



EDITORIAL

Talidomida: una historia inacabada

Thalidomide: an unfinished history

E. Papaseit^{a,b}, O. García-Algar^{b,c,*} y M. Farré^{a,b}

^a Unidad de Farmacología Humana y Neurociencias, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

^b Departamento de Farmacología y Departamento de Pediatría, Obstetricia y Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Unitat de Recerca Infància i Entorn (URIE), Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

Disponible en Internet el 16 de enero de 2013

El pasado 9 de septiembre de 2012, poco después del 50.º aniversario de la descripción del efecto teratogénico de la talidomida, Grünenthal, la compañía farmacéutica que la descubrió y comercializó, pidió por primera vez disculpas públicamente por las graves malformaciones provocadas por el fármaco en niños cuyas madres embarazadas tomaron el medicamento. Durante el acto, se inauguró en Stolberg (Alemania) una escultura de bronce en conmemoración a los afectados representados por una niña sin brazos y con una malformación en los pies sentada en una silla y junto a otra vacía¹. Las palabras utilizadas en el discurso por el director ejecutivo de la compañía han sido consideradas como inapropiadas, insuficientes y tardías por las asociaciones de víctimas de países como Alemania, Gran Bretaña, Japón, Canadá, Australia y España. Todas ellas coinciden unánimemente en que las disculpas carecen de sinceridad, que no se corresponden con la responsabilidad judicial, las irregularidades en el proceso de comercialización de la talidomida y la negativa a proporcionar una compensación económica y recursos sanitarios suficientes a las víctimas^{2,3}.

Breve historia de la talidomida

La talidomida (N-[2,6-dioxo-3-piperidil]ftalimida) fue sintetizada en 1953 por Wilhem Kunz en los laboratorios Chemie Grünenthal de Alemania. Sus propiedades sedantes

e hipnóticas convirtieron tempranamente este fármaco en una buena alternativa a los barbitúricos⁴. Cuatro años más tarde, en 1957, se autorizó su venta para el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos durante el embarazo en Alemania, Canadá e Inglaterra. Inmediatamente después se exportó con más de 80 nombres comerciales a 50 países, con excepción de Francia y Estados Unidos, donde no se autorizó con esta indicación por la detección de neuropatía periférica como efecto indeseable⁵.

En 1959, la talidomida fue comercializada en España formando parte de los principios activos que componían 6 medicamentos: Imidan®, Varilal®, GlutoNaftil®, Softenon®, Noctosediv®, Enero-Sediv® (comprimidos y suspensión). Estos fueron distribuidos por las empresas farmacéuticas Pevya (actualmente UCB Pharma), Medinsa (representante de Chemie Grünenthal) y Farmacobiológicos Nessa⁶. En 1956 se documentó el primer caso aislado de focomelia tras la exposición a talidomida y en los 5 años posteriores se registraron en todo el mundo aproximadamente 3.000 dismelias, malformaciones congénitas extremadamente infrecuentes en los miembros, tales como amelia (ausencia de todo el miembro), focomelia (pérdida o acortamiento grave de los elementos proximales) y ausencia/hipoplasia del pulgar o los dedos, entre otros⁷. Sin embargo, no fue hasta principios de la década de los años sesenta cuando paralelamente McBride⁸, un obstetra australiano, y Lenz⁹, un pediatra y genetista alemán, descubrieron y denunciaron las anomalías congénitas detectadas en 2 series de recién nacidos cuyas madres habían sido tratadas con talidomida durante el embarazo. En 1961, tras la publicación de la carta de Lenz¹⁰ sobre la capacidad teratogénica de la talidomida en la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 90458@imas.imim.es (O. García-Algar).

revista *Lancet*; esta fue retirada inicialmente del mercado alemán por Grünenthal y progresivamente en todo el mundo (1961-1962), siendo España uno de los últimos países en prohibirla oficialmente, en enero de 1963. Durante esos años, se detectó un aumento progresivo de casos de malformaciones congénitas, con una mortalidad del 40% durante el primer año de vida, que no se limitaban exclusivamente a la afectación de las extremidades, sino que se asociaban también a alteraciones cardíacas, renales, digestivas, oftálmicas y auditivas. Posteriormente, se estableció que el periodo sensible al efecto de la talidomida en el desarrollo embrionario estaba entre los días 20 y 36 después de la fertilización (34-50 días después del último ciclo menstrual)¹¹.

Aunque la cifra de afectados a nivel mundial no se conoce con exactitud, se ha estimado la existencia de más de 10.000 recién nacidos con malformaciones durante el periodo de comercialización de la talidomida¹².

Situación actual de los afectados por talidomida en España

Durante más de 30 años, las autoridades españolas negaron la venta de talidomida y, por tanto, la existencia de casos en nuestro país. Aunque se han calculado entre 1.500 y 3.000 los recién nacidos con malformaciones, la falta de un registro oficial de afectados ha impedido el acceso de estos a cualquier compensación económica o ayuda sanitaria. Únicamente 4 españoles fueron recompensados por el gobierno alemán y Grünenthal tras cumplir estrictos criterios médicos, conservar la receta original de la talidomida, el nombre de la farmacia en la que se compró y el propio recipiente¹³.

En 2003 se fundó la Asociación Española de Víctimas de la Talidomida y otras inhabilidades (AVITE) con el objetivo de reivindicar la situación de este colectivo con la creación de un censo que permitiera un reconocimiento social y económico de los afectados comparable con los de otros países. Posteriormente, las autoridades españolas reconocieron la venta legal de talidomida dentro del Sistema Sanitario Público Español entre 1959 y 1965 (3 años después de su prohibición oficial)⁶.

Tras las conversaciones entre la AVITE, el Defensor del Pueblo y el Ministerio de Sanidad y Trabajo, en 2006, el Instituto de Salud Carlos III desarrolló un protocolo clínico para determinar las personas afectadas por la talidomida, a las cuales se les concedió el «certificado de talidomídico» del Centro de Investigación de Anomalías Congénitas¹⁴.

El 5 de agosto del 2010, se promulgó el Real Decreto 1006/2010 que reconoce el colectivo afectado por talidomida en España y regula el procedimiento de concesión de ayudas a las personas afectadas¹⁵. Este contempla como víctimas de la talidomida a los nacidos entre 1960 y 1965, aunque la venta se inició a partir de 1957 y continuó presuntamente hasta 1973, según el vademécum de ese año. Se establecieron ayudas a partir de 30.000 euros para quienes poseían el «certificado de talidomídico» y presentaban una invalidez mínima del 33%. Actualmente, 24 afectados han recibido compensaciones económicas¹⁶.

En 2011, los afectados por la talidomida en España, unos 184 reconocidos por la AVITE, interpusieron una demanda colectiva contra Grünenthal y UCB Pharma. Las negociaciones fracasaron cuando Grünenthal ofreció 120.000 euros

para compensar a todas las víctimas españolas, es decir, aproximadamente 600 euros por afectado. Actualmente, la AVITE continúa luchando por conseguir una indemnización de Grünenthal que cubra los gastos médicos, ortopédicos, rehabilitadores y psicológicos derivados de los efectos teratogénos de la talidomida⁶.

Nuevas indicaciones de la talidomida

Tras la retirada del mercado de talidomida, continuó la posibilidad de administrar el fármaco como sedante e hipnótico exclusivamente para pacientes con lepra en los Estados Unidos¹⁷.

En las últimas décadas, el descubrimiento de sus propiedades antiinflamatorias, antiangiogénicas e inmunorreguladoras ha propiciado su utilización como terapia alternativa o de segunda elección en la sarcoidosis, la úlcera aftosa en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana, la estomatitis aftosa recurrente, la enfermedad de Behçet, el prurigo nodular y el prurigo actínico, en la enfermedad de injerto contra huésped crónica y en leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos¹⁸.

Finalmente, en 1998, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la comercialización de talidomida (Thalomid®) para el tratamiento del eritema nudoso leproso y posteriormente, en 2006, para el tratamiento del mieloma múltiple en combinación con dexametasona¹⁹. Ambas aprobaciones fueron sometidas a estrictas recomendaciones y restricciones de dispensación, destinadas a prevenir y evitar la posibilidad de aparición de malformaciones congénitas, por el programa Sistema para la educación sobre la Talidomida y la Seguridad, que incluye un número limitado de prescriptores y de farmacias, así como la formación y el registro de los pacientes²⁰.

En España, la talidomida está incluida desde 1985 entre los medicamentos de especial control médico junto a los derivados de la vitamina A (isotretinoína, acitretina) de administración sistémica, ácido acetohidroxámico, clozapina, pergolida, cabergolina, vigabatrina y sertindo²¹.

Hasta hace 4 años, la prescripción de talidomida estaba restringida al uso compasivo «utilización de un medicamento, antes de su autorización en España, en pacientes que presentan una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera que pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado»²². La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios exigía para su autorización un acceso individualizado (administración únicamente al paciente en concreto y para la enfermedad aprobada), un examen neurológico y hematológico del paciente y la realización de un programa de gestión de riesgos establecido por el laboratorio suministrador.

En 2008, tras la aprobación de la talidomida como medicamento huérfano para el mieloma múltiple por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), el consenso entre las asociaciones de víctimas de la talidomida y de pacientes afectados de mieloma múltiple, la talidomida (Talidomida Pharmion®) fue reintroducida en el mercado europeo. Actualmente, está indicada para el tratamiento de primera línea del mieloma múltiple en combinación con melfalán y prednisona, en pacientes con mieloma múltiple no tratado

de edad igual o superior a 65 años o no apto para recibir quimioterapia a dosis altas²³.

Paralelamente, se han sintetizado nuevos inmunomoduladores, derivados estructuralmente de la talidomida, con un perfil similar de teratogenia, como la lenalidomida (Revlimid®, aprobado como medicamento huérfano) y la pomalidomida (CC-4047, en investigación), para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos²⁴.

Implicaciones legales en la regulación y el control de medicamentos

La tragedia de la talidomida obligó a los gobiernos progresivamente a emitir normas y reglamentos que garantizaran la seguridad en el uso de medicamentos, la creación de centros de farmacovigilancia y sistemas para detectar las reacciones adversas de los medicamentos comercializados. Además, en materia de ensayos clínicos con nuevos medicamentos, supuso el inicio del desarrollo de una estricta normativa sobre productos en fase de desarrollo para garantizar la seguridad y la creación de comités de ética y de investigación para controlar el desarrollo de la investigación clínica en humanos.

Actualmente, la *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), organismo internacional que reúne a las autoridades sanitarias y las principales industrias farmacéuticas, establece la armonización de los requisitos para la investigación, el registro y la comercialización de nuevos medicamentos²⁵. La última guía

ICH aceptada por la FDA, la EMA y el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar Social (*Ministry of Health, Labour and Welfare*) de Japón, sobre estudios de seguridad no clínicos previos a la administración en humanos²⁶, describe las recomendaciones para la realización de los estudios de toxicidad, carcinogenicidad, genotoxicidad y estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo, indispensables para iniciar y proseguir con la fase clínica del desarrollo de un medicamento.

Por otra parte, la experiencia clínica de la talidomida y otros medicamentos en mujeres embarazadas propició en algunos países la elaboración de recomendaciones de uso de los medicamentos durante el periodo de gestación y su clasificación en categorías. En 1975, la FDA elaboró la clasificación de medicamentos para su uso en el embarazo en 5 categorías de riesgo (establecido en orden creciente por las letras A, B, C, D o X), de acuerdo con la capacidad de teratogenicidad en función del tipo de estudios realizados y de la información disponible²⁷. Esta estratificación del riesgo fetal se ha mantenido hasta el 2010, con la elaboración de una nueva clasificación integral de los medicamentos durante la gestación y lactancia (*Pregnancy and Lactation Labeling*)²⁶, que aún no ha entrado en vigor. Existen 2 sistemas más de clasificación internacional del riesgo fetal, el *Swedish Catalogue of Approved Drugs*²⁸ (categorías A, B₁, B₂, B₃, C, D) y el australiano, *Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy*²⁹ (A, B₁, B₂, B₃, C, D, X), que combina los 2 sistemas previos y cuyas categorías no corresponden exactamente con las de la FDA. En España, se dispone de la *Guía de prescripción terapéutica*³⁰, adaptación del *British National Formulary*, que incluye un apéndice

Tabla 1 Enunciados referentes a seguridad (datos clínicos, preclínicos y uso de medicamentos durante el embarazo) recomendados por la EMA para las fichas técnicas autorizadas

Datos clínicos

Sobre la base de la experiencia humana causa malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo.
Estudios con animales han demostrado/son insuficientes toxicidad reproductiva
Sobre la base de la experiencia humana causa malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo
Hay escasa o nula información sobre el uso en mujeres embarazadas
Una cantidad moderada de datos (entre 300-1.000 embarazadas) no indican malformaciones o toxicidad fetal/neonatal
Una gran cantidad de datos (> 1.000 mujeres expuestas) no indican malformaciones o toxicidad fetal/neonatal
La exposición sistemática no ha evidenciado efectos o son insignificantes
Causa efectos dañinos durante el embarazo y/o en el feto/recién nacido

Datos preclínicos

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción
Estudios con animales han demostrado/son insuficientes toxicidad reproductiva
Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción
Estudios en animales han demostrado/son insuficientes sobre toxicidad para la reproducción

Recomendaciones de uso durante el embarazo

Está contraindicado durante gestación/un periodo de la gestación
No debe ser usado durante la gestación/un periodo de la gestación, salvo que la condición clínica de la mujer lo requiera
No está recomendado durante gestación/un periodo de la gestación ni en mujeres en edad fértil que no utilizan anticonceptivos
Como medida de precaución es preferible evitar su uso de durante el embarazo/un periodo del embarazo
Su uso puede ser considerado, si es necesario, durante el embarazo/un periodo del embarazo
Se puede utilizar, si es necesario, durante el embarazo/un periodo del embarazo

Recomendaciones de uso

Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos eficaces durante la toma y hasta semanas después de su suspensión

específico sobre el embarazo y los fármacos que deben evitarse o usarse con precaución durante este período.

Actualmente, los resultados de la investigación preclínica y clínica, de acuerdo con las pautas para la evaluación de medicamentos de la EMA, se resumen en la ficha técnica autorizada del medicamento³¹. En ella se recopila toda la información disponible referente a los datos preclínicos sobre seguridad (apartado 5.3. Embarazo-desarrollo embrional/fetal) y datos clínicos (apartado 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia), y también las recomendaciones de uso durante la gestación³² (tabla 1).

Esta información es equivalente a la contenida en el apartado de uso en población especial y embarazo de la ficha técnica americana (prescribing information)³³.

Además, existen diversos recursos en la red sobre fármacos y embarazo destinados a minimizar el riesgo por defectos congénitos, como la Organización Norteamericana de Especialistas de Información Teratológica³⁴, el programa Motherisk del Canadá³⁵ y la página <http://www.perinatology.com>³⁶, que contiene numerosos enlaces de interés. En España, los profesionales sanitarios y las mujeres embarazadas pueden realizar consultas sobre teratógenos al Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español y al Servicio de Información Telefónica para la Embarazada³⁷, respectivamente.

¿Podría volver a producirse una tragedia similar a la de la talidomida?

La devastadora experiencia con la talidomida fue el punto de partida en la percepción de los riesgos de los medicamentos y, en consecuencia, de la implantación de un marco de protección científico, ético y legal. Ahora, 50 años después de esta tragedia, tras el desarrollo de estrictas regulaciones en la investigación preclínica y clínica, recomendaciones sobre el uso de fármacos en embarazadas y los sistemas de vigilancia de defectos congénitos e identificación de teratógenos, resulta difícil imaginar una nueva epidemia como la que produjo la talidomida. De todas maneras, factores como el aumento de la edad de concepción, la mayor prevalencia de enfermedad crónica en el embarazo o la posibilidad de diagnóstico y tratamiento de la afección fetal, podrían favorecer la prescripción de determinados fármacos, algunos de ellos con mecanismos de acción poco conocidos y, consecuentemente, podría aumentar el riesgo potencial de teratogenia. Sin embargo, la historia (p. ej., el caso del dietilstilbestrol y el aumento del riesgo de adenocarcinoma de células claras en fetos mujeres) ha demostrado que todavía queda un largo camino para aprender qué tratamientos son los más seguros y eficaces durante el embarazo. Por ello, no hay que olvidar que la precaución en el uso de medicamentos y la estricta valoración riesgo/beneficio durante el embarazo son las premisas más importantes para prevenir, evitar o reducir los potenciales riesgos en el feto/recién nacido/niño/adulto.

Bibliografía

1. Grünenthal's thalidomide apology in full [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en <http://www.telegraph.co.uk/health/healthnews/9513858/Grunenthal-thalidomide-apology-in-full.html>
2. Gulland A. Thalidomide manufacturer offers apology but no compensation. *BMJ*. 2012;345:e5930.
3. Comunicado de AVITE sobre la reciente petición de perdón pública a las víctimas de Grünenthal 50 años después de la puesta en circulación de la talidomida [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.avite.org/ultimahora.php>
4. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet*. 2004;363:1802-11.
5. Diggle G. Thalidomide: 40 years on. *Int J Clin Pract*. 2001;55:627-31.
6. Asociación de Víctimas de la Talidomida en España y otras inhabilidades [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.avite.org/>
7. Vargesson N. Thalidomide-induced limb defects: resolving a 50-year-old puzzle. *Bioessays*. 2009;31:1327-36.
8. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*. 1961;278:1358.
9. Lenz W. Missbildungen nach medikamenteneinnahme während der gravidität. *Dtsch Med Wochenschr*. 1961;86:2555.
10. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*. 1962;279:45.
11. Martínez-Frías ML. The thalidomide experience: review of its effects 50 years later. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:25-32.
12. Emanuel M, Rawlins M, Duff G, Breckenridge A. Thalidomide and its sequelae. *Lancet*. 2012;380:781-3.
13. Pintado S. La catástrofe de la talidomida en el cincuentenario de su comercialización [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1726/34/00340037_LR.pdf
14. Riquelme J. Hijos de la talidomida [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.elcorreo.com/vizcaya/v/20100426/pvasco-espana/hijos-talidomida-20100426.html>
15. Real Decreto 1006/2010, de 5 de agosto, por el que se regula el procedimiento de concesión de ayudas a las personas afectadas por la talidomida en España durante el periodo 1960-1965 [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/08/06/pdfs/BOE-A-2010-12626.pdf>
16. La farmacéutica Gruenthal pide perdón por miles de muertes y malformaciones provocadas por la talidomida [Consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.europapress.es/salud/noticia-afectados-talidomida-lamentan-ayudas-quedan-cortas-ya-solo-beneficiaran-24-personas-20100730150636.html>
17. Chávez JA, Quiñones J, Bernárdez O. Talidomida, contextos históricos y éticos [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hmc/v9n3/hmc07309.pdf>
18. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet*. 2004;29:1802-11.
19. Thalidomide (marketed as Thalomid). Information. Food and Drug Administration. [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm107296.htm>
20. Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD, Elsayed ME. S.T.E.P.S.: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. *Clin Ther*. 1999;21:319-30.
21. Orden de 13 de mayo de 1985 sobre medicamentos sometidos a especial control médico en su prescripción y utilización [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1985-9174
22. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
23. Thalidomide Celgene (previously Thalidomide Pharmion). European Medicine Agencia. [Consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_

- library/EPAR_Product.Information/human/000823/WC500037050.pdf
24. Boder P, Stankiewicz W. Immunomodulatory properties of thalidomide analogs: pomalidomide and lenalidomide, experimental and therapeutic applications. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2011;5:192–6.
 25. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.ich.org/>
 26. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2) [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2_Guideline.pdf
 27. FDA pregnancy categories [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://depts.washington.edu/druginfo/Formulary/Pregnancy.pdf>
 28. Pregnancy and Lactation Labeling [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>
 29. Medicamentos & embarazo: sistemas de clasificación de fármacos y algunos recursos útiles [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.hemosleido.es/2012/08/13/medicamentos-embarazo-sistemas-de-clasificacion-de-farmacos-y-algunos-recursos-utiles/>
 30. Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy-categorisation.htm>
 31. Guía de prescripción terapéutica [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.imedicinas.com/GPTage/Open.php?Y2FBNA%3D%3D>
 32. Talidomida. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
 33. Orueta Sánchez R, López Gil MJ. Manejo de fármacos durante el embarazo. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud.* 2011;35:107–13.
 34. The Internet Drug Index [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.rxlist.com/script/main/hp.asp>
 35. Organization of Teratology Information Specialists. [Consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.otispregnancy.org/>
 36. The Hospital for Sick Children-Motherisk. [Consultado 12 Sep 2012]. www.motherisk.org/
 37. Information directory for perinatologists [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>