Revista Colombiana de Anestesiología
Colombian Journal of Anesthesiology
www.revcolanest.com.co

Revisión

Manejo del dolor no obstétrico durante el embarazo. Artículo de revisión

Roberto Rivera Díaz[a,*] y *Adriana Lopera Rivera*[b]

[a] *Profesor de Anestesia y subespecialidad de Dolor, Universidad CES, Instituto Colombiano del Dolor, Medellín, Colombia*
[b] *Residente de Anestesia, Universidad CES, Medellín, Colombia*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 29 de mayo de 2011
Aceptado el 4 de abril de 2012
On-line el 23 de junio de 2012

Palabras clave:
Dolor
Embarazo
Trabajo de parto
Dolor agudo
Analgésicos

RESUMEN

Introducción: La mujer embarazada experimenta dolor por causas diferentes al trabajo de parto o al parto. Durante el embarazo pueden presentarse síndromes dolorosos agudos o se agudizan dolores crónicos que deben ser tratados, asegurándose siempre de mantener la seguridad para la madre y el feto.
Objetivo: Realizar una revisión de la literatura científica acerca del manejo del dolor de causas no obstétricas durante el embarazo, y las posibilidades e implicaciones de las diferentes terapias disponibles tanto farmacológicas como intervencionistas.
Materiales y métodos: Revisión no sistemática. Se consultaron las siguientes bases de datos: Medline, Pubmed, FDA y Drugs, en búsqueda de artículos en inglés relevantes.
Resultados: Se seleccionaron los artículos correspondientes a los diferentes tipos de terapia disponibles en el manejo del dolor durante el embarazo.
Conclusión: El manejo integral de las patologías que pudieran generar dolor durante el embarazo requiere del uso de medicamentos que no siempre son 100% seguros. Su tratamiento debe ser interdisciplinario y humanizado, teniendo en cuenta las implicaciones para la madre y el feto, y mientras sea posible, optimizando alternativas terapéuticas no farmacológicas.

© 2011 Publicado por Elsevier España, S.L. en nombre de Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación.

Management of non-obstetric pain during pregnancy. Review article

Keywords:
Pain
Pregnancy
Labor
Acute pain
Analgesics

ABSTRACT

Introduction: In pregnancy, women experience pain for reasons other than labor or delivery. Painful syndromes may occur during pregnancy, or chronic pain may become more acute, and patients should be offered treatment, always bearing in mind maternal and fetal safety.
Objective: To conduct a review of the scientific literature on the management of non-obstetric pain during pregnancy and the potential implications of the different pharmacological and interventional therapies available.

* *Autor para correspondencia.* Carrera 78B # 51 A 25. Medellín, Colombia.
Correo electrónico: robertorivera@incodol.com (R. Rivera Díaz).

0120-3347/$ – see front matter © 2011 Publicado por Elsevier España, S.L. en nombre de Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación.
http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2012.05.006

Materials and methods: Non-systematic review in the following databases: Medline, Pubmed, FDA and Drugs with a search of relevant articles in English.
Results: The articles related to the various types of therapies for pain management during pregnancy were selected.
Conclusion: The comprehensive approach to the management of conditions that may produce pain during pregnancy requires the use of medications that are not always 100% safe. Treatment must be inter-disciplinary and humanized, and consider the implications for the mother and fetus, optimizing, whenever possible, non-pharmacological therapeutic options.

© 2011 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación.

Introducción

El embarazo implica cambios fisiológicos y corporales que favorecen el inicio de enfermedades dolorosas o que intensifican cuadros de dolor preexistentes. El dolor de origen no obstétrico durante el embarazo es común; sin embargo, al realizar una búsqueda acerca del manejo del dolor en la materna, encontramos abundante literatura disponible enfocada a la analgesia del trabajo de parto y, por el contrario, se ha dejado de lado el manejo del dolor durante el resto del embarazo.

La mayoría de las veces el dolor agudo en la mujer embarazada se maneja descartando, en primer lugar, que este sea producido por causas obstétricas. El uso de analgésicos comunes, unos días de reposo y la educación de la paciente con respecto a su dolor, y cómo este afecte al feto, son suficientes para el tratamiento.

El problema surge entonces cuando el dolor no mejora, se cronifica o, peor aún, cuando la paciente con historia de dolor crónico queda embarazada, pues el arsenal terapéutico se ve francamente reducido, sea por la disponibilidad de fármacos seguros en el embarazo o por desconocimiento del tema.

La implicación más importante es el posible riesgo de toxicidad o teratogenicidad de los fármacos o de las intervenciones disponibles para el alivio del dolor.

Se presentan a continuación algunas consideraciones para tener en cuenta en la mujer embarazada que consulta por dolor.

Migraña

La migraña de aparición en el embarazo es rara, solo se presenta en el 3% de las pacientes y típicamente lo hace durante el primer trimestre[1].

Sin embargo, es frecuente encontrar a mujeres con antecedente de migraña que queden embarazadas. En general, la migraña mejora durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre. Los estudios reportan esta mejoría en el 43 al 86% de las embarazadas, cifra que depende del tipo de migraña; por ejemplo, la asociada a la menstruación tiende a mejorar en mayor proporción[2].

El manejo inicial debe enfocarse a terapias no farmacológicas, como ejercicios de relajación, acupuntura, *biofeedback* y terapia cognitiva conductual. Si no es exitosa dicha terapia, el fármaco de primera línea es el paracetamol.

Los triptanos deben ser evitados en el tercer trimestre, pues se ha encontrado un leve aumento en el riesgo de atonía uterina y hemorragia en el periparto, aunque la literatura no ha demostrado ni descartado una relación de teratogenicidad.

Las dosis bajas de derivados del ergot tienen un riesgo teratogénico alto, y dosis altas pueden generan contracciones uterinas y aborto.

La cafeína puede ocasionar retardo del crecimiento intrauterino, muerte fetal y parto prematuro.

No se ha demostrado que los betabloqueadores sean teratogénicos. Se ha reportado bajo peso fetal explicado por una modesta disminución del flujo placentario al bajar el gasto cardiaco materno. Cuando son usados en el periparto, hay que tener precaución con el recién nacido, ya que existe riesgo de producir bradicardia, hipotensión, hipoglucemia, hipotermia, dificultad respiratoria y apnea. De este grupo de fármacos, el propranolol, el metoprolol, el nadolol y el timolol son considerados categoría C, y el atenolol, categoría D[3].

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son considerados tóxicos para el feto y no deben ser usados en el embarazo. Pueden ocasionar contracturas en las extremidades del feto, malformaciones craneofaciales, hipoplasia pulmonar, defectos renales, oligohidramnios, retardo del crecimiento intrauterino, ductos arterioso persistente, anuria, hipotensión neonatal y muerte[4].

Dolor musculoesquelético

El dolor de espalda se puede presentar en dos tercios y el dolor pélvico en la quinta parte de todos los embarazos[5]. Los cambios fisiológicos que ocurren durante este periodo, relacionados con la retención de líquidos, la laxitud articular y el desplazamiento del centro de gravedad, explican la alta prevalencia de estas patologías durante el embarazo[6]. Unos y otros empeoran las alteraciones del sueño, del trabajo y, en general, de la vida diaria de la mujer[5,7].

Entre las causas más frecuentes de dolor musculoesquelético se encuentran el dolor lumbar alto (10%), el dolor lumbar bajo (41%) y la sacroileítis (48%)[7]. En menor proporción, pero con mayor grado de discapacidad, se encuentra el dolor en la sínfisis púbica[8,9].

En el dolor pélvico posterior relacionado con el embarazo (en inglés: *pregnancy related pelvic posterior pain*) ha sido propuesta como causa la laxitud de las articulaciones sacroiliacas. Algunos proponen la laxitud asimétrica de la articulación. La

relaxina, previamente implicada como causa de este dolor, ha sido descartada en las últimas investigaciones[6,10,11].

La enfermedad discal, afortunadamente, no es más frecuente durante el embarazo. Sin embargo, la compresión de raíces nerviosas y la presencia de cauda equina (1:10.000) pueden obligar a la realización de procedimientos neuroquirúrgicos o de intervencionismo en dolor, como discectomías percutáneas o inyecciones epidurales[12], con las consecuencias que ello pudiera suponer tanto para la madre como para el feto.

Cochrane publicó en 2008 la revisión de los estudios aleatorizados, controlados, disponibles para evaluar la respuesta a intervenciones para la prevención y el tratamiento del dolor pélvico y el dolor de espalda durante el embarazo. Entre ellos se encontraron: ejercicios en agua, cinturones pélvicos, el cojín de Ozzlo, terapia física, acupuntura, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) y acetaminofén. Como resultado se concluyó que ningún tratamiento es 100% efectivo y que la combinación del acompañamiento prenatal estándar con ejercicio disminuyó levemente el dolor reportado por las pacientes[5,13-15]. Además, se determinó que el dolor empeoró a medida que la gestación avanzaba.

Dolor neuropático

Dentro de las patologías que más comúnmente producen dolor neuropático en el embarazo se encuentran el síndrome del túnel del carpo, la meralgia parestésica, la compresión de nervios intercostales bajos y el dolor en la cicatriz de una cesárea previa.

En general el síndrome del túnel del carpo durante el embarazo se ha atribuido a los cambios fisiológicos, dentro de los cuales la retención de líquidos favorece el atrapamiento del nervio, especialmente en el segundo trimestre. Para su tratamiento se cuenta con el uso de férulas que deben ser colocadas en las noches, fisioterapia, la infiltración local de anestésicos y esteroides de depósito y, en casos extremos, la descompresión quirúrgica[15-17]. Afortunadamente, la mayoría de las veces los síntomas desaparecen después del parto.

La meralgia parestésica es favorecida por el embarazo, la obesidad, la diabetes y ciertas posiciones. Se han descrito las infiltraciones locales con esteroides y anestésicos locales, la terapia física, la descompresión quirúrgica y el manejo expectante[11,12].

La distención de los tejidos abdominales también pudiera causar dolor al traccionar los nervios subcostales y cicatrices de cesáreas previas[14,15].

Los resultados del Collaborative Perinatal Project sugieren que el riesgo fetal es mínimo con el uso de anestésicos locales y de esteroides de depósito, en inyección única y a dosis bajas, durante el segundo o tercer trimestre[18].

Mujer con dolor crónico previo al embarazo

Por lo menos el 50% de las mujeres en Estados Unidos quedan embarazadas sin estarlo planeando, y en Colombia las cifras no son muy distintas. Esto pone en riesgo al feto, ya que la exposición a teratógenos en las primeras semanas se da sin que pueda hacerse algo al respecto, y para el momento en que se reconoce el embarazo ya es demasiado tarde. Para las mujeres que sufren de dolor crónico esto representa un riesgo aún mayor.

Algunos de los medicamentos que se utilizan actualmente en el dolor crónico en el embarazo son usados según lo que se conoce de estudios realizados en pacientes con trastorno depresivo o epilepsia. En estos trastornos, no usar o suspender la medicación supone un riesgo mayor que el de utilizarla. A diferencia de estas patologías, el dolor neuropático no representa un riesgo mayor y directo para la vida de la paciente, y su tratamiento debe plantearse de la manera más segura para la madre y el feto. Además, la madre debe participar activamente en la toma de decisiones con respecto a su manejo, informada plenamente de la incertidumbre que existe con respecto a muchos de los tratamientos disponibles actualmente.

Teratogenicidad y toxicidad

Ante la sospecha de un embarazo, lo primero que hay que hacer es minimizar el uso de fármacos y optimizar las terapias no farmacológicas, siempre y cuando esto sea posible. Cuando la materna requiere un medicamento, el médico debe conocer su potencial de hacer daño a la madre, al feto y al curso del embarazo.

La unión a proteínas, la liposolubilidad, el peso molecular y la velocidad de metabolismo de los medicamentos son factores determinantes en el grado de circulación placentaria y fetal. Se debe tener en mente que, a excepción de moléculas grandes como por ejemplo la insulina y la heparina, casi todos los medicamentos cruzan en cierto grado la circulación placentaria.

El momento de mayor riesgo de teratogenicidad es durante la organogénesis, entre la semana 4 y la 10. Antes de este tiempo se observa el «efecto del todo o nada», es decir, hay muerte del embrión (en muchos casos inadvertido por la mujer) o el embarazo progresa sin ningún efecto para el feto. Posterior a la semana 10, los fármacos pueden afectar órganos fetales, disminuir la cantidad de líquido amniótico, generar retardo del crecimiento intrauterino, retrasar el parto o desencadenar síndromes o producir hipertensión pulmonar fetal.

La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos recomienda una clasificación basada en los estudios disponibles para determinar el riesgo versus beneficio de los medicamentos durante el embarazo. Cada medicamento es clasificado en una de 5 categorías según los resultados de estudios en animales o humanos.

Categoría A. Estudios adecuados en mujeres embarazadas no han mostrado riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo y no hay evidencia de riesgo en trimestres ulteriores.

Categoría B. Estudios en animales no han mostrado efectos adversos sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas.

Categoría C. Estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas. La droga puede ser útil en mujeres embarazadas a pesar de sus riesgos potenciales.

Categoría D. Hay evidencia de riesgo para el feto humano, pero los beneficios potenciales del uso en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de los riesgos potenciales.

Categoría X. Estudios en animales o humanos muestran anormalidades fetales, o las comunicaciones de reacciones adversas indican evidencia de riesgo fetal. Los riesgos involucrados sobrepasan claramente los beneficios potenciales[19].

La clasificación de cada medicamento es individual, e incluso pueden existir medicamentos del mismo grupo y tener categoría diferente (tabla 1). Sin embargo, por la dificultad y las implicaciones éticas para realizar estudios durante la gestación, la FDA creó un sistema de registro sobre la exposición a medicamentos durante el embarazo y ha propuesto una nueva clasificación adicional que tiene en cuenta cuatro componentes: riesgo fetal, consideraciones clínicas (riesgo de exposición inadvertida), decisión de prescribir (indicación y tiempo durante el embarazo) y sección de datos (discusión detallada de la literatura disponible). Para ello se está recolectando información de las mujeres, compañías o doctores en cuanto a los efectos percibidos por la embarazada mientras estaba tomando algún medicamento. Los registros actuales incluyen enfermedades autoinmunes, asma, cáncer, epilepsia, VIH/sida y trasplantes[19].

En Australia se cuenta con un sistema de clasificación diferente (tabla 2)[20], en el que se tienen en consideración los efectos dañinos conocidos en el bebé en desarrollo, incluyendo defectos del nacimiento, efectos que pueden o no ser reversibles y problemas en la vida futura. No se tienen en cuenta sobredosis o exposición ocupacional a medicamentos, y su categorización en A, B1, B2, B3, C, D y X no se hace de manera jerárgica (tabla 3).

Debe recordarse que esto se hace de manera informativa y que los datos mostrados pueden variar, y en virtud de los resultados de las investigaciones actuales y futuras los medicamentos pueden cambiar de categoría según los reportes, por lo cual se recomienda revisar de manera periódica la página de la FDA o de Australia para estar actualizado en eventos adversos y disminuir riesgos[20,21].

A continuación se dan algunas recomendaciones en el uso de medicamentos.

Antinflamatorios no esteroideos

Se debe evitar el uso de AINE en el primer trimestre por el riesgo de aborto, y en el segundo y tercer trimestres por el riesgo de presentar oligohidramnios o causar un cierre prematuro del ductus y afectar la circulación fetal[18,22].

La dipirona, retirada del mercado en Estados Unidos, persiste vigente en algunos países de Europa y Latinoamérica. En Brasil ha sido analizada en diferentes estudios, en algunos de los cuales se logró encontrar que su uso durante el embarazo no se asoció a malformaciones fetales mayores, retardo del crecimiento intrauterino, muerte intrauterina ni parto pretérmino[23-25]. En contraste, en otros estudios se ha asociado a la presentación de tumor de Wilms en los niños expuestos in útero, y varios reportes de caso sugieren su relación con oligohidramnios y cierre del ductus arterioso cuando se utiliza en el tercer trimestre[23-26].

Tabla 1 – Categorización de medicamentos según el riesgo fetal

Medicamento	Categoría	Referencia
Amitriptilina	C	68
Lidocaína parches al 5%	B	69
Lidocaína en infiltraciones	B	69
Bupivacaína	C	70
Ciclobenzaprina	B	71
Buprenorfina	C	72
Bupropión	C	73
Cafeína	C	74
Capsaicina tópica	B	75
Carbamazepina	D	76
Clonazepam	D	77
Codeína	C	78
Hidrocodona	C	79
Dexametasona	B	80
Diazepam	D	81
Diclofenac	C	82
Derivados del ergot	X	83
Duloxetina	C	84
Fentanilo	C	85
Fluoxetina	C	86
Fenitoína	D	87
Gabapentina	C	88
Pregabalina	C	89
Olanzapina	C	90
Hidromorfona	C	91
Sumatriptán	C	92
Ibuprofeno	C	93
Imipramina	D	94
Meperidina	C	95
Naloxona	C	96
Ketoprofeno	C	97
Lamotrigina	C	98
Celecoxib	C	99
Metadona	C	100
Butorfanol	C	101
Morfina	C	102
Mefenámico, ácido	C	103
Meloxicam	C-D[a]	104
Fenobarbital	D	28
Naproxeno	C	105
Ácido acetilsalicílico	D	106
Oxcarbazepina	C	107
Oxicodona	B	108
Paracetamol	B	109
Piroxicam	C	110
Topiramato	D	111
Flurazepam	X	112
Remifentanilo	C	113
Sertralina	C	114
Divalproato de sodio	D	115
Quazepam	X	116
Tramadol	C	117
Triamcinolona	C	118
Hidrocortisona	C	119
Toxina botulínica A	C	120
Ácido valproico	D	121
Venlafaxina	C	122
Desvenlafaxina	C	123
Propranolol	C	124
Metoprolol	C	125

Tabla 1 – (*Continuación*)

Medicamento	Categoría	Referencia
Atenolol	D	126

Fuente: De los propios autores a partir de las referencias mencionadas.

[a] Meloxicam antes de la semana 30 es categoría C, y después de la semana 30 es categoría D.

Dosis bajas (60 a 80 mg/día) de ácido acetil salicílico no generan riesgo importante para la madre o el feto, pero dosis mayores se han asociado a un riego mayor de hemorragia intracraneana en neonatos nacidos antes de la semana 35[27].

Antiepilépticos

El uso de antiepilépticos durante el embarazo debe reducirse a la mínima dosis efectiva. Se conocen sus efectos en relación con malformaciones fetales mayores (cardiacas, urogenitales, sistema nervioso central, labio y paladar hendido) y menores, retardo en el crecimiento intrauterino, microcefalia y déficit cognitivos. Las alteraciones pueden verse años después del nacimiento y tienen relación con alteraciones del neurodesarrollo. La afectación puede producirse hasta los 70 días posconcepcionales[28,29].

Lo que está claro con respecto a estas drogas es que se debe usar la mínima dosis efectiva, y que la monoterapia es mejor que la politerapia.

El ácido valproico está contraindicado como terapia única y como parte de la politerapia, y la dosis en la que se usa está directamente relacionada con el riesgo de producir alteraciones en el feto. Más de 1,1 g/día tiene más de 30% de riesgo de malformaciones; menos de 1,1 g/día tiene menos de 3,2% de riesgo[30,31].

La carbamazepina debe ser usada como monoterapia y no se ha asociado a trastornos cognitivos. En recientes estudios con respecto a este medicamento se concluyó que la carbamazepina tenía el menor riesgo de todos como monoterapia para producir malformaciones congénitas mayores[32].

Los anticonvulsivantes como el topiramato también se han relacionado con la posibilidad de producir malformaciones mayores, como labio y paladar hendido. Con el gabapentin se han asociado malformaciones menores, y este último está contraindicado en la lactancia, pues pasa en un 100% a la leche materna. Ambos han mostrado mayor toxicidad cuando hacen parte de politerapia. Las últimas publicaciones sugieren que aun más importante que la politerapia es analizar qué combinación de drogas se está usando[13,33].

La pregabalina, de utilización frecuente en dolor crónico neuropático, no cuenta con estudios en humanos que permitan determinar su seguridad durante el embarazo. En ratas, se ha asociado con fetos de bajo peso y con problemas óseos[32].

Tabla 2 – Categorías australianas de riesgo de los medicamentos durante el embarazo[a]

Categorías	Definición
A	Medicamentos que han sido tomados por un gran número de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil sin que se observara un aumento demostrado en la frecuencia de malformaciones u otros efectos dañinos directos o indirectos sobre el feto.
B1	Medicamentos que han sido utilizados solamente por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se observara un aumento en la frecuencia de malformaciones u otros efectos dañinos directos o indirectos sobre el feto humano. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de aumento en la incidencia de daño fetal.
B2	Medicamentos que han sido utilizados solamente por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se observara un aumento en la frecuencia de malformaciones u otros efectos dañinos directos o indirectos sobre el feto humano. Los estudios en animales son inadecuados o pueden faltar, pero los datos disponibles no muestran ninguna evidencia de incidencia incrementada de daño fetal.
B3	Medicamentos que han sido utilizados solamente por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin que se observara un aumento en la frecuencia de malformaciones u otros efectos dañinos directos o indirectos sobre el feto humano. Estudios en animales han mostrado evidencia de incidencia incrementada de daño fetal, pero la significancia de estos se considera incierta en humanos.
C	Medicamentos que, debido a sus efectos farmacológicos, han causado o pueden ser sospechosos de causar efectos dañinos sobre el feto humano o el neonato sin causar malformaciones. Estos efectos pueden ser reversibles.
D	Medicamentos que han causado, son sospechosos de haber causado o puede esperarse que produzcan una mayor incidencia de malformaciones fetales humanas o daño irreversible. Estos medicamentos también pueden tener efectos farmacológicos adversos.
X	Fármacos que tienen un alto riesgo de causar daños permanentes en el feto y que no deben utilizarse durante el embarazo o cuando hay una posibilidad de estar en embarazo.

Reproducida con permiso de la Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy, 2011, Therapeutic Goods Administration, used by permission of the Australian Government. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy-categorisation.htm>.

[a] Todos los opioides por tiempo prolongado o en dosis altas cerca del término del embarazo son considerados categoría D por la FDA.

Tabla 3 – Categorización australiana de medicamentos según el riesgo teratogénico

Medicamento	Categoría
Alfentanilo	C
Amitriptilina	C
Apomorfina	C
Aspirina	C
Bupivacaína	A
Bupivacaína + Epinefrina	A
Buprenorfina	C
Bupropión	B2
Cafeína	A
Capsaicina tópica	No hay datos
Carbamazepina	D
Clonazepam	C
Codeína	A
Dexametasona	A
Diazepam	C
Diclofenac	C
Dihidroergotamina	C
Duloxetina	B3
Etoricoxib	C
Fentanilo	C
Fluoxetina	C
Fenitoína	D
Gabapentina	B1
Hidrocortisona	A
Hidromorfona	C
Hiosina butilbromuro	B2
Ibuprofeno	C
Imipramina	C
IECA	C
Ketamina	A
Ketoprofeno	C
Labetalol	C
Lorazepam	C
Levetiracetam	B3
Levobupivacaína	B3
Lidocaína	A
Mefenámico, ácido	C
Meloxicam	C
Morfina	C
Naloxona	B1
Naproxeno	C
Oxido nitroso	A
Oxcarbazepina	D
Oxicodona	C
Paracetamol	A
Paracetamol + Codeína	A
Parecoxib	C
Piroxicam	C
Pregabalina	B3
Propofol	C
Remifentanilo	C
Sertralina	C
Sumatriptán	C
Sulindac	C
Tramadol	C
Triamcinolona	A
Toxina botulínica	B3
Valproato	D
Venlafaxina	B2

Fuente: Los propios autores.

Antidepresivos

Los antidepresivos son medicamentos utilizados frecuentemente en el tratamiento del dolor crónico, sea como coadyuvantes en el manejo analgésico, o como tratamiento primario de la depresión que puede acompañar estos cuadros. En la mujer embarazada, la depresión se presenta hasta en el 12% de la población[34].

Con respecto a los antidepresivos tricíclicos (ADT), se conocen sus efectos secundarios adversos y la posibilidad de sobredosis letales. En el embarazo no se reporta asociación directa con malformaciones fetales, aunque se han reportado síndromes de abstinencia fetal por supresión de ADT[35].

La ciclobenzaprina es una amina tricíclica utilizada como relajante muscular. Su uso está autorizado por la FDA para tratamientos sintomáticos de dolor tipo espasmo muscular, por un tiempo corto (máximo de 2 semanas). Los estudios en ratas y conejos con dosis 20 veces superiores a las utilizadas en humanos no produjeron efectos en el feto, pero la no existencia de estudios controlados en humanos restringe el uso rutinario de este medicamento. Debería utilizarse solo si el beneficio supera el riesgo[36].

Con la exposición a paroxetina se ha reportado mayor riesgo de cardiopatías[37,38]. La duloxetina no tiene estudios en humanos pero se ha reportado síndrome de abstinencia neonatal y síndrome serotoninérgico en bebés expuestos. Aun no puede concluirse con respecto a su seguridad en la mujer embarazada[39].

En las publicaciones más recientes, la fluoxetina no ha sido asociada con malformaciones fetales, y si la madre la tolera bien, su uso podría tener menos riesgo que su suspensión.

De los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la sertralina ha sido propuesta por algunos autores como el más seguro, debido a los bajos niveles que se encuentran de este en sangre y en leche materna. Aunque el riesgo absoluto de malformaciones congénitas existe, es bajo comparativamente con los demás ISRS[40].

Opioides

Las pacientes en tratamiento crónico con opioides deberían reducir la dosis a la mínima efectiva y en lo posible suspender su uso. La suspensión de los opioides nunca debe realizarse de forma abrupta, ya que el síndrome de abstinencia generado puede producir irritabilidad uterina y aborto o parto prematuro[41,42].

Para las pacientes con dependencia a opioides se deberá realizar el desmonte mediante el uso de metadona o buprenorfina. Recientes series de casos y un ensayo clínico aleatorizado indican algunas ventajas a favor de la buprenorfina en cuanto a mayor peso al nacer, menor prevalencia y severidad de síndrome de abstinencia neonatal y menor estancia hospitalaria para el recién nacido. Otro de los hallazgos importantes es que el síndrome de abstinencia neonatal es mucho menor cuando se inicia la buprenorfina antes del parto versus iniciarla en el posparto, 26 vs 60% respectivamente[43,44].

Existen reportes de mejores resultados neonatales cuando el desmonte de opioides se realiza por consumo crónico de

opioides para tratamiento del dolor, que cuando se realiza por adicción a opioides, en términos de menos síndrome de abstinencia neonatal y de peso al nacer[45].

En un reporte de caso, acerca del manejo analgésico de una mujer embarazada con síndrome compartimental de miembro superior, se suministró morfina en perfusión por periodos largos. Esta fue asociada a vasoconstricción cerebral fetal y placentaria, lo cual mejoró después de cambiar la perfusión a fentanilo. Se propone el uso de opioides de corta acción y que carezcan de metabolitos activos cuando se requiera utilizar perfusiones de opioides[46,47].

Reportes acerca del uso de fentanilo en parches lo proponen como una alternativa durante el embarazo e incluso durante la lactancia. Sin olvidar que el síndrome de abstinencia neonatal sigue siendo un problema[48].

La mayoría de los opioides, según la FDA, son categoría B o C, pero cuando son usados por tiempos prolongados durante el embarazo se convierten en categoría D. La codeína es considerada por la FDA categoría C después de que un estudio con 563 embarazadas expuestas a esta durante el primer trimestre encontró que 8 recién nacidos tuvieron malformaciones respiratorias. Esta cifra tiene significancia estadística[49]. Sin embargo, reportes posteriores no han encontrado esta asociación, e incluso en las categorías australianas es A[20].

La meperidina no se debe administrar en dosis repetidas, ya que tiene un metabolito, la normeperidina, con una vida media larga (18 h) y que se acumula después de varias dosis y genera excitación del sistema nervioso central manifestada como mioclonías y convulsiones generalizadas[50]. Es clasificada como categoría C.

Benzodiacepinas

En el primer trimestre se asocian a mayor riesgo de malformaciones congénitas. El diazepam se asocia a mayor riesgo de labio leporino, paladar hendido y hernia inguinal congénita[51].

Existen otros reportes donde el diazepam no ha aumentado estos riesgos, pero por ese antecedente la recomendación es no usarlo. El uso de las benzodiacepinas en el periparto puede ocasionar en el feto hipotermia, hiperbilirrubinemia y depresión respiratoria; además, el recién nacido tiene un metabolismo muy lento de estos medicamentos, y se han encontrado metabolitos en el suero del bebé hasta 10 días posteriores a una dosis única a la madre en el periparto.

Por todo esto, no se recomienda el uso de estos fármacos en el primer trimestre ni en el periparto o la lactancia.

Otras terapias transdérmicas

La lidocaína en parches al 5% es considerada por la FDA categoría B; hay estudios en ratas con aplicación transdérmica de 30 mg/kg de lidocaína sin efectos adversos para el feto, pero no hay ensayos controlados en humanos para corroborar esta información, por lo cual esta terapia solo debe ser usada cuando el médico considere que el beneficio supera cualquier riesgo[21].

Intervencionismo analgésico

No encontramos reportes de colocación de dispositivos tipo bombas de perfusión o estimuladores medulares durante el curso del embarazo. Sin embargo, existen varios reportes de pacientes que quedaron en embarazo mientras poseían uno de estos para el control del dolor crónico.

Con respecto a estas pacientes, es importante recordar que el crecimiento del útero y la distensión de la piel y tejidos blandos que ocurre durante el embarazo podrían desplazar los dispositivos y alterar su funcionamiento óptimo. Además, la presencia de estos dispositivos no se ha relacionado con dificultades para el control del dolor durante el trabajo de parto. Existen reportes de colocación de catéter epidural en una mujer en trabajo de parto con estimulador medular cervical, y una mujer con bomba de perfusión de morfina intratecal. En ambas la colocación del catéter se realizó sin complicaciones y se obtuvo control adecuado del dolor[52-54].

El manejo de estas pacientes debe iniciarse desde el control prenatal para conocer la causa que llevó a la colocación del dispositivo, la localización anatómica del mismo, el recorrido exacto de los electrodos (neuroestimulador) o catéter (bomba de terapia intratecal), y tomar decisiones en conjunto con obstetra y anestesiólogo, sobre las posibilidades de manejo analgésico y/o anestésico (neuroaxial o con otra técnica) de estas pacientes, sea para parto normal o para cesárea[52].

Como se menciona anteriormente, no hay efectos adversos con la aplicación de anestésico local y esteroide de depósito en dosis única. En algunos casos puede estar indicado un bloqueo analgésico.

En intervencionismo analgésico en población no obstétrica, gran parte de los procedimientos son guiados por fluoroscopia, la cual no se recomienda durante el embarazo y está prácticamente contraindicada en el primer trimestre. Esto obliga al especialista a buscar otras alternativas para guiar dichos procedimientos, entre las cuales se encuentran la ultrasonografía y la resonancia magnética. En la literatura se encuentran múltiples reportes de caso de bloqueos guiados con estas dos ayudas imagenológicas con buenos resultados en la disminución de la intensidad del dolor[55].

Otro de los procedimientos más usados en el manejo del dolor crónico es la radiofrecuencia, la cual no tiene repercusión sobre el feto, lógicamente si no requiere de guía fluoroscópica. En la literatura disponible sobre este tema hay reportes de casos, especialmente sobre radiofrecuencia guiada por ultrasonografía, en focos cardiacos arritmogénicos, donde el beneficio del procedimiento supera cualquier riesgo. Faltan estudios en el manejo del dolor, donde la materna no tiene tanto riesgo como en una arritmia cardiaca[56].

Existen reportes de casos de perfusiones epidurales durante el embarazo por tiempos superiores a 72 h en cuadros de dolor púbico o lumbosacro sin respuesta al tratamiento médico[57,53].

Terapia física

Se recomienda ejercicios de acondicionamiento y buena postura para prevenir el dolor bajo de espalda[58]. En caso de

presentarse el dolor, hay reportes con buenos resultados con ejercicios de relajación y educación sobre posiciones al dormir[59].

Los ejercicios hidroaeróbicos producen mejoría, ya que al estar en el interior del agua se disminuyen las cargas gravitacionales sobre la musculatura materna[60].

Con respecto a las terapias con masajes, calor y frío, hay resultados contradictorios. Series de casos reportan beneficios, pero una revisión sistemática reporta que no hay evidencia fuerte sobre el beneficio de esta terapia; además, se debe considerar que los masajes realizados por personal no idóneo pueden tener más riesgo[61].

La TENS también es útil en el dolor muscular localizado y no tiene repercusión sobre el feto; se debe realizar manteniendo una densidad de corriente baja y evitando los puntos de acupuntura usados para inducir el parto[62]. Una revisión de Cochrane reporta una inconsistente y limitada evidencia para determinar que es útil como monoterapia en el dolor bajo de espalda[63]. Sin embargo, existe evidencia que recurris a la TENS es mejor que no hacer nada en este tipo de dolor.

Acupuntura

La acupuntura ha sido útil en el manejo del dolor osteomuscular durante el embarazo. Generalmente se requiere por lo menos 6 sesiones por un especialista en acupuntura y se debe evitar los puntos que referencian el útero y cérvix para no desencadenar el trabajo de parto[64]. También parece ser útil en el manejo de cefalea tensional[65].

Toxina botulínica

La aplicación de toxina botulínica ha demostrado buena evidencia en síndrome de dolor miofascial, dolor neuropático y dolor articular[66].

Los datos disponibles en la literatura sobre toxina botulínica en el embarazo son reportes de casos de mujeres a quienes les aplicaron toxina sin saber que se encontraban en embarazo. En estos casos no se presentó ningún efecto nocivo en el feto, y la aplicación se realizó durante el primer trimestre[67].

Conclusiones

Recordar que los dolores de las mujeres embarazadas no son solo obstétricos.

Las mujeres embarazadas en tratamiento para el dolor crónico deben recibir tratamiento para este, inclusive durante el trabajo de parto y el parto.

El manejo integral de las patologías que pudieran generar dolor durante el embarazo requiere del uso de medicamentos que no siempre son 100% seguros. Su tratamiento debe ser interdisciplinario y humanizado, teniendo en cuenta las implicaciones para la madre y el feto.

La mayoría de los medicamentos y las terapias que se usan en el tratamiento del dolor no han sido probados en estudios controlados durante el embarazo, y los datos actuales sugieren que el uso de cualquiera de ellos, incluso de los catalogados como B, debe sopesarse con el riesgo posible para el feto a corto y a largo plazo. Existen páginas en internet dedicadas a registrar los efectos adversos de los medicamentos durante el embarazo, y según estos actualizan las categorías de riesgo, es importante consultarlas de manera periódica para conocer los posibles riesgos al iniciar o continuar una terapia. Adicional a los riesgos teratogénicos, hay que considerar los efectos en el desarrollo fetal durante el resto del embarazo e implicaciones en la lactancia.

Financiación

La financiación de esta revisión es con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Ertresvag JM, Zwart JA, Helde G, Johnsen HJ, Bovim G. Headache and transient focal neurological symptoms during pregnancy, a prospective cohort. Acta Neurol Scand. 2005;111:233–7.
2. Nappi RE, Albani F, Sances G, Terreno E, Brambilla E, Polatti F. Headaches during pregnancy. Curr Pain Headache Rep. 2011;15:289–94.
3. Contag SA, Bushnell C. Contemporary management of migrainous disorders in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol. 2010;22:437–45.
4. Cassina M, Di Gianantonio E, Toldo I, Battistella PA, Clementi M. Migraine therapy during pregnancy and lactation. Expert Opin Drug Saf. 2010;9:937–48.
5. Pennick VE, Young G. Interventions for preventing and treating pelvic and back pain in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2007;2:CD001139.
6. Smith MW, Marcus PS, Wurtz LD. Orthopedic issues in pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2008;63:103–11.
7. Ostgaard HC, Andersson GB, Karlsson K. Prevalence of back pain in pregnancy. Spine (Phila Pa 1976). 1991;16:549–52.
8. Elden H, Ostgaard HC, Fagevik-Olsen M, Ladfors L, Hagberg H. Treatments of pelvic girdle pain in pregnant women: adverse effects of standard treatment, acupuncture and stabilising exercises on the pregnancy, mother, delivery and the fetus/neonate. BMC Complement Altern Med. 2008;8:34.
9. Noren L, Ostgaard S, Johansson G, Ostgaard HC. Lumbar back and posterior pelvic pain during pregnancy: a 3-year follow-up. Eur Spine J. 2002;11:267–71.
10. Vermani E, Mittal R, Weeks A. Pelvic girdle pain and low back pain in pregnancy: a review. Pain Pract. 2010;10:60–71.
11. Torstensson T, Lindgren A, Kristiansson P. Corticosteroid injection treatment to the ischiadic spine reduced pain in women with long-lasting sacral low back pain with onset during pregnancy: a randomized, double blind, controlled trial. Spine (Phila Pa 1976). 2009;34:2254–8.
12. Garmel SH, Guzelian GA, D'Alton JG, D'Alton ME. Lumbar disk disease in pregnancy. Obstet Gynecol. 1997;89 5 Pt 2:821–2.
13. Haanpaa ML, Gourlay GK, Kent JL, Miaskowski C, Raja SN, Schmader KE, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. Mayo Clin Proc. 2010;85 Suppl 3:S15–25.

14. Shah RV. The management of nonobstetric pains in pregnancy. Reg Anesth Pain Med. 2003;28:362–3.
15. Pyke MR, Shutt LE. The management of non-obstetric pains in pregnancy. Reg Anesth Pain Med. 2003;28: 54–7.
16. Ablove RH, Ablove TS. Prevalence of carpal tunnel syndrome in pregnant women. WMJ. 2009;108:194–6.
17. Turgut F, Cetinsahinahin M, Turgut M, Bolukbasi O. The management of carpal tunnel syndrome in pregnancy. J Clin Neurosci. 2001;8:332–4.
18. Hardy JB. The Collaborative Perinatal Project: lessons and legacy. Ann Epidemiol. 2003;13:303–11.
19. U.S. Food and Drug Administration. Summary of Proposed Rule on Pregnancy and Lactation Labeling, 2009 [consultado 10 Dic 2011]. Disponible en: http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093310.htm
20. Australian Department of Healt and Aging. Therapeutic Goods Administration. Prescribing medicines in pregnancy database. 2011 [consultado 1 Dic 2011]. Disponible en: http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm
21. FDA U.S. Food and Drug administration. 2011 [consultado 20 Sept 2011]. Disponible en: www.fda.gov
22. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ. 2003;327:368.
23. Arruza Gomez L, Corredera Sanchez A, Montalvo Montes J, De Marco Guilarte E, Moro Serrano M. Intrauterine closure of the ductus arteriosus probably associated with the taking of metamizole during the third trimester. An Pediatr (Barc). 2008;68:626–7.
24. Bar-Oz B, Clementi M, Di Giantonio E, Greenberg R, Beer M, Merlob P, et al. Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;119:176–9.
25. da Silva Dal Pizzol T, Schuler-Faccini L, Mengue SS, Fischer MI. Dipyrone use during pregnancy and adverse perinatal events. Arch Gynecol Obstet. 2009;279:293–7.
26. Sharpe CR, Franco EL. Use of dipyrone during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. Epidemiology. 1996;7:533–5.
27. Ives TJ, Tepper RS. Drug use in pregnancy and lactation. Prim Care. 1990;17:623–45.
28. Anderson J, Moor CC. Anti-epileptic drugs: a guide for the non-neurologist. Clin Med. 2010;10:54–8.
29. Pennell PB. Antiepileptic drugs during pregnancy: what is known and which AEDs seem to be safest? Epilepsia. 2008;49 Suppl 9:43–55.
30. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. N Engl J Med. 2010;362: 2185–93.
31. Chong DJ, Bazil CW. Update on anticonvulsant drugs. Curr Neurol Neurosci Rep. 2010;10:308–18.
32. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. Expert Rev Neurother. 2010;10:943–59.
33. Rose MA, Kam PC. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. Anaesthesia. 2002;57:451–62.
34. Marcus SM, Heringhausen JE. Depression in childbearing women: when depression complicates pregnancy. Prim Care. 2009;36:151–65.
35. Pariante CM, Seneviratne G, Howard L. Should we stop using tricyclic antidepressants in pregnancy? Psychol Med. 2010:1–3.
36. Flexeril drug information. 2007 [consultado 20 Sept 2010]. Disponible em: www.rxlist.com
37. Gentile S, Galbally M. Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcomes: A systematic review. J Affect Disord. 2011;128:1–9.
38. Scialli AR. Paroxetine exposure during pregnancy and cardiac malformations. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010;88:175–7.
39. Einarson A. Antidepressants and pregnancy: complexities of producing evidence-based information. CMAJ. 2010;182:1017–8.
40. Hackley B. Antidepressant medication use in pregnancy. J Midwifery Womens Health. 2010;55:90–100.
41. American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Anesthesiology. 2010;112:810–33.
42. NOUGG. Canadian guideline for safe and effective use of opioids in chronic non-cancer pain. 2010 [consultado 8 Sept 2010]. Disponible en: http://nationalpaincenter.mcmaster.ca/opioids/
43. Kakko J, Heilig M, Sarman I. Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: comparison of fetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series. Drug Alcohol Depend. 2008;96:69–78.
44. Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, O'Grady KE, Chisholm CA, Choo RE, et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. Drug Alcohol Depend. 2005;79:1–10.
45. Sharpe C, Kuschel C. Outcomes of infants born to mothers receiving methadone for pain management in pregnancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89:F33–6.
46. Collins LR, Hall RW, Dajani NK, Wendel PJ, Lowery CL, Kay HH. Prolonged morphine exposure in utero causes fetal and placental vasoconstriction: a case report. J Matern Fetal Neonatal Med. 2005;17:417–21.
47. Rathmell JP, Viscomi CM, Bernstein IM. Tratamiento del dolor durante el embarazo y la lactancia. En: Prithvi Raj P, editor. Tratamiento practico del dolor. 3.ª ed. España: Harcourt; 2002. p. 205.
48. Cohen RS. Fentanyl transdermal analgesia during pregnancy and lactation. J Hum Lact. 2009;25:359–61.
49. Rathmell JP, Viscomi CM, Ashburn MA. Management of non-obstetric pain during pregnancy and lactation. Anesth Analg. 1997;85:1074–87.
50. Hagmeyer KO, Mauro LS, Mauro VF. Meperidine-related seizures associated with patient-controlled analgesia pumps. Ann Pharmacother. 1993;27:29–32.
51. Rosenberg L, Mitchell AA, Parsells JL, Pashayan H, Louik C, Shapiro S. Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. N Engl J Med. 1983;309:1282–5.
52. Hanson JL, Goodman EJ. Labor epidural placement in a woman with a cervical spinal cord stimulator. Int J Obstet Anesth. 2006;15:246–9.
53. Khan M, Mahmood T. Prolonged epidural analgesia for intractable lumbo-sacral pain in pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2008;28:350–1.
54. Matsumoto E, Yoshimura K, Nakamura E, Hachisuga T, Kashimura M. The use of opioids in a pregnant woman with lumbar disc herniation: a case report. J Opioid Manag. 2009;5:379–82.
55. Desmond FA, Harmon D. Ultrasound-guided symphysis pubis injection in pregnancy. Anesth Analg. 2010;111:1329–30.

56. Bongiorni MG, Di Cori A, Soldati E, Zucchelli G, Segreti L, Solarino G, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reciprocating tachycardia using intracardiac echocardiography in pregnancy. Europace. 2008;10:1018–21.
57. Scicluna JK, Alderson JD, Webster VJ, Whiting P. Epidural analgesia for acute symphysis pubis dysfunction in the second trimester. Int J Obstet Anesth. 2004;13:50–2.
58. Mogren IM. Previous physical activity decreases the risk of low back pain and pelvic pain during pregnancy. Scand J Public Health. 2005;33:300–6.
59. Lile J, Perkins J, Hammer RL, Loubert PV. Diagnostic and management strategies for pregnant women with back pain. JAAPA. 2003;16:31–6, 38-39, 44.
60. Kihlstrand M, Stenman B, Nilsson S, Axelsson O. Water-gymnastics reduced the intensity of back/low back pain in pregnant women. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999;78:180–5.
61. Stuge B, Hilde G, Vollestad N. Physical therapy for pregnancy-related low back and pelvic pain: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003;82: 983–90.
62. Coldron Y, Crothers E, Haslam J. ACPWH guidance on the safe use of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for musculosketal pain during pregnancy. 2007 [consultado 22 Sept 2009]. Disponible en: http://www.oaa-anaes.ac.uk
63. Khadilkar A, Odebiyi DO, Brosseau L, Wells GA. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2008:CD003008.
64. Ternov NK, Grennert L, Aberg A, Algotsson L, Akeson J. Acupuncture for lower back and pelvic pain in late pregnancy: a retrospective report on 167 consecutive cases. Pain Med. 2001;2:204–7.
65. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for tension-type headache. Cochrane Database Syst Rev. 2009:CD007587.
66. Qerama E, Fuglsang-Frederiksen A, Jensen TS. The role of botulinum toxin in management of pain: an evidence-based review. Curr Opin Anaesthesiol. 2010;23:602–10.
67. de Oliveira Monteiro E. Botulinum toxin and pregnancy. Skinmed. 2006;5:308.
68. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. Amitriptilyne Hidrochloride. 2011 [consultado 23 Dic 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/monograph/amitriptyline-hydrochloride.html
69. APP Pharmaceuticals L. Xylocaine. Prescribing Information. 2010 [consultado 24 Dic 2011]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/006488s074lbl.pdf
70. Hospira. Bupivacaine Hydrochloride. 2011 [consultado 24 Dic 2011]. Disponible en: http://www.dailymedplus.com/monograph/view/setid/02a845c3-4521-4926-e397-25ab536e7cf6
71. Keltman Pharmaceuticals Inc. Flexeril. Prescribing Information. 2010. [consultado 23 Dic 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/flexeril.html
72. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. Buprenorphine Hydrochloride. 2011 [consultado 18 Dic 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/monograph/buprenorphine-hydrochloride.html
73. GlaxoSmithKline. Wellbutrin. Prescribing information. 2011 [consultado 10 Dic 2011]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/018644s043lbl.pdf
74. American Regent I. Caffeine citrate. Prescribing Information. 2011 [consultado 13 Nov 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/caffeine-citrate.html
75. Wolters Kluwer Health. Capsaicin. Prescribing Information. 2009 [consultado 23 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/ppa/capsaicin.html
76. Farkas R. Clinical Review, Adverse events. Drug: Carbamazepine. 2007 [consultado 15 Mayo 2010]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/016608s098,020712s029,021710_ClinRev.pdf
77. Teva Pharmaceuticals USA Inc. Clonazepam. Prescribing Information. 2011 [consultado 25 Dic 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/clonazepam.html
78. Roxane Laboratories I. Codeine Sulfate. Prescribing Information. 2009 [consultado 7 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/codeine-sulfate.html
79. Abbott Laboratories. Vicodin. Prescribing Information. 2011 [consultado 10 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/vicodin.html#
80. Pfizer Laboratories Div Pfizer Inc. Dexamethasone Sodium Phosphate. 2011 [consultado 12 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/dexamethasone-sodium-phosphate.html
81. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. Diazepam. 2009 [consultado 12 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/monograph/diazepam.html
82. TEVA Pharmaceuticals USA Inc. Diclofenac. Prescribing Information. 2011 [consultado 12 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/diclofenac.html
83. West-ward Pharmaceutical Corp. Ergotamine and Caffeine. Prescribing Information. 2008 [consultado 12 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/ergotamine-and-caffeine.html
84. Eli Lilly and Company. Cymbalta. Prescribing Information. 2011 [consultado 25 Dic 2011]. Disponible en: www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm255064.htm
85. Cephalon I. Actiq. Prescribing Information. 2007 [consultado 23 Dic 2011]. Disponible en: www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm085817.pdf
86. Eli Lilly and Company. Prozac. Prescribing Information. 2009 [consultado 28 Dic 2011]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/018936s075s077lbl.pdf
87. Pfizer. Dilantin. Medication guide. 2011 [consultado 10 Ago 2011]. Disponible en: www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM283845.pdf
88. Pfizer. Neurontin. Prescribing Information 2011 [consultado 10 Agost 2011]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020235s050,020882s035,021129s033lbl.pdf
89. Pfizer Inc. Lyrica. Medication guide. 2011 [consultado 11 Marz 2012]. Disponible en: www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM152825.pdf
90. Eli Lilly and Company. Zyprexa. Prescribing Information. 2008 [consultado 25 Dic 2011]. Disponible en: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4399b1-05%20(Zyprexa%20(olanzapine)%20Labeling).pdf
91. Purdue Pharma L. P. Dilaudid. Prescribing Information. 2011 [consultado 10 Dic 2011]. Disponible en: http://www.purduepharma.com/PI/prescription/DilaudidInjectionsPI.pdf
92. GlaxoSmithKline. Imitrex. Prescribing Information. 2010 [consultado 10 Oct 2011]. Disponible en: http://us.gsk.com/products/assets/us_imitrex_tablets.pdf.
93. Polygen Pharmaceuticals LLC. Ibuprofen. Prescribing Information. 2011 [consultado 20 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/ibuprofen.html

94. Lupin Pharmaceuticals Inc. Imipramine Pamoate. Prescribing Information. 2011 [consultado 20 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/imipramine-pamoate.html
95. West-ward Pharmaceutical Corp. Meperidine Prescribing Information. 2011 [consultado 20 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/meperidine-injection.html
96. Hospira I. Naloxone. Prescribing Information. 2011 [consultado 10 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/naloxone.html
97. H.J. Harkins Company I. Ketoprofen Prescribing Information. 2011 [consultado 20 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/ketoprofen.html
98. Teva Pharmaceuticals USA Inc. Lamotrigine. Prescribing Information. 2012 [consultado 3 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/lamotrigine.html
99. Pfizer. Celecoxib, Capsules. Medication Guide. 2006 [consultado 20 Dic 2011]. Disponible en: www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM162532.pdf
100. Ascend Laboratories L. Methadone. Prescribing Information. 2012 [consultado 23 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/methadone.html
101. Bedford Laboratories. Butorphanol Prescribing Information. 2010 [consultado 10 Dic 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/butorphanol.html
102. West-ward Pharmaceutical Corp. Morphine. Prescribing Information. 2011 [consultado 23 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/morphine-injection.html
103. Lupin Pharmaceuticals Inc. Mefenamic Acid. Prescribing Information. 2011 [consultado 12 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/mefenamic-acid.html
104. International Labs I. Meloxicam. Prescribing Information. 2012 [consultado 12 Dic 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/meloxicam.html
105. Roxane Laboratories I. Naproxen. Prescribing Information. 2010 [consultado 12 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/naproxen.html
106. Himprit Pharmachem Pvt Ltd. Aspirine. Prescribing Information. 2010 [consultado 12 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/aspirin.html
107. Breckenridge Pharmaceutical I. Oxcarbazepine. Prescribing Information. 2012 [consultado 12 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/oxcarbazepine.html
108. Purdue Pharma L.P. OxyContin. Prescribing Information. 2010 [consultado 23 Dic 2011]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022272lbl.pdf
109. Acetaminophen information. 2011 [consultado 12 Oct 2011]. Disponible en: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm165107.htm
110. Teva Pharmaceuticals USA Inc. Piroxicam. Prescribing Information. 2011 [consultado 23 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/piroxicam.html
111. Mylan Institutional Inc. Topiramate. Prescribing Information. 2011 [consultado 14 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/topiramate.html
112. West-ward Pharmaceutical Corp. Flurazepam. Prescribing Information. 2010 [consultado 19 Dic 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pregnancy/flurazepam.html
113. Bioniche Pharma USA LLC. Ultiva. Prescribing Information. 2009 [consultado 10 Dic 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/ultiva.html
114. Pfizer. Zoloft. Prescribing Information. 2011 [consultado 20 Dic 2011]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/019839s072s075s076,020990s033s036s037lbl.pdf
115. Aurobindo Pharma Limited. Divalproex Sodium. Prescribing Information. 2011 [consultado 12 Oct 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/divalproex.html
116. Wolters Kluwer Health. Quazepam. 2009 [consultado 10 Dic 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/ppa/quazepam.html
117. Lachman Consultant Services Inc. Tramadol. Atachment C. 2004 [consultado 22 Dic 2011]. Disponible en: www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/sep04/090804/04p-0405-cp00001-04-Attachment-C-vol1.pdf
118. Bristol-Myers Squibb Company. Kenalog. Prescribing Information. 2011 [consultado 23 Dic 2011]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/012041s038lbl.pdf
119. Pharmacia and Upjohn Company. Solu-Cortef Prescribing Information. 2010 [consultado 20 Dic 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/solu-cortef.html
120. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. Botulinum Toxin Type A. Prescribing Information. 2011 [consultado 23 Dic 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/monograph/botulinum-toxin-type-a.html
121. Pliva Inc. Valproic Acid. Prescribing Information. 2010 [consultado 10 Dic 2011]. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/valproic-acid-capsules.html
122. Wyeth Pharmaceuticals Inc. Effexor. Prescribing information. 2006 [consultado 23 Dic 2011]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/020151s044,020699s071lbl.pdf
123. Wyeth Pharmaceuticals Inc. Pristiq. Prescribing Information. 2009 [consultado 22 Dic 2011]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021992s017lbl.pdf
124. Wyeth Pharmaceuticals Inc. Inderal. Prescribing Information. 2011 [consultado 22 Dic 2011]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/018031s036lbl.pdf
125. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Lopressor. Prescribing Information. 2008 [consultado 11 Marz 2012]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/017963s062,018704s021lbl.pdf
126. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Tenoretic. Prescribing Information. 2011 [consultado 11 Marz 2012]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/018760s028lbl.pdf