

## MEDICAMENTOS Y EMBARAZO: ACTUALIZACIÓN

### Sumario

#### INTRODUCCIÓN

#### ENLACES DE INTERÉS CON INFORMACIÓN SOBRE TERATO- GENICIDAD DE MEDICAMENTOS CONCRETOS

#### PRINCIPIOS GENERALES DE PRESCRIPCIÓN EN EL EMBARAZO

- Anemia y estados carenciales
- Patología digestiva
- Infecciones
- Parasitosis
- Patología neurológica y psiquiátrica
- Otras patologías

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

garantizando un marco científico y legal para la clasificación de los riesgos en el embarazo y lactancia. En estas pautas se describen los procesos de integración de datos clínicos y no clínicos y se esquematiza la forma de recoger en las fichas técnicas autorizadas la información disponible y las recomendaciones sobre cómo usar los medicamentos. Por ello, la valoración de su beneficio-riesgo se deberá realizar de forma individualizada por el médico, atendiendo a los beneficios esperados en cada caso concreto<sup>1</sup>.

El objetivo de este boletín es actualizar y ampliar la información contenida en el boletín publicado en 2005<sup>4</sup> sobre el mismo tema. Para más información sobre el riesgo teratogénico de un medicamento concreto, se puede consultar al Centro Vasco de Información de Medicamentos (CEVIME), que dispone de bibliografía y bases de datos específicas sobre dichos riesgos.

### INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 5% de las embarazadas tienen que continuar tomando algún medicamento por padecer alguna patología crónica (enfermedad psiquiátrica, diabetes, asma). Un estudio realizado por la OMS encontró que el 86% de las gestantes tomaba algún medicamento durante dicho periodo y que el promedio de fármacos consumidos era de 2,9 por gestante. Además, para aumentar la dimensión del problema, un porcentaje de ese consumo se realiza a través de automedicación. Las malformaciones congénitas de importancia acontecen en el 2-5% de embarazos, estando relacionadas con la toma de fármacos algo menos del 5% de las mismas<sup>1</sup>.

Por cuestiones éticas y legales evidentes, la información sobre la seguridad de los medicamentos en el embarazo no procede de ensayos clínicos diseñados con esta finalidad, sino de estudios realizados con animales, registros de exposición de pacientes embarazadas a medicamentos y estudios de casos y controles<sup>1</sup>. La FDA y otras administraciones (Reino Unido) promueven la creación de registros de exposición de pacientes embarazadas a diferentes medicamentos, con el fin de aumentar el conocimiento sobre la seguridad de los mismos en el embarazo <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Women-HealthResearch/ucm251314.htm><sup>2</sup>.

El sistema de clasificación más conocido del riesgo teratogénico es el de la FDA, que califica a los medicamentos en 5 categorías de riesgo (A,B,C,D,X) en base a los datos disponibles en humanos y animales. Sin embargo, esta clasificación resulta ambigua ya que cada letra engloba una amplia gama de posibilidades<sup>3</sup>. Por su parte, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) publicó en 2008 las pautas para la evaluación de medicamentos en la reproducción humana y el riesgo,

## ENLACES DE INTERÉS CON INFORMACIÓN SOBRE TERATOGENICIDAD DE MEDICAMENTOS CONCRETOS

- Micromedex: disponible en la intranet de Osakidetza. Cada monografía de medicamentos tiene un apartado denominado TERATOGENICITY/EFFECTS IN PREGNANCY. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
- Drugs in pregnancy and breastfeeding. Página que enlaza con otras fuentes de información sobre medicamentos en embarazo y lactancia. Disponible en: <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm#TOP>
- Prescribing medicines in pregnancy database. Base de datos con monografías de medicamentos según la clasificación de riesgo australiana. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>
- Medications during pregnancy and breastfeeding: Monografías de medicamentos para las pacientes. Algunas están disponibles también en español. Disponible en: <http://www.mothersbaby.org/otis-fact-sheets-s13037#1> (antes OTIS)
- Safe fetus. Monografías sencillas dirigidas a pacientes con la clasificación de la FDA. Disponible en: <http://safefetus.com/index.php>
- Propositus. Hojas informativas que recogen algunos aspectos relacionados con las malformaciones y otros defectos congénitos. Disponible en: <http://www.fundacion1000.es/boletines-ecemc>

## PRINCIPIOS GENERALES DE PRESCRIPCIÓN EN EL EMBARAZO<sup>1</sup>

Durante la etapa gestacional en la mujer se producen una serie de cambios fisiológicos adaptativos importantes que interfieren y modifican la farmacocinética de los medicamentos empleados, pudiendo influir tanto en su eficacia como en su seguridad.

Toda decisión de inicio de un tratamiento durante el embarazo debe realizarse tras una valoración individualizada de cada caso que pondere los beneficios esperables, los riesgos potenciales, las posibles alternativas terapéuticas y las consecuencias de no prescribir dicho tratamiento.

Existen unas recomendaciones generales sobre el uso de medicamentos en el embarazo que son:

- reevaluar los fármacos consumidos con anterioridad en caso de confirmación de embarazo
- considerar a toda mujer fértil como potencialmente embarazada en el momento de prescribir un fármaco
- prescribir únicamente los fármacos estrictamente necesarios
- evitar la prescripción de fármacos durante el primer trimestre de gestación, siempre que sea posible
- utilizar fármacos con experiencia constatada de seguridad. En caso de no ser posible, utilizar la alternativa farmacológica de menor riesgo
- utilizar la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible
- evitar, siempre que sea posible, la polimedicación
- informar sobre los peligros de la automedicación
- vigilar la posible aparición de complicaciones cuando se pauten un fármaco

## ANEMIA Y ESTADOS CARENCIALES

### HIERRO<sup>5,6</sup>

- La deficiencia de hierro es la causa más frecuente de anemia en las embarazadas. La anemia grave puede tener consecuencias serias en las madres y los niños, pero existe controversia sobre si tratar la anemia leve o moderada proporciona más beneficios que riesgos, por lo que no se debe ofrecer suplementación de hierro de forma rutinaria a todas las embarazadas; no beneficia a la salud de la madre o del feto y puede tener efectos adversos para la madre.
- El fármaco de elección es el sulfato ferroso (Fero Gradumet<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>).

### ÁCIDO FÓLICO<sup>6,7</sup>

- La suplementación con ácido fólico antes del embarazo reduce la prevalencia de los defectos del tubo neural (anencefalia, espina bífida).
- Esta suplementación se debe comenzar antes de la concepción y mantenerse durante las 12 primeras semanas de embarazo.
- La dosis recomendada es de 400 mcg/día (Zolico<sup>®</sup>). En mujeres con historia personal o familiar de antecedentes de defectos del tubo neural, diabetes pregestacional, obesidad o epilepsia la dosis es de 5 mg/día (Acfol<sup>®</sup>, Bialfoli<sup>®</sup>).

|  |   |
|--|---|
| <b>YODO<sup>4,8</sup></b>                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• La deficiencia de yodo durante el embarazo afecta a la función tiroidea de la madre y del recién nacido, así como al desarrollo cerebral del mismo.</li><li>• Actualmente, la suplementación universal con comprimidos de yoduro potásico en nuestro medio no está justificada, ya que con el contenido de yodo en la sal, la leche y los derivados lácteos, es posible cubrir las necesidades de la gestación, evitando asimismo los posibles riesgos del exceso. La suplementación podría realizarse en mujeres que no alcancen las cantidades diarias de yodo recomendadas con la dieta (en gestantes, tres raciones de leche y derivados lácteos, más 2 gramos de sal yodada cubren alrededor del 100% de las cantidades diarias recomendadas).</li></ul> |
| <b>OTRAS VITAMINAS Y MINERALES<sup>6,7,9</sup></b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Vitamina A: se deben evitar suplementos superiores a 700 mcg/día porque pueden ser teratogénos. También se debe evitar consumir hígado o productos derivados del mismo.</li><li>• Vitamina D: no hay evidencia del beneficio de la suplementación general. Asegurar que las embarazadas tengan una ingesta de, al menos, 600 UI/día.</li><li>• No hay estudios adecuados para hacer recomendaciones sobre los suplementos de calcio, magnesio, zinc y selenio.</li></ul>  |

## PATOLOGÍA DIGESTIVA

|  |  |
|--|--|
| <b>NÁUSEAS Y VÓMITOS<sup>10</sup></b>          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Las náuseas, con o sin vómitos, son muy comunes al inicio del embarazo. En el 0,5-2% de los casos pueden complicarse y derivar hacia una hiperemesis gravídica.</li><li>• Como medida inicial se recomienda ingerir la comida en pequeñas cantidades y frecuentemente, masticando bien, así como evitar desencadenantes como determinados olores, movimientos, etc, que puedan causar los vómitos. También se recomienda reposar tras las comidas pero evitando acostarse y no tomar suplementos de hierro hasta que mejoren los síntomas.</li><li>• Si esas medidas fracasan, se recomienda el tratamiento con la asociación de piridoxina (vitamina B6) y doxilamina (Cariban®). Usar como alternativa antihistamínicos H1 (meclozina, dimenhidrinato, difenhidramina).</li><li>• Si los síntomas no mejoran se pueden usar antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida). El tratamiento con metoclopramida no debe prolongarse más de 5 días, a una dosis de 10 mg hasta tres veces al día. La dosis máxima diaria es de 0,5 mg/kg de peso corporal<sup>11</sup>.</li><li>• Con el ondansetrón, los datos son limitados, pero por el momento no se ha asociado con efectos teratogénicos.</li></ul> |
| <b>DISPEPSIA Y PIROSIS<sup>1,4,12,13</sup></b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• La primera opción de tratamiento es la toma de medidas higiénico-dietéticas como: realizar comidas ligeras y frecuentes, evitar alimentos que empeoren los síntomas (grasas, especias picantes, café), evitar acostarse inmediatamente tras la ingesta y elevar el cabecero de la cama.</li><li>• Si estas medidas no son eficaces, pasar al tratamiento farmacológico:<ul style="list-style-type: none"><li>– El tratamiento farmacológico de elección son los antiácidos orales no absorbibles: hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio (si existe tendencia al estreñimiento), almagato o magaldrato. No usarlos a dosis altas.</li><li>– El uso de sucralfato, ranitidina y omeprazol, también es seguro.</li><li>– No se recomienda el uso de bicarbonato sódico por riesgo de alcalosis metabólica y retención de líquidos.</li></ul></li></ul>   |
| <b>ESTREÑIMIENTO<sup>1,14</sup></b>            | <ul style="list-style-type: none"><li>• Es un problema común durante el embarazo. El abordaje inicial es la modificación de la dieta, con ingesta abundante de líquidos, alimentos ricos en fibra y la realización de ejercicio físico regular, siempre que sea posible.</li><li>• Si esto no es suficiente, se deben utilizar preferentemente laxantes formadores de bolo (plantago ovata o metilcelulosa). También pueden utilizarse laxantes osmóticos (lactulosa) y de forma puntual supositorios de glicerina. La seguridad de los laxantes estimulantes está más cuestionada por lo que su uso debería ser ocasional.</li><li>• No es aconsejable el uso de aceite de ricino, enemas salinos o parafínicos, sobre todo en uso continuado.</li></ul>  |

## HEMORROIDES<sup>15</sup>

- El tratamiento es principalmente sintomático. En la mayoría de las ocasiones se pueden tratar aumentando el contenido de fibra de la dieta, la ingesta de líquidos, con buenos hábitos de defecación y baños de asiento con agua templada.
- No se ha evaluado la seguridad de los antihemorroidales tópicos durante el embarazo, pero debido a las bajas dosis a las que se usan y a su limitada absorción sistémica, pueden ser utilizados.

## INFECCIONES

### Uso de antiinfecciosos en el embarazo<sup>16,17</sup>

- Las penicilinas, cefalosporinas y la eritromicina se consideran medicamentos seguros durante el embarazo. Azitromicina y claritromicina tienen menor experiencia de uso, pero los datos sugieren bajo riesgo.
- Aminoglucósidos: pueden causar ototoxicidad.
- Tetraciclinas: pueden provocar tinción de los dientes y efectos en el crecimiento óseo fetal. También pueden producir toxicidad hepática materna.
- Fluoroquinolonas: han mostrado producir daños en el cartílago de varias especies animales. Evitar su uso en el embarazo si hay alternativas más seguras.
- Trimetoprim: su uso se ha asociado con la aparición de defectos cardiovasculares y del tubo neural, y posiblemente fisura palatina.

## RESFRIADO COMÚN<sup>18</sup>

- Está recomendado el uso de paracetamol. No usar vasoconstrictores nasales. Si se precisa un antitusígeno, utilizar dextrometorfano.

## INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO<sup>19,20</sup>

- La bacteriuria asintomática ocurre en el 2-10% de los embarazos y, si no se trata, hasta un 30% de las embarazadas desarrollarán pielonefritis aguda, la cual se ha asociado con parto pretérmino y bajo peso al nacer.
- El tratamiento de la bacteriuria asintomática y también de la sintomática debe basarse en el antibiograma y, en general, se recomiendan pautas de 5-7 días (amoxicilina-clavulánico 500/125 mg/8 h, 5 días, cefuroxima axetilo 250 mg/12 h, 5-7 días). Las pautas cortas no están bien establecidas en mujeres embarazadas, pero algunos autores también las recomiendan, incluyendo la monodosis de 3 g de fosfomicina-trometamol.

## VAGINOSIS BACTERIANA<sup>21</sup>

- La vaginosis bacteriana durante el embarazo se ha asociado con rotura prematura de membranas, parto pretérmino, infección intraamniótica y endometritis postparto. Sin embargo, el único beneficio establecido del tratamiento es la reducción de los síntomas de la infección, por lo que se recomienda tratar solo a las embarazadas que tienen síntomas.
- El tratamiento recomendado es metronidazol o clindamicina por vía oral durante 7 días.

## CANDIDIASIS VAGINAL<sup>16,21</sup>

- La candidiasis vaginal ocurre con frecuencia durante el embarazo. Se recomienda el tratamiento con imidazoles tópicos durante 7 días. Clotrimazol y miconazol tienen mayor experiencia de uso.

## VACUNAS<sup>22,23</sup>

- La decisión de vacunar a una embarazada se basará en la valoración de la probabilidad real de infección, del riesgo que supone la enfermedad para la madre y el feto y de los efectos de la vacuna para ambos. Están contraindicadas las vacunas de virus vivos y deben evitarse en los 3 meses previos a la concepción.
- Tétanos/difteria: se recomienda ofrecer la vacunación a aquellas mujeres embarazadas que no tienen una pauta completa, evitando su administración durante el primer trimestre de embarazo.
- Triple vírica (sarampión/rubeola/paperas)\*: contraindicada en el embarazo. Rubeola: en las mujeres en las que no existe evidencia de inmunización, se recomienda ofrecer la administración de una dosis de vacuna triple vírica postparto de cara a futuros embarazos. Debe evitarse su administración al menos un mes antes de la concepción.

.../...

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>VACUNAS</b> <sup>22,23</sup> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Varicela*: contraindicada en el embarazo. En mujeres en edad fértil seronegativas, se recomienda administrar la primera dosis de la vacuna tan pronto como sea posible tras el parto.</li><li>• Gripe: se recomienda administrar la vacuna inactivada durante la temporada gripal a todas las mujeres, durante cualquier momento del embarazo, debido al riesgo de complicaciones cardíacas y pulmonares de la madre.</li><li>• Hepatitis A y B: las vacunas frente a la hepatitis A y B son seguras durante el embarazo.</li></ul> <p>* Vacunas de virus vivos</p> |
|---------------------------------|---|

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>MALARIA</b> <sup>24</sup> | <ul style="list-style-type: none"><li>• La malaria puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos en el embarazo como prematuridad, aborto espontáneo y mortinatalidad.</li><li>• La cloroquina se considera segura durante el embarazo. En áreas donde hay resistencia a la misma, la mefloquina es el único medicamento recomendado en la profilaxis de embarazadas. No se recomienda el uso de atovacuona-proguanilo debido a la ausencia de datos sobre su seguridad.</li><li>• La doxiciclina y la primaquina están contraindicadas.</li></ul> |
|------------------------------|--|

## PARASITOSIS

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>PEDICULOSIS</b> <sup>25</sup> | <ul style="list-style-type: none"><li>• El tratamiento de elección es la eliminación mecánica de piojos y liendres o el uso de siliconas.</li></ul> |
|----------------------------------|---|

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>OXIUROS</b> <sup>16,18</sup> | <ul style="list-style-type: none"><li>• El tratamiento de primera línea es romper el ciclo de infección mediante medidas higiénicas estrictas. Si éstas no han sido efectivas, las oxiuriasis se pueden tratar con mebendazol, ya que tiene una escasa absorción sistémica. No obstante, al ser una patología poco importante, si se puede retrasar el tratamiento, es mejor hacerlo después del parto.</li></ul> |
|---------------------------------|---|

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>PICADURAS</b> <sup>17</sup> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Repelentes de insectos: la dietiltoluamida es un repelente de insectos ampliamente utilizado. A pesar de que no parece que aumente el riesgo de malformaciones congénitas, su toxicidad a altas dosis y la limitada información disponible, llevan a recomendar utilizarla en pequeñas cantidades sobre la piel, aunque se puede usar ampliamente sobre la ropa.</li><li>• Si es necesario un antihistamínico, loratadina y cetirizina son los de elección.</li></ul> |
|--------------------------------|---|

## PATOLOGÍA NEUROLÓGICA Y PSIQUIÁTRICA

|  |  |
|--|--|
| <b>INSOMNIO Y ANSIEDAD</b> <sup>4,26</sup> | <ul style="list-style-type: none"><li>• La evidencia existente no es suficiente para determinar si las ventajas potenciales de las benzodiazepinas para la madre superan a los posibles riesgos para el feto.</li><li>• En caso de requerirse su utilización, para evitar el riesgo potencial de defectos congénitos, se debe usar la dosis más baja, durante el menor tiempo posible y en monoterapia. Si se necesitan dosis más altas, se debería dividir la dosis diaria en dos o tres tomas, evitando su empleo durante el primer trimestre.</li><li>• En etapas avanzadas del embarazo, las benzodiazepinas pueden provocar efectos adversos en los neonatos (hipotonía neonatal, síndrome de retirada, sedación e hipotermia).</li></ul> |
|--|--|

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>DEPRESIÓN</b> <sup>27-29</sup> | <ul style="list-style-type: none"><li>• El tratamiento inicial de la ansiedad y la depresión leve-moderada durante el embarazo debería ser la psicoterapia.</li><li>• Los antidepresivos tricíclicos, como amitriptilina, imipramina y nortriptilina son los que tienen menos riesgos conocidos durante el embarazo.</li></ul> <p>.../...</p> |
|-----------------------------------|---|

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>DEPRESIÓN</b> <sup>27-29</sup> | <ul style="list-style-type: none"><li>• En cuanto a los ISRS, la fluoxetina es el de mayor experiencia de uso en el embarazo. Se consideraba el ISRS más seguro, pero recientemente se ha identificado un riesgo incrementado de malformaciones congénitas cardiovasculares, durante el primer trimestre del embarazo.</li><li>• La exposición a paroxetina durante el primer trimestre del embarazo puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas, especialmente malformaciones cardíacas, tales como defectos en el tabique auricular y ventricular.</li><li>• En lo que se refiere al citalopram o la sertralina, los datos disponibles no sugieren un aumento del riesgo de malformaciones, aunque no se puede descartar un efecto de clase.</li><li>• El uso de los ISRS en el embarazo, particularmente en la fase final, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato.</li><li>• La venlafaxina puede estar asociada con un mayor riesgo de hipertensión arterial en dosis altas y presenta mayor toxicidad en sobredosis que los ISRS y que algunos antidepresivos tricíclicos.</li></ul>   |
| <b>MIGRAÑA</b> <sup>1,30</sup>    | <ul style="list-style-type: none"><li>• El tratamiento de las crisis incluye, además de las medidas no farmacológicas, la administración de paracetamol (en cualquier fase del embarazo).</li><li>• Los AINE están contraindicados a partir de la semana 30 debido al riesgo de producir el cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar persistente. Algunos estudios observacionales han sugerido la asociación de la administración de AINE durante el primer trimestre con abortos espontáneos y la aparición de defectos cardíacos y gastrosquisis, aunque la evidencia es limitada y débil.</li><li>• El sumatriptán se considera seguro en pacientes con síntomas moderado-severos que no responden a otros analgésicos. Los datos de registros de embarazos tras exposición al sumatriptán no han encontrado aumento de abortos o defectos congénitos. La información con otros triptanes es limitada.</li><li>• Los ergotamínicos están contraindicados.</li></ul>  |
| <b>EPILEPSIA</b> <sup>31-33</sup> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Salvo que se produzca un cambio clínico significativo o por toxicidad, no se debe realizar retirada o sustitución del tratamiento con fármacos antiepilépticos durante el embarazo. Los posibles cambios de antiepilépticos o sus dosis, optimizando el tratamiento, se deben realizar antes del embarazo.</li><li>• Los antiepilépticos conllevan un riesgo potencial de toxicidad para el desarrollo del feto, así como efectos a largo plazo en el niño. Las mujeres que toman antiepilépticos tienen un aumento del riesgo de preeclampsia, hemorragia en el embarazo y parto prematuro. Estudios recientes han demostrado efectos a largo plazo en los niños expuestos a fármacos antiepilépticos, con una reducción del coeficiente intelectual y retraso en el habla. La evidencia es más fuerte para valproato y carbamazepina y con la politerapia.<br/><b>El valproato solamente se podrá utilizar si no es posible otra alternativa terapéutica. (Nota de Seguridad de febrero 2018).</b></li><li>• Lamotrigina es el antiepiléptico con menor incidencia conocida de malformaciones congénitas. No obstante, su consumo durante el embarazo está relacionado con un mayor riesgo de fisura palatina y labio leporino, en relación con la población general.</li><li>• En mujeres epilépticas se recomienda un suplemento de ácido fólico de 5 mg/día, desde al menos un mes antes de la concepción y, como mínimo, durante el primer trimestre.</li></ul> |
| <b>OTRAS PATOLOGÍAS</b>           |   |
| <b>DOLOR</b> <sup>1,34,35</sup>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• El paracetamol es el analgésico y antipirético de elección durante todo el embarazo.</li><li>• El uso de AINE está contraindicado a partir de la semana 30 debido al riesgo de producir el cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar persistente. Algunos estudios observacionales han sugerido la asociación de la administración de AINE durante el primer trimestre con abortos espontáneos y la aparición de defectos cardíacos y gastrosquisis, aunque la evidencia es limitada y débil.</li></ul>   |

|   |  |
|---|--|
| <b>DOLOR</b> <sup>1,34,35</sup>                                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• La codeína u otros analgésicos opioides se pueden añadir para tratar el dolor más grave. Pueden producir síndrome de abstinencia en neonatos tras tratamientos prolongados al final del embarazo.</li><li>• No existe experiencia clínica suficiente para la utilización de metamizol durante el embarazo.</li></ul>   |
| <b>URTICARIA/<br/>REACCIONES<br/>ALÉRGICAS</b> <sup>36,37</sup> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Loratadina y cetirizina son los antihistamínicos de elección en el embarazo. Si además se busca un efecto sedante, dexclorfeniramina es una buena elección.</li><li>• Se pueden utilizar corticoides tópicos a dosis bajas.</li><li>• En reacciones alérgicas graves, se pueden utilizar corticoides por vía sistémica.</li></ul>  |
| <b>RINITIS<br/>ALÉRGICA</b> <sup>38</sup>                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Los corticoides intranasales son el tratamiento recomendado para la rinitis alérgica, debido a su baja absorción sistémica.</li><li>• Loratadina y cetirizina son los antihistamínicos de elección.</li></ul>  |
| <b>ASMA</b> <sup>38-40</sup>                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Los riesgos asociados a los fármacos antiasmáticos son menores que los derivados del mal control de la enfermedad.</li><li>• Las mujeres con asma tienen mayor riesgo de complicaciones del embarazo que las mujeres sin asma. Estas complicaciones incluyen preeclampsia, parto prematuro, bajo peso del niño al nacer o restricción del crecimiento intrauterino, niños con malformaciones congénitas (debidas principalmente a un mal control del asma durante el primer trimestre de embarazo) y muerte perinatal. Además, estudios observacionales informan de que un mal control del asma durante el embarazo aumenta el riesgo de estas complicaciones, mientras que un buen control del asma reduce dicho riesgo, además de disminuir también los riesgos para la madre de un asma mal controlado que incluyen, incluso, la muerte.</li><li>• La gravedad del asma durante el embarazo puede variar por lo que las pacientes requieren una supervisión estrecha y ajustes del tratamiento. De hecho, muchas mujeres abandonan el tratamiento. En general, se recomiendan controles mensuales de esta patología. En embarazadas con asma mal controlado pueden ser necesarios controles cada una o dos semanas.</li><li>• El beta-2 agonista de acción corta recomendado durante el embarazo es el salbutamol.</li><li>• El corticoide inhalado más estudiado es la budesonida.</li><li>• No hay muchos datos sobre la seguridad de los beta-2 agonistas de larga acción (salmeterol y formoterol), pero dado que los beta-2 agonistas de corta acción son seguros y que la vía de administración es la misma, se consideran como probablemente seguros.</li><li>• Teofilina y cromoglicato son considerados seguros durante el embarazo. Los datos sobre montelukast y zafirlukast son limitados, aunque parecen seguros.</li><li>• En casos de asma mal controlado o en exacerbaciones, puede ser necesario el tratamiento con corticoides orales. Éstos han sido asociados con preeclampsia, prematuridad y la aparición de fisura palatina durante el primer trimestre.</li></ul> |
| <b>DIABETES<br/>MELLITUS</b> <sup>41-43</sup>                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• En la diabetes gestacional el tratamiento farmacológico debe instaurarse cuando las medidas no farmacológicas son insuficientes.</li><li>• No se debe comenzar con los antidiabéticos orales durante el embarazo, aunque sí se puede continuar con la metformina. El resto de antidiabéticos orales deben suspenderse antes del embarazo y sustituirse por insulina.</li><li>• Se recomienda el uso de insulina NPH de acción prolongada. Todavía hay poca evidencia sobre el uso de los análogos de insulina de acción prolongada (glargina, detemir) en embarazadas. Los análogos de acción rápida (aspart y lispro) han demostrado perfiles de seguridad aceptables y no hay evidencias de teratogénesis.</li></ul>   |

## HIPERTENSIÓN<sup>44-46</sup>

- No existe consenso sobre las cifras límite de presión arterial a partir de las que hay que tratar a las embarazadas. Si bien el tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de desarrollar hipertensión grave, no está tan claro el efecto sobre la disminución del riesgo de parto pretérmino, preeclampsia o muerte fetal. Una opción razonable parece la propuesta por el NICE: en embarazadas con hipertensión crónica no complicada el objetivo es mantener la presión arterial por debajo de 150/100 mmHg.
- Labetalol y metildopa son los tratamientos de elección de la hipertensión en embarazadas. Tratamiento alternativo: nifedipino.
- Los IECA y ARA-II están contraindicados en el embarazo debido a que se asocian con un mayor riesgo de teratogenicidad. Por ello, no son de elección en mujeres en edad fértil.
- Los diuréticos tampoco se recomiendan durante el embarazo porque pueden producir efectos teratogénicos y complicaciones neonatales.

## TABAQUISMO<sup>47,48</sup>

- Fumar durante el embarazo sigue siendo uno de los pocos factores prevenibles asociados a complicaciones del embarazo, bajo peso al nacer y prematuridad. En general, las guías recomiendan promover el abandono del hábito tabáquico en todas las mujeres embarazadas mediante el consejo antibabaco, material de autoayuda, terapia cognitivo-conductual o apoyo motivacional como primeras líneas de tratamiento.
- Si fuera necesario y previa valoración de riesgos y beneficios, se podría utilizar tratamiento sustitutivo con nicotina en mujeres embarazadas que no han conseguido dejar de fumar con técnicas de motivación y antes de la semana 18 de gestación. Es mejor administrar chicles o pastillas que parches de nicotina.
- No se debe usar bupropión o vareniclina en el embarazo por ausencia de estudios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Orueta Sánchez R, López Gil MJ. Manejo de fármacos durante el embarazo. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011;35:107-13. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/docs/CompletoVol35n4.pdf](http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/CompletoVol35n4.pdf)
2. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in Pregnancy and Lactation. Part 1. *Teratology, Obstet Gynecol*. 2009;113:166-88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19104374>
3. FDA. Pregnancy and lactation labeling. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>
4. Medicamentos y embarazo: motivos de consulta frecuentes. *INFAC*. 2005;13(1):1-6. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi04/es/contenidos/informacion/cevime\\_infac/es\\_cevime/adjuntos/infac\\_v13\\_n1.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi04/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/infac_v13_n1.pdf)
5. Reveiz L, Gyte GML, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD003094. DOI: 10.1002/14651858.CD003094.pub3. Disponible en: <http://www.azdhs.gov/als/midwife/documents/reports/resources/reveiz-et-al.pdf>
6. NICE Clinical guideline. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg62fullguidelinecorrectedjune2008.pdf>
7. Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *Eur J Obstetrics Gynecol Reprod Biol*. 2012;164:127-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771225>
8. Suplementación con yodo y ácido fólico durante el embarazo y la lactancia. Resumen y recomendaciones del taller llevado a cabo en Bilbao el 30 de octubre de 2012. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-ckpubl02/es/contenidos/informacion/publicaciones\\_informes\\_estudio/es\\_pub/adjuntos/Taller\\_yodo\\_embarazo\\_lactancia.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-ckpubl02/es/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/Taller_yodo_embarazo_lactancia.pdf)
9. Vitamina D: Evidencias y controversias. *INFAC*. 2012;20(2):7-12. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime\\_infac/es\\_cevime/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_20\\_n\\_2.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_20_n_2.pdf)
10. Smith JA, Refuerzo JS, Ramin SM. Treatment and outcome of nausea and vomiting of pregnancy. *UpToDate*. 2013. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-outcome-of-nausea-and-vomiting-of-pregnancy?detectedLanguage=en&source=search\\_result&translation=treatment+and+and+outcome+of+nausea+and+vomiting+of+pregnancy&search=treatment+and+and+outcome+of+nausea+and+vomiting+of+pregnancy&selectedTitle=1%7E73&provider=noProvider](http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-outcome-of-nausea-and-vomiting-of-pregnancy?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=treatment+and+and+outcome+of+nausea+and+vomiting+of+pregnancy&search=treatment+and+and+outcome+of+nausea+and+vomiting+of+pregnancy&selectedTitle=1%7E73&provider=noProvider)
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Metoclopramida: restricciones de uso, actualización de indicaciones y posología. Nota informativa 22/2013. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime\\_notas\\_seguridad/es\\_cevime/adjuntos/2013/13\\_07\\_30%20METOCLOPRAMIDA.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_notas_seguridad/es_cevime/adjuntos/2013/13_07_30%20METOCLOPRAMIDA.pdf)
12. Law R, Maltepe C, Bozzo P, Einarson A. Treatment of heartburn and acid reflux associated with nausea and vomiting during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2010;56:143-4. Disponible en: <http://www.cfp.ca/content/56/2/143.full.pdf+html>
13. Kahrilas PJ. Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults. *UpToDate*. March, 2013. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/medical-management-of-gastroesophageal-reflux-disease-in-adults?detectedLanguage=en&source=search\\_result&translation=kahrilas+medical+management+of+gastroesophageal+reflux+disease+in+search=Kahrilas+P.J.+Medical+management+of+gastroesophageal+reflux+disease+in+selectedTitle=4%7E150&provider=google](http://www.uptodate.com/contents/medical-management-of-gastroesophageal-reflux-disease-in-adults?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=kahrilas+medical+management+of+gastroesophageal+reflux+disease+in+search=Kahrilas+P.J.+Medical+management+of+gastroesophageal+reflux+disease+in+selectedTitle=4%7E150&provider=google)
14. Patientes enceintes constipées. *Revue Prescrire*. 2013;33(358):629-36.
15. Staroselsky A, Nava-Ocampo AA, Vohra S, Koren G. Hemorrhoids in pregnancy. *Can Fam Physician*. 2008;54:189-90. Disponible en: <http://www.cfp.ca/content/54/2/189.full.pdf+html>
16. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2011.
17. Reprotox® database copyright 1994-2013. Reproductive Toxicology Center.
18. Bailón E, Ortega A. Síntomas leves en el embarazo. *AMF*. 2013;9:157-64.
19. Smail FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub2. Disponible en: <http://apps.who.int/whl/reviews/CD000490.pdf>



20. Infección urinaria en el adulto: actualización. INFAC. 2011;19(9):52-9. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime\\_infac/es\\_cevime/adjuntos/Infac\\_v19\\_n9.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/Infac_v19_n9.pdf)
21. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/vaginal-discharge.htm#a1> [Consultado el 10 de julio de 2013]
22. Domínguez A, Pastor V, Sanz C, Salleras L. Vacunaciones en mujeres en edad fértil y en embarazadas. Medicina Preventiva. 2010;XVI(1):26-30. Disponible en: [http://www.sempsp.com/images/stories/recursos/pdf/revistas/2010/mayo/M\\_PREVENTIVA\\_1\\_2010.pdf](http://www.sempsp.com/images/stories/recursos/pdf/revistas/2010/mayo/M_PREVENTIVA_1_2010.pdf)
23. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Vaccinating Pregnant Women. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm> [Consultado el 10 de julio de 2013]
24. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel 2012. New York: Oxford University Press; 2012. Disponible en: <http://www.wnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/table-of-contents>
25. Actualización del tratamiento de la pediculosis. INFAC. 2011;19(2):7-11. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime\\_infac/es\\_cevime/adjuntos/Infac\\_v19\\_n2.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/Infac_v19_n2.pdf)
26. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Lain Entralgo. Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2007/5-1. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_465\\_Insomnio\\_Lain\\_Entr\\_mat\\_met.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_465_Insomnio_Lain_Entr_mat_met.pdf)
27. García-Herrera Pérez Bryan JM<sup>3</sup>, Nogueras Morillas EV, Muñoz Cobos F, Morales Asencio JM. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la depresión en atención primaria. Distrito sanitario Málaga-UGC Salud Mental Hospital Regional Universitario «Carlos Haya». Málaga. 2011. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_488\\_Depresion\\_AP\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_488_Depresion_AP_compl.pdf)
28. Williams AS. Antidepressants in pregnancy and breastfeeding. Aust Prescr. 2007;30:125-7. Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/30/5/article/909.pdf>
29. Misri S, Lusskin S I. Depression in pregnant women: Management. UpToDate. March. 2013. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/depression-in-pregnant-women-management?detectedLanguage=en&source=search\\_result&translation=Depression+in+pregnant+women%3A+Management&search=Depression+in+pregnant+women%3A+Management&selectedTitle=1%7E150&provider=noProvider](http://www.uptodate.com/contents/depression-in-pregnant-women-management?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=Depression+in+pregnant+women%3A+Management&search=Depression+in+pregnant+women%3A+Management&selectedTitle=1%7E150&provider=noProvider)
30. Duong S, Bozzo P, Nordeng H, Einarson A. Safety of triptans for migraine headaches during pregnancy and breastfeeding. Can Fam Physician. 2010;56(6):537-9. Disponible en: <http://www.cfp.ca/content/56/6/537.full.pdf+html>
31. Borthen I, Gilhusa NE. Pregnancy complications in patients with epilepsy. Curr Opin Obstet Gynecol. 2012;24:78-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22327733>
32. Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. Am J Med Genet. 2012;Part A 158A:2071-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711424>
33. Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía Andaluza de Epilepsia 2009. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_501\\_Andaluza\\_Epilepsia.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_501_Andaluza_Epilepsia.pdf)
34. Kennedy D. Analgesics and pain relief in pregnancy and breastfeeding. Aust Prescr. 2011;34:8-10. Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/34/1/article/1157.pdf>
35. Bermas BL. Use of antiinflammatory and immunosuppressive drugs in rheumatic diseases during pregnancy and lactation. UpToDate. Aug. 2013. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/use-of-antiinflammatory-and-immunosuppressive-drugs-in-rheumatic-diseases-during-pregnancy-and-lactation?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/use-of-antiinflammatory-and-immunosuppressive-drugs-in-rheumatic-diseases-during-pregnancy-and-lactation?source=see_link)
36. Tranche P, Rivera M. Guías Clínicas de Urticaria aguda y angioedema. Fecha de la última revisión: 11/01/2011. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/urticaria-aguda-angioedema/>
37. Martínez-Frías ML, Real MM. Prevención de defectos congénitos. Tratamiento con corticosteroides durante el embarazo. Propositus 2013; Nº 41. Disponible en: [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/41-13-Propositus\\_Corticoides.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/41-13-Propositus_Corticoides.pdf)
38. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma: full report 2007. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>
39. Schatz M, Dombrowski MP. Asthma in Pregnancy. N Engl J Med. 2009;360:1862-9. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc0809942>
40. Vatti RR, Teuber SS. Asthma and Pregnancy. Clin Rev Allerg Immunol. 2012;43:45-56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clinic+Rev+Allerg+Immunol.+2012%3B43%3A45-56>
41. Donovan PJ, McIntyre HD. Drugs for gestational diabetes. Austr Prescr. 2010;33:141-4. Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/33/5/article/1133.pdf>
42. Greene MF, Bentley-Lewis R. Medical management of type 1 and type 2 diabetes mellitus in pregnant women. UpToDate (accedido 25-6-2013). Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/medical-management-of-type-1-and-type-2-diabetes-mellitus-in-pregnant-women?detectedLanguage=en&source=search\\_result&translation=medical+management+of+type+1+and+type+2+diabetes+mellitus+in+pregnant+women&search=Medical+management+of+type+1+and+type+2+diabetes+mellitus+in+pregnant+women&selectedTitle=1%7E150&provider=google](http://www.uptodate.com/contents/medical-management-of-type-1-and-type-2-diabetes-mellitus-in-pregnant-women?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=medical+management+of+type+1+and+type+2+diabetes+mellitus+in+pregnant+women&search=Medical+management+of+type+1+and+type+2+diabetes+mellitus+in+pregnant+women&selectedTitle=1%7E150&provider=google)
43. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. London.2008. Disponible en: <http://publications.nice.org.uk/diabetes-in-pregnancy-cg63/guidance> [Consultado el 14/08/2013]
44. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smar DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253478>
45. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/06/13/eurheartj.eht151.full.pdf+html>
46. NICE Clinical Guideline. Hypertension in pregnancy the management of hypertensive disorders during pregnancy. August 2010 (revised reprint January 2011). Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50418/50418.pdf>
47. Díaz-Maroto Muñoz JL, Jiménez-Ruiz CA. Tratamiento farmacológico del tabaquismo. Inf Ter Sist Nac Salud. 2008;32:71-82. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol32\\_3ManejoTabaquismo.pdf](http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol32_3ManejoTabaquismo.pdf)
48. Deshabitación tabáquica en situaciones especiales. INFAC. 2012;20(10):59-63. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime\\_infac/es\\_cevime/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_20\\_n\\_10\\_bis.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_20_n_10_bis.pdf)

Fecha de revisión bibliográfica: agosto 2013

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME / MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>o</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloliegui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

ISSN: 1575054-X