

Artículos de Revisión

MANEJO DE LAS INTOXICACIONES EN MUJERES EMBARAZADAS

Dr: Boris Arancibia Andrade

Internista -Toxicólogo, Hospital Santa Bárbara

Dra: Rosa Katerine Yañez Sasamoto

Gastroenteróloga Clínica, IGBJ.

Dr: Hugo Carvajal Oviedo

Médico Legista Forense, Doctor en Neurociencias Clínicas y Experimentales, Hospital Santa Bárbara

Dr: Carlos Llanque Choque

Médico, Abogado Especialista en Medicina Legal Forense, Magíster en Criminología

Dr. Oscar Estrada Vedia

Médico Familiar, Servicio de Emergencias y Hemodiálisis, Hospital Santa Bárbara

Palabras Clave: Intoxicaciones, cambios fisiológicos, embarazo.

Key Words: Intoxications, physiological changes, pregnancy

RESUMEN

El alto número de embarazos no deseados en adolescentes continúa siendo uno de los desafíos más importantes en materia de derechos y de salud sexual y reproductiva para nuestro País. Estos embarazos no deseados repercuten en intentos de suicidios afectando en la salud de dos vidas (madre e hijo). Estos intentos de suicidios y envenenamientos en el embarazo son un reto para los profesionales de la salud sobre los que trabajan en el servicio de Emergencia porque las medidas iniciales que se tomen repercutirá en el pronóstico de las dos vidas debido a los efectos desconocidos del agente tóxico y la terapia antidoto contra los fetos; además que dichos agentes pueden tener un comportamiento diferente derivado de los cambios fisiológicos de la gestación que la hacen más susceptible a determinados tóxicos o medicamentos y sus acciones específicas

sobre el bienestar del binomio materno fetal. En tal sentido el presente trabajo pretende establecer conceptos y criterios sólidos basados en evidencias sobre la conducta a tomar frente a este tipo de pacientes y evitar conductas o procedimientos innecesarios que afectaran a dos vidas.

SUMMARY

The high number of unwanted pregnancies among teenagers continues to be one of the most important challenges on the rights and sexual and reproductive health for our country. These unwanted pregnancies affect suicide attempts affecting the health of two lives (mother and son). These attempts suicide and poisoning in pregnancy is a challenge for health professionals on those working in the emergency service because the initial measures taken will affect the outcome of the two lives because of the unknown effects of Agent toxic and antidote therapy

fetuses; well that such agents may behave differently derived from the physiological changes of pregnancy that make it more susceptible to certain medications and toxic or specific actions on the welfare of maternal fetal binomial. In this sense, the present work aims to establish concepts and solid criteria based on evidence on the action to take against these patients and avoid unnecessary behaviors or procedures affecting two lives.

INTRODUCCION

Se calcula que aproximadamente 0.6 a 1% de todas las intoxicaciones suceden en mujeres embarazadas y lo que es peor aún, 6.3% de ellas desconocen estarlo; por lo tanto, es indispensable que el médico tenga conocimiento de las diferencias fisiológicas que ocurren en el

embarazo y riesgos inherentes a este tipo de pacientes, pues se involucra a dos seres humanos: la madre y el feto. Medicamentos prescritos o auto medicados con intenciones de aliviar algún dolor (cafeína analgésicos), o drogas de abuso (alcohol, cocaína, marihuana, etc), sustancias químicas en el sitio de la vivienda o el trabajo como los famosos plaguicidas (organofosforados, carbamatos, paraquat, etc.) y Gases como monóxido de Carbono sobre todo en las viviendas. A todo esto se suman los embarazos no deseados repercutiendo en intentos de suicidio, en tal sentido el personal de salud que atiende a estos pacientes conoce los cambios fisiológicos que presentan durante la gestación que nos ayudara a brindar un tratamiento adecuado y oportuno, ya que el contacto con un xenobiotico ocurre en cualquier momento(1, 2)

CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO:

En la mujer embarazada, desde el punto de vista farmacocinética y Toxicocinética hay diferencias en la absorción, distribución y metabolismo de tóxicos y fármacos.

Absorción: Con respecto a la absorción gastrointestinal (la más frecuente), el aumento de la progesterona produce retardo del vaciamiento gástrico en un 30 a 50%; disminución de la motilidad intestinal, disminución del tono del esfínter esofágico inferior y aumento del pH gástrico por disminución de la secreción de ácido clorhídrico en un 30 a 40%(2). Esto tiene importancia en toxicología pues produce un mayor tiempo de exposición a las diferentes sustancias, retardo en la absorción e inicio de acción, por ejemplo, con el acetaminofén. También se aumenta la disolución

de sustancias hidrosolubles aumentando su absorción como en el caso de la amitriptilina. En caso de intoxicación estos cambios también aumentan el riesgo de bronco aspiración. La absorción pulmonar también se ve aumentada gracias al aumento del volumen corriente, de la capacidad residual y de la circulación pulmonar en un 50%. Esto hace más susceptible a la mujer embarazada a los tóxicos por vía inhalatoria. El aumento de la perfusión dérmica y de la hidratación de la piel favorecen la absorción por esta vía de tóxicos tanto hidrosolubles como liposolubles(3). El flujo sanguíneo muscular se aumenta durante casi todo el embarazo, excepto al final de éste, lo que hace a la vía muscular también más activa con respecto a la absorción en la mujer embarazada.

Distribución: La mujer embarazada experimenta un aumento importante de su agua corporal total, lo que aumenta su gasto cardíaco y disminuye la concentración de las proteínas séricas; también hay aumento de hormonas esteroideas y de ácidos grasos libres, además de la grasa corporal total. Esto implica un aumento de la fracción libre de sustancias con alta unión a proteínas como el fenobarbital, la fenitoína y el diazepam, que puede ser fatal en caso de sobredosis. También se aumentan los depósitos de sustancias lipofílicas como el fentanil o la marihuana, prolongando su vida media. Hay además redistribución del flujo sanguíneo, principalmente a la placenta, haciéndola susceptible a ser depósito, por más tiempo, de las sustancias tóxicas. Con respecto a la transferencia de sustancias de la madre al feto la placenta funciona como cualquier otra lipoproteína de membrana. La mayoría de xenobióticos pasan a la circulación

fetal por simple difusión pasiva a favor del gradiente a través de la membrana placentaria y sólo algunas por su peso molecular requieren transportadores. La circulación fetal por sus diferentes condiciones es más acidótica, convirtiendo así al feto en una "trampa iónica" y favoreciendo en él, la concentración de sustancias básicas como meperidina, propranolol y amitriptilina, lo que en sobredosis lo pone en mayor riesgo. También los organofosforados tienden a concentrarse allí(4,5).

Metabolismo: Aunque no hay cambios en el flujo sanguíneo hepático, la progesterona altera la actividad enzimática a nivel microsomal y, entre otros, inhibe la CYP1A2, lo que se refleja en el enlentecimiento de la **eliminación** de sustancias como la cafeína, la teofilina y la amitriptilina. A nivel renal hay un aumento de la tasa de filtración glomerular, asociado a un incremento de la reabsorción tubular, lo que aumenta la probabilidad de neurotoxicidad en estas pacientes (6).

¿QUE ES LA TERATOGENICIDAD?

Según la Organización Mundial de la Salud son los efectos adversos morfológicos, bioquímicos o de conducta inducidos durante la vida fetal y detectados en el momento del parto o posteriormente. Es importante mencionar que el potencial teratógeno depende de la dosis y del tiempo de exposición al xenobiótico. En el grupo de los medicamentos y tóxicos hay muchos clasificados en la categoría X, es decir, reconocidos definitivamente como teratógenos y completamente contraindicados en el embarazo, entre otros tenemos: antagonistas del ácido fólico, hormonas sexuales, talidomida, retinoides, warfarina,

alcohol, litio, cocaína y plomo. También es de mención especial el metilmercurio, que puede estar contenido en pescados y mariscos, el cual produce graves alteraciones del sistema nervioso central. Estudios controlados en animales y observaciones en humanos expuestos también muestran a diferentes plaguicidas como potenciales genotóxicos y teratógenos, como es el caso de los organoclorados (DDT, aldrín, endosulfán, lindano) y los organofosforados (parathión, metilparathión y malathión)(6,7).

¿EXISTEN RIESGOS TERATO GÉNICOS ASOCIADOS CON ANTÍDOTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO AGUDO DE LAS MUJERES EMBARAZADAS INTOXICADAS?

Revisando la evidencia que sugiere riesgo teratogénico asociado con el uso de antídotos en el tratamiento agudo de las mujeres embarazadas intoxicadas, se revisaron varios estudios publicados en redes de toxicología con alto nivel de evidencia como, Medline, Toxline y DART/Búsquedas ETIC; referencias de los artículos recuperados, también se realizaron búsquedas en las bases de datos y libros de texto pertinentes. De los cuales hay informes de casos o series de casos de las mujeres que recibieron antídotos para las intoxicaciones durante (*) o después (+) del período de organogénesis, que no mostró efectos adversos fetales. Algunos antídotos, sin embargo, no tienen ningún riesgo teratogénico: atropina (estudios de cohortes / vigilancia) +, calcio (suplemento oral: estudio de cohorte) + y piridoxina (estudios Bendectin). También, etanol +, azul de metileno (inyección intra-amniótico, pero no oral) y penicilamina * pueden

ser considerados teratógenos pero sus riesgos en el tratamiento de las intoxicaciones son desconocidos. No existe ningún estudio epidemiológico que evaluó el riesgo de los siguientes antídotos durante el embarazo: N-acetilcisteína * +, BAL (dimercaprol) +, viuda negro antiveneno de araña +, EDTA de calcio +, antiveneno crotalidae, crotalidae polivalente FAB inmunológico, kit de antídoto contra el cianuro (amiló y sodio nitrato, tiosulfato de sodio), deferoxamina * +, digoxina inmune FAB +, DMSA +, + flumazenil, fomepizol, azul de metileno (IV), naloxona, fisostigmina, pralidoxima +, protamina +; y dosis farmacológicas parenterales de + calcio, ácido fólico *, glucagón +, hidroxibalamina, fitonadiona (vitamina K), y piridoxina. Concluyéndose que a pesar de la limitada evidencia apoyando el riesgo de uso antídoto durante el embarazo, antídotos deben usarse cuando hay una indicación clara de la madre para disminuir la morbilidad o la mortalidad asociada a la intoxicación. La única excepción puede ser penicilamina, que es un teratógeno. Existen mejores antídotos para la mayoría de los envenenamientos que penicilamina podría potencialmente tratar. En este momento, no hay ninguna indicación fetal conocida para todos los antídotos. Informar sobre el uso de un antídoto durante el embarazo debe fomentarse, especialmente si se usa durante el período crítico de la organogénesis (5).

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN ALGUNAS INTOXICACIONES AGUDAS DE MUJERES EMBARAZADAS:

Organofosforados: Se denominan compuestos organofosforados (COF)

a aquellas sustancias orgánicas derivadas de la estructura química del fósforo. Es un inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa en forma irreversible. Es muy amplia la lista de utilidades de estas sustancias. Dada la variabilidad de los organofosforados con el pH, el hecho que el feto sea ácido hace más fuerte la fosforilación de estos compuestos, haciendo más firme su porción esteárica evitando su degradación y tendiendo a acumularse en él. Por esta razón en caso de intoxicación con fosforados orgánicos el feto es de especial atención y seguimiento, el tratamiento es igual al de otras mujeres no embarazadas. Diferentes trabajos en animales y observaciones en seres humanos expuestos a distintos plaguicidas los identifican como potenciales genotóxicos y teratógenos, como ocurre con los organofosforados (parathión, metilparathión y malathión)(6,7).

Carbamatos: Los Carbamatos, se asemejan a los organofosforados de muchas maneras. El más común de estos agentes es el carbaril; de igual manera es un los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa en forma reversible. El pH del medio ambiente fetal hace más fuerte la fosforilación de los compuestos carbamatos, haciendo más firme su porción esteárica evitando su degradación y acumulándose en los tejidos fetales. En este tipo de intoxicaciones el feto merece la mejor atención y seguimiento aunque la madre recibe un tratamiento similar al de mujeres no embarazadas (6,7).

Monóxido de Carbono: El monóxido de carbono, también denominado óxido de carbono, gas carbonoso y anhídrido carbonoso, cuya fórmula química es CO, es un

gas inodoro, incoloro y altamente tóxico. Puede causar la muerte cuando se respira en niveles elevados. En el caso de esta intoxicación es el feto quien corre mayores riesgos que la madre. En estado estable el feto tiene niveles 58% más altos de carboxihemoglobina que la madre, pues hay una disminución de aporte de oxígeno materno a la placenta por la intoxicación misma, además de la alta afinidad del monóxido de carbono por la hemoglobina, la cual es más concentrada en el feto y, por último, el hecho de que el feto elimina lentamente este monóxido de carbono. El tratamiento de elección en esta intoxicación es el oxígeno hiperbárico, el cual ha mostrado efectos nocivos en estudios animales, mas no en los reportes de casos humanos. La mayor limitante es el hecho que los niveles de carboxihemoglobina de la madre no reflejan los del feto, además de que es una intoxicación muy nociva para el feto por la hipoxia prolongada que produce, llevando a graves secuelas neurológicas y en muchos de los casos a la muerte fetal. En conclusión, si la madre tiene indicaciones debe ser tratada con oxígeno hiperbárico y debe ser informada de los altos riesgos del feto, no por el tratamiento sino por la intoxicación misma (8).

Paracetamol: Después de una sobredosis de paracetamol en el primer trimestre se aumenta el riesgo de aborto, al parecer por toxicidad directa sobre el embrión, aunque aún no es claro el mecanismo. El mayor reto lo presenta la gestante que tiene una sobredosis en el tercer trimestre del embarazo, pues algunos autores consideran que si hay niveles tóxicos en la madre y el bebé es a término, es una indicación de finalizar de inmediato el embarazo, exista o no hepatotoxicidad en la

madre. El tratamiento con N-acetil-cisteína en la madre parece no evitar la hepatotoxicidad en el feto, pues no atraviesa la barrera placentaria. Los neonatos pueden requerir exsanguinotrasfusión para evitar el desarrollo de hepatotoxicidad, pues el tratamiento con N-acetil-cisteína en estos neonatos, la mayoría de las veces prematuros y procedentes de una madre con alteraciones metabólicas por la sobredosis, no ha demostrado aún ser de mayor utilidad y los reportes de su uso son anecdóticos. Algunas maternas también pueden iniciar trabajo de parto prematuro espontáneo después de la sobredosis de paracetamol.

Antidepresivos Tricíclicos: En casos de sobredosis con este grupo farmacológico el feto también es especialmente susceptible, si tenemos en cuenta que gracias al retardo del vaciamiento gástrico y a la disminución del peristaltismo propias del embarazo, sumado al efecto anticolinérgico de la sustancia que contribuye a estos dos eventos, se aumenta su disolución favoreciendo su absorción y por tanto su biodisponibilidad gracias al estado acidótico propio del feto tiende a atrapar estos medicamentos que en su mayoría son básicos y, por lo tanto, sufriendo con más intensidad los efectos de la intoxicación(9).

Benzodiazepinas: Las benzodiazepinas atraviesan la barrera placentaria y se distribuyen en los órganos fetales. Las benzodiazepinas han demostrado potencial teratogénico en el ser humano, su recomendación de no ser utilizadas en el primer trimestre del embarazo. El uso de benzodiazepinas en los primeros tres meses de la gestación se ha asociado con mayor riesgo. Si la mujer se intoxica con benzodiazepinas

próximo al término de su embarazo, existe riesgo de depresión neonatal. El recién nacido puede presentar un cuadro de letargia, hipotonía, llanto monótono, dificultad para alimentarse, denominado "Síndrome del recién nacido flácido"(en inglés "*FloppyChildSyndrome*"), de duración variable (varios días) por la inmadurez de los sistemas metabólicos y eliminación más lenta de las benzodiazepinas. Por otra parte el recién nacido puede presentar un síndrome de abstinencia.

Hierro: El gran reto con esta intoxicación en la mujer embarazada es el riesgo de alta teratogenicidad de la desferoxamina(su antídoto), de la cual se han reportado malformaciones esqueléticas y defectos de osificación en animales. La gravedad de esta intoxicación es mayor en la madre que en el feto pues, a pesar de que la barrera placentaria es permeable al hierro, evita que este pase en cantidad excesiva. Dada la letalidad de esta intoxicación para la madre, con reportes que hablan de muerte materna con fetos completamente sanos. Existen indicaciones claras, si la intoxicación es en el tercer trimestre de gestación, la desferoxamina puede ser suministrada.

INTOXICACIONES CRÓNICAS POR DROGAS DE ABUSO DE CONSIDERACIÓN ESPECIAL EN MUJERES EMBARAZADAS:

Alcohol: Estadísticas de otros países muestran que aproximadamente el 40% de las embarazadas consumen alcohol. Dada su liposolubilidad y su bajo peso molecular atraviesa fácilmente la barrera placentaria, y el feto tiene una baja actividad tanto de alcohol deshidrogenasa como de acetaldehído deshidrogenasa, acumulando alcohol y acetaldehído. Estos dos compuestos juntos

ejercen su toxicidad aumentando la peroxidación celular interfiriendo con síntesis de ADN y de proteínas en esta vital etapa del desarrollo, además de disminuir neurotransmisores en el cerebro fetal. Estos efectos terminan en retardo mental asociado a malformaciones fetales, denominados "Síndrome alcohólico fetal" que puede tener diferentes grados y están relacionados con grandes consumos puntuales a repetición durante la gestación (especialmente si son entre las semanas 15 y 20 y después de la semana 25 de gestación, etapas en las que el Sistema Nervioso Central es más susceptible)(9,10).

Cocaína: Se ha relacionado el consumo de cocaína durante el embarazo con diferentes patologías, mas no con un síndrome definido como en el caso del alcohol. La vasoconstricción que produce la cocaína a nivel de los vasos placentarios lleva a disminución de flujo a este nivel, y dependiendo de la etapa en la que esto suceda y la intensidad con que se haga puede llegar a producir abruptio de placenta, parto prematuro, retardo de crecimiento intrauterino y malformaciones cardiovasculares y neurológicas. No hay reportes de síndrome de abstinencia neonatal a cocaína hasta el momento.

Opioides: La Asociación Americana de Pediatría considera como compatible con el amamantamiento a la codeína, meperidina, metadona y morfina. La heroína pasa a la leche en cantidad suficiente para producir dependencia en el bebé. El síndrome de abstinencia a opioides en neonatos se puede presentar en hijos de consumidoras de heroína o en hijos de adictas que amamantan; se inicia entre 12 a 72 horas postparto. Los niños pueden

estar deshidratados, irritables, insomnes, con succión pobre, temblores, diarrea, piloerección, hipertonia, trastornos respiratorios y disautonomía, que finalmente los puede llevar a la muerte. La aparición de esta sintomatología es criterio de remisión a tercer nivel (10).

INTOXICACIONES CRÓNICAS POR METALES DE CONSIDERACIÓN ESPECIAL EN MUJERES EMBARAZADAS:

Mercurio: La exposición a mercurio se ha asociado a aborto espontáneo y es además embriotóxico, fototóxico y teratogénico. La decisión de tratar a una paciente embarazada con toxicidad por mercurio, debe sopesarse según riesgo-beneficio. No existe una alternativa farmacológica segura durante el embarazo y en lo posible se espera al parto para iniciar cualquier tratamiento. En caso de requerirse tratamiento de un neonato con penicilamina la dosis pediátrica es de 25 mg/kg/día, por vía oral, repartidos en tres dosis. En estos casos la penicilamina debe suministrarse durante 10 días, con monitoreo de la excreción urinaria de mercurio. Se debe esperar un mínimo de 3 días posttratamiento para repetir la medición de mercurio en orina de 24 horas y determinar así la necesidad o no de un nuevo tratamiento (10).

Plomo: El plomo cruza la barrera placentaria y la exposición en el útero se asocia a alteraciones cognitivas y anomalías congénitas menores tipo linfangioma e hidrocele. Algunos estudios han mostrado una mayor incidencia de aborto espontáneo. Al igual que con el mercurio no existe una alternativa farmacológica segura para ser empleada durante el embarazo y la decisión de administrar cualquier tratamiento debe basarse

en el riesgo-beneficio (11).

CONSIDERACIONES ESPECIALES AL REALIZAR EL TRATAMIENTO

El manejo inicial del paciente con intoxicación aguda incluye siempre; el ABCD o el CABD según el caso, lo primero mantener con vida al paciente en este caso las dos vidas y evitar alguna condición aguda potencialmente mortal para el binomio materno fetal.

Lavado Gástrico: En el Embarazo el lavado gástrico se debería limitar al segundo trimestre de embarazo cuando sea necesario, aunque en situaciones muy urgentes se puede realizar en cualquier momento. En mujeres embarazadas el feto es de especial atención y seguimiento y el resto del tratamiento es igual al de otras mujeres no embarazadas y al momento de administrar el antídoto evaluar estrictamente los riesgos y beneficios de su administración (11).

DISCUSIÓN

La atención de gestantes intoxicadas genera mucho estrés en el personal de salud que requiere de un conocimiento claro de los distintos tipos de intoxicaciones para emprenderen forma adecuada y oportuna los diferentes tratamientos buscando el bienestar del binomio materno - fetal, reduciendo la morbilidad y mortalidad relacionadas.

Los intentos de suicidio más frecuentes durante la gestación son con más frecuencia en nuestro medio los plaguicidas como carbamatos, Piretrinas piretroides y algunos casos organofosforados sobre todo del área rural y fármacos como benzodiacepinas (clonazepam y diazepam) con coingesta de

alcohol, paracetamol, productos que contienen hierro y sobredosis con psicofármacos, así como las mordeduras de serpientes, arañas e ingestión de plantas con intenciones de abortar como el floripondio. No hay evidencia que contraindique el uso del mismo esquema de desintoxicación y terapia de apoyo siguiendo las directrices pertinentes como la paciente no embarazada, en la gestante. El feto debe ser objeto de seguimiento por la especialidad de ginecología y obstetricia y por ultrasonido con especial atención a sus parámetros vitales, patrón de movimiento y el crecimiento normal y la diferenciación de órganos. Siempre y cuando el estado de salud de la madre no este sustancialmente alterada, no hay ninguna indicación para discutir la interrupción voluntaria del embarazo «por razones toxicológicas».

Los antidotos deben usarse cuando hay una indicación clara de la madre para disminuir la morbilidad o la mortalidad asociada a la intoxicación. La única excepción puede ser penicilamina, que es un teratógeno. En este momento, no hay ninguna indicación fetal conocida para todos los antidotos. Informar sobre el uso de un antidoto durante el embarazo debe fomentarse, especialmente si se usa durante el período crítico de

la organogénesis. La evaluación del riesgo de intoxicaciones durante el embarazo puede ser difícil en casos individuales, el pronóstico fetal es, sin embargo, relativamente bueno si la madre recibe tratamiento inicial apropiado y oportuno.

BIBLIOGRAFIA:

1. Arroyave, C.; Salvador, E.; Nogué, S.; Munné, P. Intoxicación por sales de hierro en una embarazada. *Revista de Toxicología*, vol. 22, núm. 1, cuatrimestral, 2005, pp. 41-43
2. Marco Antonio González, William Darío Lopera, Álvaro Arango Villa. *Manual de terapéutica 2012- 2013. Fundamentos de medicina*. 15ª edición. Medellín, Colombia. Editorial CIB. 2012. Pag: 80
3. Córdoba P., Darío. *Toxicología*. Editorial Manual Moderno. 5a. Edición. Colombia. 2006.
4. Ellenhorn Matthew J. *Diagnosis and treatment of human poisoning*, Ed. Williams and Wilkins, Second Edition, 1997, 1149-1151.
5. Benoit Bailey, Are there teratogenic risks associated with antidotes used in the acute management of poisoned pregnant women?, Article first published online: 25 FEB 2003, DOI: 10.1002/bdra.10007 Copyright © 2003 Wiley-Liss, Inc., A Wiley Company
6. Goldfrank's, *Toxicologic Emergencies*. Ed McGraw-Hill. 7a Edition, 2002.
7. Haddad, Shannon, Winchester. *Clinical Management of poisoning and drug overdose*, W.B. Saunders company, Third Edition, 1998, 491-495.
8. Hoyos G., Luz Stella. *Genotoxicidad de los plaguicidas*. En: Córdoba. *Toxicología*. Editorial Manual Moderno. 5ª edición. 2006.
9. Jeffrey S., Fine. *Reproductive and perinatal Principles*. In: Goldfrank's, *Toxicologic Emergencies*. McGraw-Hill. 7th edition. 2002.
10. Olson, Kent R. *Poisoning and Drug Overdose*. Ed. Appleton and Lange. 4th ed, 2004.
11. Cuéllar, Santiago, Núñez Manuel y Raposo, Carlos. *Uso de medicamentos en embarazo*. En: *Administración de medicamentos en circunstancias especiales*. Ed. Barcelona. 2000, 2 – 44.