extensamente usados y/o en los que hay datos clínicos que indican que no hay evidencia de interferencia en el proceso reproductivo.

—Categoría B: fármacos en los que los datos de embarazadas humanas son insuficientes para hacer cualquier estimación sólida sobre el riesgo teratógeno. Se basa entonces en datos animales dividiéndolo en 3 subgrupos.

—Categoría C: la acción farmacológica puede tener efectos indeseados en el feto o recién nacido.

—Categoría D: los datos humanos indican un incremento en la incidencia de malformaciones.

La clasificación sueca es la primera de este tipo que se publica, pero su uso en nuestro medio es nulo. La valoración de esta clasificación por los profesionales sanitarios que la usan, es buena en contraste con la insatisfacción en EE.UU. con su clasificación. Esta insatisfacción puede ser debida a las limitaciones en las definiciones de categoría de la FDA. La clasificación de la FDA necesita datos de alta calidad difícilmente obtenibles, con lo que la mayoría de los fármacos son asignados a la categoría C (12).

Medicamentos de la categoría X de la FDA

A continuación se enumeran medicamentos pertenecientes a la categoría X (19-23) según la clasificación de la FDA (Tabla I). Para su mejor localización están ordenados según la clasificación anátomo-terapéutica de especialidades farmacéuticas. Probablemente no estén todos los medicamentos pertenecientes a esta categoría debido al gran número de especialidades existentes en el mercado y a la continua aparición de nuevos principios activos.

Además, cabe considerar que puede ocurrir que ciertos principios activos contraindicados en el embarazo no

Tabla I. Medicamentos pertenecientes a la categoría X de la FDA.

<i>Grupo terapéutico</i>	<i>Principio activo</i>
A: Aparato digestivo y metabolismo	
AO2BB Antiulceroso: protaglandinas	Misoprostol (X _m)
A0AA Ácidos biliares	Ácido quenodeoxicólico (X _m)
A11CA Vitamina A, sola	Retinol (A/X ^g)
A14AA Anabolizantes hormonales: derivados del androstano	Estanozolol
	Metenolona
	Nandrolona
A14AB Anabolizantes hormonales: derivados del estreno	
B: Sangre y órganos hematopoyéticos	
B01AA Antitrombóticos: antagonistas de vitamina K	Derivados cumarínicos (D/X _m [*])
B02BA Vitamina K	Fitomenadiona (C _m /X ^g)
	Menadiona (C _m /X ^g)
C: Aparato cardiovascular	
C10AA Hipolipemiantes inhibidores de la HMG CoA reductasa	Lovastatina (X _m)
	Fluvastatina
	Pravastatina
	Simvastatina
	Atrovastatina
D: Terapia dermatológica	
D05AX Otros antipsoriásicos tópicos	Tazaroteno
D05BB Antipsoriásicos sistémicos: retinoides	Acitretina
D10AD Antiacnéicos tópicos: retinoides tópicos	Isotretinoína (X _m)
G: Terapia genitourinaria	
G02CA Simpaticomiméticos, inhibidores del parto	Ritodrina (B _m /X)
G03AA Combinaciones fijas de estrógenos y progestágenos	Anticonceptivos hormonales
G03AB Combinaciones secuenciales de estrógeno y progestágenos	Anticonceptivos hormonales
G03BA Andrógenos: derivados de 3-oxoandrosteno	Testosterona
G03BB Andrógenos: derivados de 5-androstanona	Mesterolona
G03CA Estrógenos naturales y semisintéticos, solos	Estradiol
	Estriol
	Estrógenos conjugados
G03DA Progestágenos: derivados del pregneno	Gestronona
	Medroxiprogesterona
	Progesterona
G03DB Progestágenos: derivados del pregnadieno	Didrogesterona
	Medrogestona
G03DC Progestágenos: derivados del estreno	Linestrenol
	Noretisterona
G03FA Combinaciones fijas de estrógenos con progestágenos	Terapia de sustitución hormonal
G03FB Preparaciones secuenciales de estrógenos con progestágenos	Terapia de sustitución hormonal
G03GA Gonadotrofinas	Folitropina alfa
	Folitropina beta
	Urofolitropina
G03GB Estimulantes sintéticos de la ovulación	Clomifeno (X _m)
G03HB Antiandrógenos asociados a estrógenos	Terapia de sustitución hormonal
G03XA Antigonadotrofinas y fármacos familiares	Danazol
G03XB Antiprogestágenos	Mifepristona
G03XC Moduladores selectivos de receptores estrogénicos	Raloxifeno
G04BX Otros preparados urológicos	Ácido acetohidroxámico
G04CB Inhibidores de la testosterona-5-alfa-reductasa	Finasterida

Tabla I. Medicamentos pertenecientes a la categoría X de la FDA (continuación)

<i>Grupo terapéutico</i>	<i>Principio activo</i>
H: Terapia hormonal	
H01CA Hormonas liberadoras de gonadotrofinas	Nafarelina
J: Terapia antiinfecciosa, uso sistémico	
J05AB Antivirales: nucleósidos	Ribavirina (X _M)
J07BD Vacunas del sarampión	Virus del sarampión (X/C _M *)
J07BE Vacunas de la rubeola	Virus rubeola (X/C _M *)
L: Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores	
L01BA Antimetabolitos: análogos del ácido fólico	Metotrexato
L02AA Hormonas y derivados: estrógenos	Fosfestrol
L02AB Hormonas y derivados: progestágenos	Medroxiprogesterona
L02AE Análogos de hormonas liberadoras de gonadotrofinas	Leuprorelina (X _M) Goserelina (D/X)
M: Aparato locomotor	
M01AB Antiinflamatorios: derivados de ácido acético y acetamida	Diclofenaco + misoprostol
N: Sistema nervioso	
N02CA Antimigrañosos: alcaloides del cornezuelo	Dihidroergotamina Ergotamina
N05CD Hipnóticos y sedantes: benzodiazepinas	Flurazepam (X _M) Quazepam Triazolam (X _M)
N07BA Fármacos usados en dependencia a nicotina	Nicotina en chicles
P: Antiparasitarios insecticidas y repelentes	
P01BX Otros antipalúdicos	Halofantrina
V: Varios	
V10XX Otros	Anticuerpos antimelanoma, fragmentos

estén comercializados en EE.UU., por lo que no tendrían ninguna categoría según la FDA y no aparecerán en esta lista (por ejemplo, algunos análogos de hormonas liberadoras de gonadotrofinas, el iloprost, algunas benzodiazepinas).

CONCLUSIÓN

Desde hace años existe una demanda creciente entre los profesionales sanitarios y pacientes de información sobre el posible daño al feto. Aunque la mejor alternativa en el embarazo es no tomar medicamentos, esto no siempre es posible. Cuando se plantea pautar un fármaco a un paciente surge la duda de la seguridad de éste.

Las clasificaciones antes expuestas pueden ayudarnos a valorar el posible daño al feto pero, excluyendo los fármacos que por su mecanismo de acción o por la experiencia, son claramente teratógenos o claramente inertes para el feto, la mayoría están encuadrados en categorías que, en lugar de ayudarnos a discernir, nos dicen que no existen estudios. De todas las clasificaciones la más inespecífica es la de la FDA que paradójicamente es la más utilizada, por no decir la única que se utiliza en España. Todo esto nos lleva a demandar una clasificación de medicamentos según su riesgo de teratogénesis más específica y unificada (al menos en el ámbito de la Unión Europea) y que, además de la categoría que se asigne a ese medicamento, se incluya siempre información adicional que aclare por qué está encuadrado en esa categoría.

Bibliografía

1. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1128-37.
2. Vallvé C. Seguridad y medicamentos. Barcelona: J.R. Prous, 1987; p. 23-44.
3. Medicamentos y embarazo. *Boletín Terapéutico Andaluz* 1995; 11 (Monografías nº 8): 1-50.
4. Gurnee MC, Sylvestri MF. Teratogenicity of drugs. *U.S. Pharmacist*. http://www.uspharmacist.com/NewLook/DisplayArticle.cfm?item_num=134. Consultada el 19/3/2001.
5. Rubio S, García ML. Utilización de fármacos durante el embarazo y la lactancia. *Farm Hosp* 1993; 17(1): 3-24.
6. Collaborative Group on Drug Use in pregnancy (C.G.D.U.P.). Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 39: 185-96.
7. Irl C, Hasford J (PEGASUS Study Group). The PEGASUS project – a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. *Iny J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 572-6.
8. Berthier M, Bonneau D, Perault MC, Oriot D, Chabot F, Maillauchaud MC, et al. Medication exposure during pregnancy. A study in a university hospital. *Therapie* 1993; 48: 43-6.
9. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000; 356: 1735-6.
10. Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J, Sorensen HT (The EUROMAP group). Drug use in the first pregnancy and lactation: a population-based study among Danish women. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 139-44.
11. Bonati M, Bortolus R, Marchetti F, Romero M, Tognoni G. Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 28: 325-8.
12. Olesen C, Sorensen HT, de Jong-van den Berg L, Olsen J, Steffensen FH (The EUROMAP group). Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the swedish classification system. A population-based study among danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 686-92.
13. Uso de medicamentos durante o embarazo. *Boletín de Farmacoterapéutica da Área de A Coruña* 2000; 1: 1-6.
14. Micromedex. Pregnancy risk categories. <http://mdxshf.gpm.es/mdxcgi/mdxhtml.exe?tmpl=pearl47.htm&SCRNAME=prls&PD=n&CTL=H:\mdxsefh\mdxcgi\megat.sys>. Consultada el 19/3/2001.
15. Weiss SR. Prescription medication use in pregnancy. *Medscape Pharmacotherapy*. <http://www.medscape.com/Medscape/pharmacology/journal/2000/v02.n06/mp7387.weis/mp7387.weis.html>. Consultada el 19/11/2000.
16. Therapeutic goods administration. Prescribing medicines in pregnancy. <http://www.health.gov.au/tga/docs/html/mip/intro.htm>. Consultada el 19/3/2001.
17. Berglund F, Flodh H, Lundborg P, Prame B, Sannerstedt R. Drug use during pregnancy and breast-feeding. A classification system for drug information. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 126(Supl): 1-55.
18. Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR, Kihlstrom I, Alvan G, Prame B, et al. Drugs during pregnancy: an issue of risk classification and information to prescribers. *Drug Saf* 1996; 14: 69-77.
19. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2000. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2000.
20. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2001. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2001.
21. AHFS Drug Information 1999. Bethesda MD: American Society of Health-System Pharmacists, 1999.
22. Martindale The Extra Pharmacopoeia, 32nd ed. London: Pharmaceutical Press, 1999.
23. Physicians Desk Reference, 53rd ed. Montvale NJ: Medical Economics Company, Inc., 1999.