

Traballo de
fin de grao

Teratoxenia asociada ao tratamento con benzodiazepinas durante o embarazo: revisión

Teratogenia asociada al tratamiento con benzodiazepinas durante el embarazo: revisión

Teratology related to benzodiazepine's treatment in pregnancy: review

Autora: Cristina Eloisa Rivera Fresneda

Titora: Ana María Bermejo Barrera

2ª Titora: Inés Sánchez Sellero

Departamento: Ciencias Forenses,
Anatomía Patológica, Ginecología y
Obstetricia y Pediatría

Xuño de 2021

RESUMEN

Las benzodiazepinas constituyen uno de los grupos farmacológicos más ampliamente consumidos y prescritos en el mundo. Sus indicaciones terapéuticas son variadas, pero frecuentemente se emplean con fines ansiolíticos o anticomiciales. Consecuentemente, no podemos olvidar su valor durante una etapa tan compleja como es el embarazo. Si bien en los últimos años su uso se ha visto ligeramente desplazado por los inhibidores de la recaptación de serotonina, la seguridad de las benzodiazepinas durante el periodo prenatal aún genera dudas.

A propósito de lo mencionado anteriormente, el objetivo de este trabajo es revisar los artículos publicados en los últimos años que hagan referencia a la teratogenia y malformaciones congénitas posiblemente relacionadas con las benzodiazepinas.

El conflicto ético inherente al estudio de mujeres embarazadas hace que los artículos científicos disponibles al respecto sean escasos y limitados, lo que supone un impedimento a la hora de sacar conclusiones sobre los posibles riesgos asociados a su uso. Aunque la mayor parte de la evidencia apunta hacia la no teratogenia de las benzodiazepinas, debemos ser precavidos, especialmente con ciertos fármacos que sí se han visto relacionados con anomalías congénitas (diazepam, clordiazepóxido, medazepam, clonazepam, nitrazepam). Además, el papel de las benzodiazepinas en la estenosis hipertrófica de píloro continúa siendo cuestionada.

Por tanto, la decisión de prescribir una benzodiazepina a una mujer embarazada ha de ser fruto del consenso entre el personal sanitario y la futura madre, siempre que haya sido debidamente informada de las ventajas y riesgos que dicha elección pueda suponer.

Palabras clave: benzodiazepinas, teratogenia, efectos teratógenos, embarazo, gestación, malformaciones congénitas, anomalías congénitas.

RESUMO

As benzodiazepinas constitúen un dos grupos farmacolóxicos mais amplamente consumidos e prescritos no mundo. As súas indicacións terapéuticas son variadas, pero frecuentemente empléanse con fins ansiolíticos ou anticomiciais. Consecuentemente, non podemos esquecer o seu valor durante unha etapa tan complexa como o embarazo. Aínda que nos últimos anos o seu uso véuse lixeiramente desprazado polos inhibidores da recaptación da serotonina, a seguridade das benzodiazepinas durante o periodo prenatal aínda está a xerar dúbidas.

Co galo do mencionado anteriormente, o propósito deste traballo é revisar os artigos publicados nos últimos anos que fagan referencia á teratoxenia e malformacións conxénitas que teñan a súa orixe nas benzodiazepinas.

O conflito ético inherente ao estudo das mulleres embarazadas significa que os artigos científicos dispoñibles ao respecto son escasos e limitados, o que é un impedimento para sacar conclusións sobre os posibles riscos asociados ao seu uso. Aínda que a maioría das evidencias apuntan cara á non teratoxenia das benzodiazepinas, debemos ser precavidos, especialmente con certos medicamentos asociados a anomalías conxénitas (diazepam, clordiazepóxido, medazepam, clonazepam, nitrazepam). Ademais, segue a cuestionarse o papel das benzodiazepinas na estenose hipertrófica do píloro.

Polo tanto, a decisión de prescribir unha benzodiazepina a unha muller embarazada debe ser o resultado do consenso entre o persoal sanitario e a nai embarazada, sempre que fose debidamente informada das vantaxes e riscos que a elección podería supor.

Palabras chave: benzodiazepinas, teratoxenia, efectos teratóxenos, embarazo, xestación, malformacións conxénitas, anomalías conxénitas.

ABSTRACT

Benzodiazepines are one of the most widely prescribed and consumed pharmacological groups all over the world. Even though they are frequently used as anxiolytics or anticonvulsants, their therapeutic indications are diverse. Therefore, we must keep in mind how valuable they might be during such a complex period which is pregnancy. Despite the fact that benzodiazepine's prescriptions have been recently replaced with serotonin reuptake inhibitors, their security profile remains unknown.

Thus, the objective of this essay is to review the articles published in the last few years concerning major congenital abnormalities that might be related to benzodiazepine's consume during pregnancy.

The ethical conflict attached to pregnant women's study means that the number of scientific articles is rare and limited, which prevent from drawing conclusions related to its possible teratogenic effects. Even though most evidence show no increased risk, we must be cautious with some specific drugs which have been associated with some major congenital abnormalities (diazepam, chlordiazepoxide, medazepam, clonazepam, nitrazepam). Furthermore, benzodiazepine's role in hypertrophic pyloric stenosis is still being questioned.

Thus, the decision of prescribing a benzodiazepine to a pregnant women should be the result of consensus between the healthcare personnel and the expectant mother. It is essential to informed her correctly about the advantages and risks that her choice may entail.

Keywords: benzodiazepines, teratogenicity, teratogenic effects, pregnancy, gestation, major malformations, congenital abnormalities.

ABREVIATURAS

AC: Anomalías congénitas
AD: Antidepresivos
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ALP: Alprazolam
BUD: Benzodiazepine use disorder
BZD: Benzodiazepinas
CHL: Clordiazepóxido
CIA: Comunicación interauricular
CIV: Comunicación interventricular
CLN: Clonazepam
CIR: Crecimiento intrauterino retardado
DCC: Defectos cardiovasculares congénitos
DZP: Diazepam
ENSE: Encuesta Nacional de Salud de España
FDA: Food and Drug Administration (USA)
GABA: Ácido γ -aminobutírico
ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
LRZ: Lorazepam
MDZ: Medazepam
NSDUH National Survey on Drug Use and Health
NTZ: Nitrazepam
OXZ: Oxazepam
PLLR: Pregnancy and Lactation Labeling Rule
RN: Recién nacido
SAN: Síndrome de abstinencia neonatal
SMBR: Swedish Medical Birth Registry
SNC: Sistema nervioso central
TMZ: Temazepam

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	7
1.1.	Salud mental y género.....	7
1.2.	Ansiedad durante el embarazo.....	7
1.3.	Las benzodiazepinas.....	8
1.3.1.	Farmacología de las benzodiazepinas.....	8
1.3.1.1.	Estructura química y clasificación.....	8
1.3.1.2.	Mecanismo de acción.....	9
1.3.1.3.	Farmacocinética.....	10
1.3.1.4.	Acciones farmacológicas.....	10
1.3.1.5.	Intoxicación aguda.....	11
1.3.2.	Epidemiología del consumo de benzodiazepinas.....	11
1.3.2.1.	Epidemiología del consumo de BZD en embarazadas.....	12
1.3.3.	Tolerancia y dependencia a las benzodiazepinas.....	13
1.3.3.1.	Retirada de BZD en la población general.....	14
1.3.3.2.	Retirada de BZD en el embarazo.....	15
2.	OBJETIVOS.....	16
3.	METODOLOGÍA.....	17
3.1.	Estrategia de búsqueda.....	17
3.2.	Criterios de inclusión y exclusión.....	17
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	19
4.1.	Contexto y meta-análisis publicados anteriormente.....	19
4.2.	Estudios de casos de intentos suicidas con BZD en mujeres gestantes.....	24
4.3.	Diazepam.....	26
4.4.	Clordiazepóxido.....	27
4.5.	Medazepam.....	27
4.6.	Alprazolam.....	27
4.7.	Clonazepam.....	28
4.8.	Nitrazepam.....	29
4.9.	Temazepam.....	29
4.10.	Benzodiazepinas como grupo farmacológico.....	29
4.10.1.	Benzodiazepinas solas y asociadas a ISRS.....	30
4.10.2.	Benzodiazepinas como sustancias activas sobre el SNC.....	31
5.	CONCLUSIONES.....	33
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	34

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Salud mental y género

La prevalencia y el impacto de las enfermedades mentales no es desdéniable, por lo que la promoción de la salud mental se encuentra dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas para 2030 (1). Según los resultados obtenidos por la Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE) de 2017, en este país más de una de cada 10 personas de más de 15 años ha sido diagnosticada de algún problema relacionado con la salud mental (2). En Reino Unido, un estudio realizado en 2010 señala a los trastornos mentales y del comportamiento como los mayores responsables del número de años perdidos por discapacidad (3). Recientemente, esta problemática se ha visto acentuada por la pandemia COVID-19, especialmente en el personal sanitario, personas en cuarentena y enfermos (4).

Ya sea por la discriminación, la presión ejercida por los roles de género o la violencia sexual, lo cierto es que enfermedades como la depresión y la ansiedad son más prevalentes en la población femenina, existiendo mayores diferencias según su posición socioeconómica. Según la ENSE, la proporción de mujeres que refiere ansiedad crónica o depresión es el doble que en hombres, hecho que queda reflejado en el consumo de psicofármacos (2,5).

1.2. Ansiedad durante el embarazo

Si anteriormente hablábamos de la elevada prevalencia de los trastornos mentales en mujeres, el periodo perinatal no se queda atrás. Se trata de una época de cambios tanto físicos como mentales donde la embarazada se encuentra sensible, emocionalmente lábil y experimenta numerosas preocupaciones sobre la salud del bebé, el parto, la posibilidad de aborto, los cuidados o las finanzas (6,7). Según un meta-análisis, el 15.2% de las mujeres había sido diagnosticada de algún trastorno de ansiedad durante la gestación, mientras que el 4.1% presentaba un trastorno de ansiedad generalizada. De nuevo, las cifras son más acusadas si nos fijamos en países con ingresos medios-bajos (8).

Aún no se conocen con exactitud los efectos adversos que puede tener la ansiedad materna para el feto. Sin embargo, recientes estudios sobre esta cuestión parecen evidenciar una asociación con efectos a corto plazo en el feto y recién nacido, quedando todavía sin aclarar posibles secuelas a largo plazo (9,10). En particular, Grigoriadis y col., en un meta-análisis recientemente publicado (2020), encuentran una asociación significativa entre dicho trastorno y partos pretérmino, bajo peso al nacer (<2.500g), edad gestacional temprana, neonatos pequeños para la edad gestacional y circunferencia cefálica baja (9,10).

Por todo ello, antes de prescribir fármacos psicotrópicos, conviene evaluar cada caso de manera individual, contando con la participación activa de la mujer, y realizando un análisis de riesgo-beneficio. Si la gravedad del problema fuera leve-moderada o si la paciente rechazase la medicación, la terapia cognitivo-conductual es una buena opción. Si fuera grave, habría que plantearse la necesidad de pautar tratamiento farmacológico, teniendo en cuenta que los fármacos de primera línea durante el embarazo y la lactancia son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (6,11).

1.3. Las benzodiazepinas

Las benzodiazepinas (BZD) constituyen uno de los grupos farmacológicos cuyo uso está más extendido en el mundo. Se engloban dentro de la categoría de los ansiolíticos junto con otros menos empleados como la bupirona y sus análogos. Se trata de una de las herramientas fundamentales de las que disponemos para el tratamiento tanto de la ansiedad como del insomnio, pero también cuentan con efectos anticonvulsivantes y relajantes musculares (12).

La primera benzodiazepina, el clordiazepóxido (CHL), fue sintetizada en 1955 por el químico Leo Sternbach en los laboratorios Hoffmann-La Roche. En 1963, se realizaron pequeñas modificaciones sobre el CHL hasta lograr la obtención de una nueva droga: el diazepam (DZP) (13). Durante los años posteriores, mediante las sucesivas variaciones introducidas en estas moléculas originales, se logra sintetizar el amplio grupo de medicamentos del que disponemos en la actualidad: midazolam, lorazepam, alprazolam (ALP), clonazepam (CLN), lormetazepam, etc.

1.3.1. Farmacología de las benzodiazepinas

1.3.1.1. Estructura química y clasificación

La estructura básica de las benzodiazepinas la conforman un anillo de siete elementos unido a un anillo aromático, con cuatro posibles sustituciones que pueden modificarse sin que se pierda la actividad de la molécula (14). La figura 1 muestra la estructura química de las primeras benzodiazepinas sintetizadas.

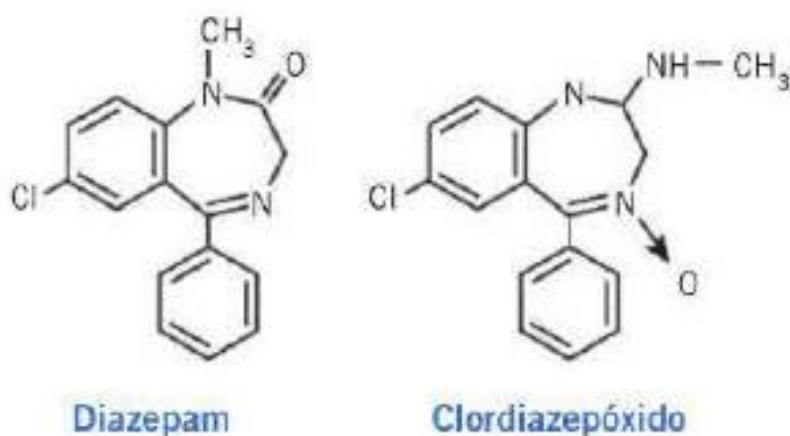


FIGURA 1. Estructura química de las primeras BZD sintetizadas: diazepam y clordiazepóxido. Fuente: Lorenzo Fernández y col. (12).

Se pueden dividir las BZD en distintas familias atendiendo a su estructura química (podrán ser 1,4-benzodiazepinas o 1,5-benzodiazepinas en función de la posición en la que contengan sus átomos de nitrógeno). Asimismo, se pueden clasificar en 2-ceto, 7-nitro, 3-hidroxi y triazolo, según qué radical caracterice su espectro (12). La tabla 1 muestra esta clasificación.

TABLA 1. Clasificación química de las benzodiazepinas. Tabla adaptada de Lorenzo Fernández y col. (12).

1,4-Benzodiazepinas		Triazolobenzodiazepinas	1,5-Benzodiazepinas
Bromazepam	Ketazolam	Alprazolam	Clobazam
Clorazepato	Medazepam	Estazolam	Triflubazam
Clordiazepóxido	Oxazepam	Triazolam	
Diazepam	Pinazepam		
Flurazepam	Prazepam		
Halazepam	Tetrazepam		
Lorazepam			
2-Ceto	3-Hidroxi		7-Nitro
Diazepam	Lorazepam		Clonazepam
Halazepam	Lormetazepam		Nitrazepam
	Oxazepam		Flunitrazepam
	Temazepam		

1.3.1.2. Mecanismo de acción

Las benzodiazepinas se unen de forma selectiva al receptor GABA_A localizado en las membranas neuronales del sistema nervioso central (SNC). Dicho receptor, que se comporta como un conducto para el ion cloruro, lleva a cabo una función inhibitoria al ser activado por el neurotransmisor GABA (15). Sin embargo, las BZD no se unen al receptor en el mismo lugar que el GABA, sino que lo hacen en un sitio regulador (figura 2), actuando así de forma alostérica y aumentando la afinidad del GABA por el receptor (14).

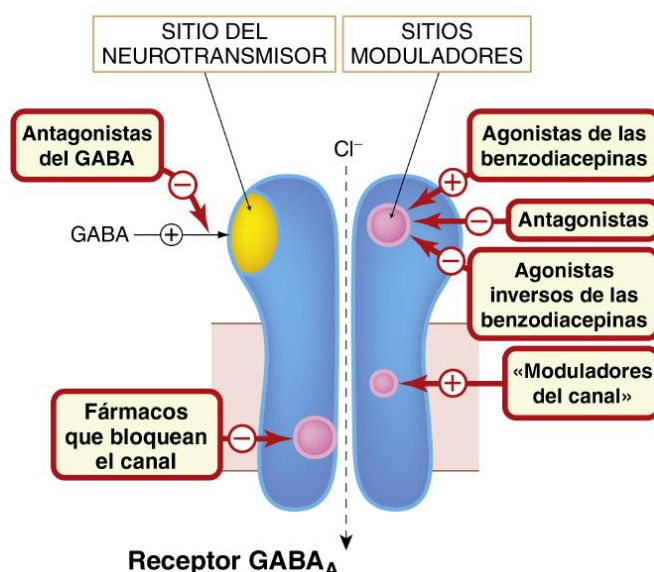


FIGURA 2. Localizaciones principales de la acción de los fármacos sobre los receptores GABA_A. Fuente: Rang y Dale (14).

1.3.1.3. Farmacocinética

1.3.1.3.1. Absorción y distribución

La vía de administración más frecuentemente empleada a la hora de pautar benzodiazepinas es la oral, llegando a su concentración plasmática máxima en 1-4 horas. La velocidad de absorción difiere entre cada una de ellas, lo que es muy útil dependiendo de si buscamos un efecto ansiolítico o hipnótico. De forma excepcional, podemos usar la vía intravenosa para la anestesia (midazolam) o ante convulsiones que necesiten ser estrechamente monitorizadas (diazepam). Sin embargo, la vía intramuscular es raramente empleada (12).

Que una BZD se absorba más o menos rápidamente va a depender principalmente de su liposolubilidad, característica que le permitirá atravesar la barrera hematoencefálica y que será responsable de sus efectos a nivel del SNC. Por ejemplo, la absorción del triazolam (ahora retirado del mercado en el Reino Unido por sus efectos adversos) es mucho más rápida que la del diazepam. Cabe mencionar que las BZD también atraviesan la barrera placentaria y, además, son detectables en la leche materna (15).

1.3.1.3.2. Metabolismo y eliminación

El metabolismo de las BZD es fundamentalmente hepático, variando de forma individual para cada fármaco en concreto. Casi todos presentan oxidación microsómica (reacciones de fase I), catalizada por isoenzimas del citocromo P450 (CYP3A4, sobre todo). Posteriormente, los metabolitos obtenidos se conjugan (reacciones de fase II) para obtener glucurónidos que serán eliminados principalmente por orina, aunque en pequeña proporción también lo harán a través de la bilis y las heces. Algunos metabolitos son activos y además tienen una semivida prolongada, por lo que influirán en el efecto que producen dichos fármacos. Es el caso, por ejemplo, del N-desmetildiazepam o nordiazepam, productos de la degradación del diazepam o del clorazepato (12,15).

1.3.1.4. Acciones farmacológicas

Las benzodiazepinas son conocidas fundamentalmente por sus efectos ansiolíticos. No solo alivian la tensión emocional, sino que también reducen síntomas como la taquicardia, molestias digestivas o la sudoración. Sin embargo, conviene tener en cuenta que no producen efectos antidepressivos. De hecho, en algunas personas pueden llegar a provocar un aumento de la irritabilidad o de la agresividad (12).

No obstante, también se emplean con objetivos distintos a los ansiolíticos. Tienen acción hipnótica mediante la reducción del tiempo de conciliación del sueño, de los despertares nocturnos, del tiempo de vigilia y el aumento de la duración del sueño. Cabe mencionar que su uso como fármacos hipnóticos no debe prolongarse más de 1 o 2 semanas para evitar efectos adversos tras su retirada, como la reaparición del insomnio o el síndrome de abstinencia (12). Además, la afinidad de las BZD por los receptores GABA_A de la médula espinal explica que también presenten efectos de reducción del tono muscular, contribuyendo así a paliar otro síntoma típico de la ansiedad como es la hipertensión (14). Asimismo, se pueden emplear las BZD con una finalidad anticonvulsiva, para lo que se requieren dosis altas de las mismas. Los

fármacos que se usan para controlar las convulsiones son el clonazepam, el diazepam y el lorazepam, que pueden administrarse vía intravenosa o incluso rectal en niños (12,14).

Otro efecto destacable de estos fármacos es que producen amnesia anterógrada, cualidad muy útil a la hora de realizar ciertos procedimientos invasivos o quirúrgicos, ya que el paciente no recordará lo acontecido (12).

1.3.1.5. Intoxicación aguda

Las benzodiazepinas, debido a su fácil accesibilidad y amplia prescripción, son los psicofármacos más frecuentemente involucrados en intoxicaciones. Sin embargo, como cuentan con un amplio margen de seguridad, es raro que sean el único agente presente en una sobredosis grave. En este caso, suelen verse implicados otros depresores (opioides, alcohol, antidepresivos...) que potencien los efectos de las BZD (16,17).

Entre las manifestaciones clínicas de una sobredosis encontramos dificultad para hablar, ataxia e incoordinación; dosis mayores pueden resultar en estupor y coma. Una ingesta elevada de estos medicamentos es capaz de producir sedación e hipnosis, pero rara vez provocará una hipoventilación que amenace la vida del paciente. Por el contrario, una dosis elevada administrada por vía intravenosa puede dar lugar a una importante depresión respiratoria (18).

En el manejo inicial de una sobredosis, es importante asegurar los puntos del esquema ABCD (vía aérea, respiración, circulación y estado de conciencia), así como aplicar medidas de soporte de forma enérgica, dedicando especial atención al aparato respiratorio. Si la dosis fuera baja, bastaría con observación y dieta absoluta, pudiendo realizar un lavado gástrico (si hace menos de 2 horas de la ingesta) pero evitando en todo momento provocar el vómito. En las primeras 6 horas también cabe la posibilidad de usar carbón activado, siempre y cuando no exista riesgo de broncoaspiración (17,19).

El flumacénilo actúa como un antagonista competitivo del receptor GABA_A, lo que lo convierte en el antídoto de las benzodiazepinas. Como experimenta un importante primer paso hepático, se debe evitar la vía oral, siendo la administración intravenosa la vía indicada. Al contrario de lo que se pudiera pensar, no se debe usar flumacénilo siempre que sospechemos una intoxicación por benzodiazepinas, ya que se han descrito casos que han resultado en convulsiones o agitación cuando la ingesta de las mismas se produjo en combinación con otros tóxicos. Por ello, el escenario más seguro para administrar este antídoto es cuando conocemos la dosis y el fármaco exacto que se ha ingerido (por ejemplo, para revertir la sedación anestésica) (12,17,19,20).

1.3.2. Epidemiología del consumo de benzodiazepinas

Los fármacos ansiolíticos, entre los que destacan las BZD, constituyen uno de los grupos farmacológicos más frecuentemente prescritos en los países desarrollados (21). Este hecho se acentúa especialmente en España, donde entre los años 2000 y 2007 el consumo se sitúa un 37% por encima del promedio europeo, siendo solamente superado por Portugal, Francia, Hungría, Luxemburgo y Serbia (22). Además, durante el pasado año 2020, las prescripciones de ansiolíticos han experimentado un aumento muy marcado en España, donde el principio

activo más consumido fue el lorazepam, seguido por el alprazolam y el diazepam (23) (figura 3).

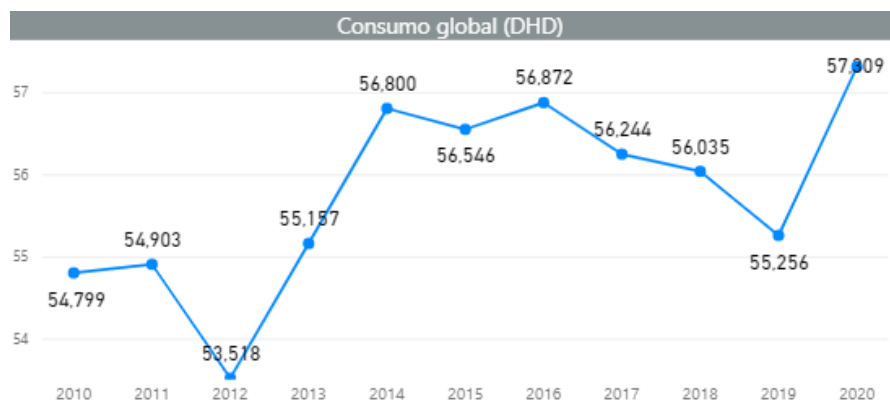


FIGURA 3. Consumo global de ansiolíticos en España entre 2010 y 2020 ajustada por DHD (Dosis Diaria Definidas por 1.000 habitantes y día). Fuente: AEMPS (23).

En cuanto al patrón de consumo, sabemos que es más frecuente en mujeres que en hombres, destacando en ambos sexos su uso por la población anciana (24). En la mayor parte de los casos, la prescripción se realiza directamente desde Atención Primaria (25). Sin embargo, atendiendo a lo recogido en las guías para el manejo de los trastornos de ansiedad, se desprende que la estrategia terapéutica que cuenta con el máximo nivel de evidencia no son las BZD (grado B de recomendación), sino la combinación de terapia cognitivo-conductual y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o tricíclicos (grado A de recomendación) (26). Eludiendo estas recomendaciones, el uso de las BZD continúa siendo más frecuente que el de los antidepresivos (AD), a pesar de que éstos sean considerados los fármacos de primera línea y los más eficaces a largo plazo en lo que a trastornos de ansiedad se refiere (27). Sí que podrían emplearse BZD en pautas cortas, de no más de 4 semanas, siempre y cuando sea imprescindible controlar de forma inmediata los síntomas mientras los AD y la terapia cognitivo-conductual empiezan a tener efecto (grado B de recomendación). En este caso, las BZD recomendadas serían: alprazolam, bromazepam, lorazepam y diazepam (26).

1.3.2.1. Epidemiología del consumo de BZD en embarazadas

Un meta-análisis publicado en 2020 estudia la prevalencia del consumo de BZD en embarazadas. Los resultados obtenidos muestran una prevalencia global antes del embarazo de 0.9% (95% IC 0.9% – 0.9%), aumentando hasta 1.9% (95% IC 1.6% – 2.2%) durante el mismo y disminuyendo finalmente a 0.5% (95% IC 0.5% – 0.6%) en el puerperio. Este estudio encuentra importantes diferencias dependiendo del trimestre de gestación, el fármaco elegido y la región de procedencia materna. El medicamento que más se prescribe es el lorazepam y las zonas donde se observa un mayor consumo son Europa del Este primero y Europa meridional después, mientras que las cifras más bajas se encuentran en Asia. Por otra parte, el trimestre con la prevalencia más elevada es el tercero (3.1%; IC 1.8% – 4.5%), seguido por el primero (0.5%; IC 0.3% – 0.7%) y por el segundo (0.3%; IC 0.3% – 0.3%) (28).

Que el último trimestre del embarazo coincida con el consumo más acusado de BZD puede deberse en parte a una disminución de la calidad del sueño y a la consecuente necesidad de tomar fármacos hipnóticos (29). En este periodo, la mujer suele tener más problemas para encontrar una postura cómoda mientras está acostada (30), el reflujo gastroesofágico se vuelve más frecuente (31) y la prevalencia del síndrome de las piernas inquietas va aumentando con el progreso de la gestación (32). Además, otro meta-análisis concluye que la prevalencia de síntomas ansiosos experimentados por las mujeres embarazadas alcanza sus valores máximos durante el tercer trimestre (24.6%; 95% IC 21.2% – 28.0%, 22 estudios, $n = 116.720$) (8).

Contrariamente a lo que sucede durante el último trimestre, la exposición materna a BZD cae tras el parto. Una explicación puede ser que la mujer prefiera mantenerse alerta y prestar atención al recién nacido (RN) por las noches (28), pero también hay que tener en cuenta que los metabolitos derivados del catabolismo de las BZD pasan a la leche materna, pudiendo provocar efectos indeseados en el lactante si se produjera un consumo prolongado (33).

1.3.3. Tolerancia y dependencia a las benzodiazepinas

Cuando se toman benzodiazepinas de manera prolongada, el organismo va requiriendo dosis cada vez más altas de las mismas. Este fenómeno es lo que se conoce como *tolerancia* y se produce por distintos mecanismos como la disminución de receptores, cambios estructurales en los mismos, desensibilización o disminución del acoplamiento entre el GABA_A y el fármaco (18). El efecto de la tolerancia será más pronunciado a mayor cantidad y a más tiempo de receptores ocupados (14). Por tanto, el riesgo será mayor cuando la duración del tratamiento supere los 3 meses, se empleen dosis altas o si la BZD elegida es de vida media corta (34).

Esta adaptación fisiológica es la responsable de que, al interrumpir la administración del fármaco, se produzcan síntomas molestos propios de la *abstinencia* como temblores, acúfenos, palpitaciones, cefalea, mareos, aumento del sueño REM y hasta ansiedad (tabla 2), llevando a que el individuo reanude el consumo y generando así *dependencia* (14,34). Clínicamente, diferenciamos 3 cuadros que pueden producirse al cesar el uso de BZD: *recaída*, *síndrome de retirada* y *síndrome de abstinencia*. Los dos primeros consisten en la reaparición de la sintomatología previa a la toma del fármaco, pero el segundo es más intenso y de aparición más precoz. Por otra parte, el síndrome de abstinencia se caracteriza por presentar efectos opuestos a los producidos por las benzodiazepinas (34).

Por todo esto, las guías recomiendan evitar ya desde un principio prescripciones innecesarias y reservarlas solo para ocasiones excepcionales. En caso de escoger pautarlas, sería correcto limitar su duración desde el primer momento y no prolongarlas más allá de 4 semanas (26,34,35). En la práctica, sin embargo, las benzodiazepinas no siempre se emplean como es debido. La NSDUH (*National Survey on Drug Use and Health*) de 2017 estima que aproximadamente 6 millones de estadounidenses mayores de 12 años (2.2% de la población total) hizo un mal uso de fármacos tranquilizantes en el año anterior, de ahí la importancia de seguir las recomendaciones encaminadas a evitar el BUD (*benzodiazepine use disorder*), así como de implantar estrategias efectivas para la deshabitación (34,36).

Aunque el perfil del consumidor crónico de benzodiazepinas sea un individuo que las toma bajo prescripción médica, en dosis no muy altas y de forma mantenida, estos fármacos también se usan ocasionalmente de manera ilícita con fines recreativos (34,37). No es infrecuente que

esto ocurra en combinación con otras drogas como el alcohol o los opioides, lo que eleva la tasa de infartos de miocardio y de depresión respiratoria, incrementando así el riesgo de sobredosis (38,39).

TABLA 2. Signos y síntomas de la abstinencia de benzodiazepinas. Fuente: Shyken y col. (9).

Excitabilidad del SNC
Delirium
Alucinaciones
Irritabilidad
Pesadillas
Distorsiones sensitivas del gusto, sonidos y sensibilidad a la luz
Tremor
Efectos psicológicos
Agitación
Ansiedad
Cambios de humor
Baja concentración
Disforia
Sensación de irrealidad
Síntomas gastrointestinales
Anorexia
Náuseas
Diarrea

1.3.3.1. Retirada de BZD en la población general

La Atención Primaria tiene un papel crucial a la hora de identificar a un consumidor dependiente de BZD. No podemos olvidar que la mayoría de los pacientes que toman dichos fármacos lo hacen bajo prescripción médica, lo que les impide percibir problema alguno en su consumo. Por ello, es importante una intervención temprana por parte de su médica/o de familia que evalúe cada caso de forma individualizada y proporcione al paciente información acerca de los riesgos de tomar benzodiazepinas durante un tiempo prolongado. Asimismo, para que una deshabitación sea exitosa es vital que el individuo se sienta motivado e implicado en ella (34).

Existe consenso en que la retirada de benzodiazepinas debe ser paulatina y no abrupta, pero no se dispone de guías que establezcan cuáles son las dosis óptimas para la deshabitación. Se han propuesto diferentes estrategias para llevar a cabo la retirada (descenso de la dosis según los síntomas de abstinencia presentados, disminución fija independiente de los síntomas, terapia sustitutiva...), pero no hay ensayos clínicos que le otorguen superioridad a un método frente a otro. Sin embargo, hay evidencia de que combinar terapia cognitivo-conductual con la pauta de retirada puede ser beneficioso para individuos con insomnio crónico (9,34,40).

Un paciente al que se le hayan prescrito benzodiazepinas por un periodo inferior a 4 semanas, que las tome puntualmente y a demanda, no va a necesitar una deshabitación como tal. Sí que podría emplearse un abordaje conservador que tenga como objetivo retirarlas progresivamente, durante 1-2 semanas (9,41).

1.3.3.2. Retirada de BZD en el embarazo

De nuevo, no existen guías que ayuden a orientar el manejo de una mujer embarazada con dependencia a BZD. Sin embargo, contamos con evidencia que respalda la posibilidad de llevar a cabo una deshabitación sin que ello conlleve efectos adversos importantes para la madre o para el feto. Habrá que hacer un balance riesgo-beneficio y evaluar cada caso de manera individualizada, contando con la participación activa de la paciente (9,42).

Gopalan y col. (2014) sugieren minimizar la exposición a psicofármacos siempre que sea posible. Para conseguirlo, recomiendan sustituir las benzodiazepinas de acción corta por una de acción larga y posteriormente disminuir su dosis un 20-30% cada 24 horas hasta lograr la retirada completa. En mujeres que nunca hayan presentado síndrome de abstinencia, se puede utilizar una estrategia de deshabitación guiada por los síntomas que vayan apareciendo (*sympton-triggered*). Si el estado de la paciente empeorase, habría que considerar cambiar a un esquema de retirada fijo (*fixed or scheduled taper*). Este consiste en disminuir una dosis concreta en un periodo de tiempo establecido, independientemente de los síntomas. Dicha estrategia también es útil para embarazadas que previamente hayan padecido complicaciones propias de la abstinencia o que tengan patologías de base (ej. epilepsia) que puedan dificultar la retirada (43).

2. OBJETIVOS

Pese a que en los últimos años se podría decir que ha habido un cambio de paradigma en el tratamiento farmacológico de la ansiedad a favor de los antidepresivos (AD), las BZD continúan siendo ampliamente prescritas. Durante el embarazo, constituyen el tercer medicamento psicotrópico más empleado (después de los ISRS y otros fármacos tipo benzodiazepinas) (44,45). Aquí radica la importancia de seguir estudiando los posibles efectos adversos fruto del consumo de BZD.

En particular, en el presente trabajo se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Evaluar el impacto epidemiológico del consumo de benzodiazepinas, especialmente durante el periodo prenatal.
- Indagar sobre las implicaciones en términos de tolerancia y dependencia que conlleva el uso de benzodiazepinas, así como su participación en intentos autolíticos en gestantes.
- Valorar el grado de dificultad y las limitaciones asociadas a los estudios cuya población objetivo sean mujeres embarazadas.
- Revisar la literatura científica reciente sobre las posibles malformaciones asociadas a este grupo de medicamentos.
- Estudiar los posibles efectos teratogénicos de algunas benzodiazepinas en concreto.
- Examinar si existe un riesgo aumentado cuando una benzodiazepina se toma en combinación con un ISRS en lo que respecta a las anomalías congénitas.
- Valorar la relación riesgo-beneficio a la hora de prescribir benzodiazepinas en el periodo prenatal y qué estrategia conviene seguir en la práctica clínica diaria.

3. METODOLOGÍA

3.1. Estrategia de búsqueda

Con el objetivo de introducir, justificar y contextualizar el tema que nos atañe, se ha llevado a cabo una primera revisión bibliográfica. Para realizarla, se han empleado diferentes tipos de recursos: libros de texto actualizados sobre Farmacología, artículos científicos buscados en Pubmed, así como documentos y recursos online disponibles en páginas web de organismos públicos con competencias en materia de autorización de medicamentos y farmacovigilancia (AEMPS) y organismos internacionales de referencia (FDA).

Tras lo anterior, se ha procedido a elaborar una revisión de la bibliografía científica existente acerca de los efectos teratogénicos asociados al consumo de BZD durante el embarazo. Para ello, se ha hecho una búsqueda en PubMed de los artículos publicados desde 2006 hasta la actualidad (30 de marzo de 2021). Es decir, de los últimos 15 años. Las palabras claves incluidas son “teratógeno”, “malformaciones”, “malformaciones congénitas” y “embarazo”, que se han combinado mediante el operador “AND” con “benzodiazepinas” y con ciertos principios activos en concreto (“alprazolam”, “bromazepam”, “nordazepam”, “nordiazepam”, “clonazepam”, “diazepam”, “flunitrazepam”, “flurazepam”, “nitrazepam”, “lorazepam”, “oxazepam”, “prazepam”, “triazolam”, “midazolam”, “medazepam”, “estazolam”, “clorazepato”, “clordiazepóxido” y “temazepam”).

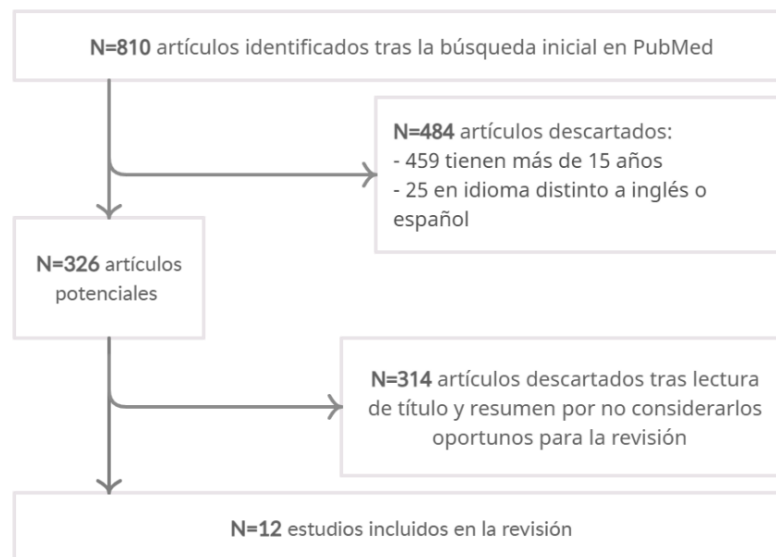


FIGURA 4. Algoritmo de la búsqueda bibliográfica.

3.2. Criterios de inclusión y exclusión

Se han incluido aquellos artículos del ámbito de la medicina que estén en inglés o en español y que se hayan publicado en los últimos 15 años. En cuanto al tipo de estudio, se han

considerado los de cohortes y los de casos y controles, excluyendo los que no encajen en estas características (meta-análisis, capítulos de libros, guías de práctica clínica, etc.).

Han sido excluidos artículos que estén en idiomas diferentes al español o al inglés, que estén realizados en animales (especies distintas al ser humano), así como aquellos que solo consideren el consumo de BZD en combinación con otros fármacos psicotrópicos (anticonvulsionantes o AD) y no en monoterapia.

Los títulos y resúmenes obtenidos tras aplicar dichos criterios se han comprobado de manera individual para identificar aquellos artículos que aporten datos sobre el riesgo de desarrollar malformaciones en embarazadas expuestas a BZD. La selección final ha sido de 12 estudios (figura 4).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Contexto y meta-análisis publicados anteriormente

La talidomida, sintetizada en 1953, se empieza a utilizar en Alemania, Inglaterra y Canadá para tratar náuseas y vómitos durante el embarazo. No es hasta 1959 cuando se comercializa en España. En 1956 se describe el primer caso de focomelia asociado a dicho fármaco y, durante los siguientes años, en todo el mundo se documentan casos de malformaciones congénitas (dismelias, amelias, focomelias y otros). La talidomida es retirada del mercado en los años posteriores (1963 en España) pero para ese entonces se estima que más de 10.000 recién nacidos sufren sus efectos (46,47). Desde ese momento, el potencial teratogénico de los medicamentos es un tema de preocupación para la medicina, la investigación y también para la población general (figuras 5 y 6).

Las BZD se engloban dentro de la categoría D del sistema de clasificación de riesgo de los medicamentos durante el embarazo de la FDA (sistema de clasificación aplicado desde 1979 hasta 2015). La categoría D significa que existe evidencia de daño fetal en humanos pero que en ocasiones el beneficio podría superar los riesgos, y que se podrían utilizar si no existe alternativa (48). A partir de 2015, este sistema de categorización del riesgo durante la gestación (ABCDX) fue reemplazado por la FDA por la *Pregnancy and Lactation Labeling Rule* (PLLR) que exige un texto narrativo para describir la información del riesgo, consideraciones clínicas y datos básicos del fármaco.

Tanto la cantidad como la calidad de estudios aleatorizados que prueban la seguridad de las BZD es limitada y escasa (49).

4 meta-análisis se han publicado al respecto. El problema reside en la variabilidad y discordancia de las conclusiones extraídas por cada uno de ellos.

Dolovich y col., en su meta-análisis publicado en 1998 (50), incluyen 11 estudios de cohortes y 12 de casos y controles. Mientras que los primeros no muestran incremento alguno del riesgo para desarrollar anomalías congénitas (AC), los segundos sí. El análisis de los casos y controles halla una asociación entre las BZD y el riesgo de malformaciones (OR 3.01; 95% IC 1.32 – 6.84) y de labio leporino y/o paladar hendido (OR 1.79; 95% IC 1.13 – 2.82). Estas diferencias, posiblemente ocasionadas por la heterogeneidad entre los diseños de los estudios, imposibilitan determinar con seguridad el potencial teratogénico de las BZD. En 2011, Enato y col. (51) actualizan este trabajo añadiendo 3 nuevos estudios de cohortes, llegando a las mismas conclusiones.

LA TALIDOMIDA MORTAL

DOCE MIL BEBES SUFREN MALFORMACIONES AL INGERIR LAS MADRES EL «FARMACO MILAGROSO»

Doce mil bebés con graves deformaciones congénitas. Esto es el resultado más reciente que ha publicado la revista de la talidomida. El estudio efectuado en Inglaterra...

El estudio efectuado en Inglaterra muestra que el número de niños con deformaciones congénitas...



con graves deformaciones congénitas. Y en estos casos como su madre ha tomado talidomida durante el embarazo.

Algunas reacciones de este tipo son de carácter transitorio...

BREVES

GUERRA, EL PRIMER MORTAL EN EL PUESTO EN ORBITA

La sociedad estadounidense vivió con entusiasmo la llegada del cohete lanzado al espacio...

LA AMENAZA AL MEDIO AMBIENTE

La bióloga estadounidense Rachel Carson, de 37 años, publicó un estudio de aguas del río Hudson...

Advertisement for 'Rehabilitación médica de la TALIDOMIDA' in Mieres, 1965. Includes text: 'PUEDE ALIVIAR A LOS NEUROTICOS', 'HAY QUE SEGUIR PROHIBIENDO SU UTILIZACION EN TODOS LOS CASOS?', and 'En Mieres Se trata directamente: Gerardo González'.

FIGURAS 5 Y 6. Portadas de los periódicos El diario del siglo XX (1962) (izqda.) y La nueva España (1965) (drcha.), que reflejan el enorme escándalo que supuso la talidomida. Fuente: Asociación de víctimas de la talidomida en España (52).

El segundo estudio, una revisión sistemática realizada en 2002 por Iqbal y col. (53), no encuentra riesgo asociado al consumo de diazepam ni de clordiazepóxido. En cambio, sí hallan relación entre el clonazepam y el alprazolam con las malformaciones congénitas. Asimismo, describen una asociación significativa entre el lorazepam y la atresia anal. Una vez más, los autores manifiestan que la evidencia científica es demasiado limitada como para ser categóricos en sus conclusiones.

En 2013, Bellantuono y col. (54) publican un meta-análisis cuya intención es revisar y actualizar de forma crítica la información disponible hasta la fecha. Recalcan la importancia de considerar cada componente de forma individual y no como un grupo farmacológico. Para ello, incluyen 12 estudios de casos y controles. Una de las limitaciones a las que se enfrentan es la escasez de artículos que analicen los efectos de las BZD por separado. Otra es que de esos 12 trabajos, 5 pertenecen al mismo autor (55-59). Finalmente, no hallan asociación entre la exposición a BZD durante el primer trimestre de gestación y posibles malformaciones congénitas.

La última revisión sistemática realizada al respecto data de 2018 y recopila rigurosamente los datos de 8 estudios de cohortes prospectivos, lo que reduce la posibilidad de que aparezcan sesgos. A pesar de no encontrar evidencias de riesgo de malformaciones congénitas asociadas al consumo de BZD, Grigoriadis y col. (45) vuelven a insistir en la necesidad de tratar sus resultados con cautela y de seguir investigando al respecto. Cabe mencionar que este meta-análisis arroja la posibilidad de que sí exista riesgo al emplear las BZD en combinación con AD.

Una vez acotado el contexto en el que nos movemos, procedemos a exponer las características consideradas más relevantes de los 12 artículos seleccionados para esta revisión (tabla 3).

TABLA 3. Resumen de los artículos revisados.

Artículo	BZD	Tipo de estudio	Muestra y exposición a BZD	Grupo control/no expuesto	Motivos para la prescripción/consumo	Exposición en el 1 ^{er} trimestre	Resultados
Kjaer col., 2007 (60)	DZP	Case-time-control	22.843 niños con anomalías congénitas expuestos a DZP, fenitoína y fenobarbital	38.151 niños sin AC	Prevenir/tratar convulsiones, estatus epiléptico y otros trastornos sin especificar	Todos los sujetos	Incremento significativo del riesgo de AC (OR 1.2). Según órganos en concreto: incremento significativo de defectos del tubo neural (OR 2.4), labio leporino con o sin paladar hendido (OR 1.8) y defectos en los miembros (OR 2.6)
Gidai col., 2008 (56)	CHL	Casos controles	35 nacidos vivos de una muestra de 88 embarazadas que se intentaron suicidar con CHL	22 hermanos	Intento suicidio	de 51% de los RN	No incremento del riesgo de AC en los nacidos vivos (OR 1.5). 16 abortos espontáneos y 35 inducidos por cuestiones sociales o por sospecha de AC
Gidai col., 2008 (55)	MDZ	Casos controles	10 nacidos vivos de una muestra de 32 embarazadas que se intentaron suicidar con MDZ	13 hermanos	Intento suicidio	de 80% de los RN	No incremento del riesgo de AC en los nacidos vivos (OR 1.3). 10 abortos espontáneos y 12 inducidos por cuestiones sociales o por sospecha de AC
Gidai col., 2008 (57)	ALP	Casos controles	10 nacidos vivos de una muestra de 30 embarazadas que se intentaron suicidar con MDZ	12 hermanos	Intento suicidio	de 60% de los RN	No incremento del riesgo de AC en los nacidos vivos (OR 2). 7 abortos espontáneos y 13 inducidos por cuestiones sociales o por sospecha de AC

TABLA 3 (continuación). Resumen de los artículos revisados.

Gidai y col., 2008 (59)	Casos controles	y	112 nacidos vivos de una muestra de 229 embarazadas que se intentaron suicidar con MDZ	112 hermanos	Intento suicidio	de	33% de los RN	No incremento del riesgo de AC en los nacidos vivos (OR 2). 40 abortos espontáneos y 73 inducidos por cuestiones sociales o por sospecha de AC
Oberlander y col., 2008 (61)	Todas las Cohortes BZD (aunque el 80% son LRZ, CLN y OXZ)		968 mujeres expuestas solo a BZD (44% a LRZ, 21.4% a CLN y 15% a OXZ). 359 expuestas a BZD + ISRS. 10.720 no expuestas	107.320 no expuestas	Depresión y otros trastornos sin especificar (excluyendo epilepsia)		Todos los sujetos	BZD: no incremento significativo del riesgo de AC, DCC, CIV y CIA. BZD + ISRS: incremento del riesgo de DCC
Almgren y col., 2009 (62)	Casos controles	y	71 embarazadas expuestas a CLN en monoterapia	900.379 recién nacidos del SMBR	Epilepsia		NE	No se hallan efectos del CLN sobre el PC de los recién nacidos
Tasci y col., 2009 (49)	Casos controles	y	31 embarazadas con DZP+FTI para la HG	30 mujeres solo con FTI para la HG	HG		Todos los sujetos	No incremento del riesgo de AC ni de problemas obstétricos (OR 3; p=0.29)
Gidai y col., 2010 (58)	Casos controles	y	43 nacidos vivos de una muestra de 107 embarazadas que se intentaron suicidar con MDZ	29 hermanos	Intento suicidio	de	55.8% de los RN	Incremento del riesgo de AC (OR 3.8). 19 abortos espontáneos y 43 inducidos

TABLA 3 (continuación). Resumen de los artículos revisados.

Källén y col., 2013 (63)	Todas las Cohortes BZD	1.932 expuestas a BZD en el 1 ^{er} trimestre	1.573.915 no expuestas a BZD en el 1 ^{er} trimestre	NE	Aprox. el 50% de las expuestas	Incremento del riesgo de EP (OR 3.31). ALP: incremento del riesgo de DCC, principalmente defectos septales (OR 2.43)
Ban y col., 2014 (64)	DZP y TMZ Cohortes	1.159 embarazadas expuestas a DZP y 379 a TMZ	370.978 mujeres	Ansiedad, depresión insomnio epilepsia)	Todos los sujetos e (no	No incremento del riesgo de AC para DZP (OR 1.02) ni para TMZ (OR 1.07).
Blotière y col., 2020 (65)	CLN Cohortes	980 embarazadas expuestas a CLN	1.875.733 mujeres	Epilepsia y otros trastornos psiquiátricos sin especificar	Todas las exposiciones en los primeros meses de embarazo	Incremento del riesgo de microcefalia (OR 10.2) proporcional a la dosis

Abreviaturas: AC = anomalías congénitas, ALP = alprazolam, BZD = benzodiazepinas, CHL = clordiazepóxido, CLN = clonazepam, CIA = comunicación interauricular, CIV = comunicación interventricular, DCC = defectos cardiovasculares congénitos, DZP = diazepam, EP = estenosis pilórica, FTI = fluidoterapia intravenosa, HG = hiperemesis gravídica, LRZ = lorazepam, MDZ = medazepam, NE = no especificado, NTZ = nitrazepam, OXZ = oxazepam, PC = perímetro cefálico, RN = recién nacidos, SMBR = *Sweedish Medical Birth Registry*, TMZ = temazepam.

4.2. Estudios de casos de intentos suicidas con BZD en mujeres gestantes

Gidai y col. (55-59) llevan a cabo cinco estudios donde valoran la capacidad teratógena de varias BZD individualmente: clordiazepóxido, medazepam (MDZ), alprazolam, diazepam y nitrazepam (NTZ). En esta revisión, al igual que sucede con el meta-análisis de Bellantuono y col. (54), un porcentaje considerable de los estudios incluidos forman parte de esta serie de publicaciones. Esto hace que sea importante tener en cuenta algunas peculiaridades, sesgos y características distintivas de estos artículos.

Los datos estudiados por Gidai y col. provienen de mujeres ingresadas en una clínica toxicológica de Budapest entre 1960 y 1993. El rasgo que todas ellas tienen en común es que intentaron suicidarse durante la gestación, motivo por el cual fueron internadas en dicho centro. El total de embarazadas que cumplieron estas características fue de 1044.

El tipo de estudio elegido por los investigadores es de casos y controles, lo que implica una evidencia inferior a la que pueden tener los de cohortes o los ensayos clínicos (que evidentemente no se pueden realizar por cuestiones éticas). Sin embargo, esta serie de trabajos tiene una cualidad y es que los controles no son recién nacidos elegidos al azar, sino que son los propios hermanos de los casos. El hecho de que tanto los casos como los controles compartan la misma madre contribuye a reducir posibles sesgos. No obstante, esto tiene una consecuencia negativa y no es otra que el reducido número de casos que se cumplen estos criterios y que pueden ser incluidos en los estudios (tabla 4).

TABLA 4. Tamaño muestral incluido en los estudios.

	CHL	MDZ	ALP	DZP	NTZ
Número casos	35	10	10	112	43
Número controles	22	13	12	112	29
Exposición en el primer trimestre (%)	51	80	60	33	55

Otra de las limitaciones que nos encontramos es que el momento de la autointoxicación difiere entre cada caso, si bien es cierto que las producidas en el primer trimestre superan (por poco) a las ocasionadas durante el resto de la gestación (tabla 4).

A pesar de que el feto puede ser dañado en cualquier momento del embarazo, el periodo de máximo riesgo para que se produzcan malformaciones es el primer trimestre, ya que la mayor parte de los órganos se desarrollan entre las semanas 3 y 8 (66). Debe tenerse esto presente ya que no se pueden achacar todos los efectos o malformaciones observadas en los recién nacidos a la posible teratogenia inducida por BZD. Asimismo, existen ciertas anomalías congénitas que son más comunes cuando el consumo del medicamento acontece en los últimos meses de la gestación.

Un ejemplo es el artículo que trata del DZP, donde tan solo el 30% de las embarazadas estuvieron expuestas al fármaco durante las semanas críticas. De las 37 mujeres que se intentan suicidar con DZP en el primer periodo del embarazo, 5 dan a luz a recién nacidos con malformaciones que a priori nos podrían hacer pensar en teratogenia (criptorquidia, displasia congénita de cadera, hernia inguinal congénita y pie zambo). Realmente, estas anomalías están

relacionadas con la exposición a agentes dañinos durante las últimas semanas de gestación y, por tanto, no es posible establecer una relación de causalidad entre el consumo de DZP en el primer trimestre y dichas malformaciones (59).

La característica más llamativa de esta serie de artículos quizás sea la razón por la que las madres consumieron las BZD: el intento de suicidio. Esto conlleva una serie de implicaciones que dificultan extrapolar los datos al resto de la población y, en consecuencia, habría que manejar sus resultados con cautela. El primer problema a tener en cuenta es que, afortunadamente, el número de gestantes que pretende suicidarse es bastante reducido.

Según Gidai y col. (55-59), los intentos autolíticos en mujeres embarazadas siguen un patrón que se cumple en todos los estudios realizados: se trata de mujeres jóvenes, primíparas, solteras y de un nivel socioeconómico bajo. Además, muchas de ellas tienen trastornos psiquiátricos y/o son fumadoras y bebedoras habituales (tabla 5). Estos factores pueden producir anomalías congénitas por sí mismos, sin necesidad de consumir BZD (67). De hecho, muchos de los lactantes incluidos en estos estudios nacen con síndrome de abstinencia neonatal (SAN), que se manifiesta con microcefalia, pliegue palmar único, paladar alto y arqueado, estrabismo y facies característica (fisura palpebral pequeña, puente nasal bajo, labio superior delgado y surco nasolabial liso) (56).

TABLA 5. Hábitos tóxicos de las madres, que en algunos casos llegan a producir SAN.

	CHL		MDZ		ALP		DZP		NTZ	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Número de casos	35	100	10	100	10	100	112	100	43	100
Madre fumadora	19	54.3	6	60	3	30	47	42	23	53.5
Madre bebedora (moderada-severa)	9	25.7	2	20	2	20	17	15.2	11	25.6

Otra de las peculiaridades que conllevan los autoenvenenamientos es que las dosis ingeridas son elevadas y, con frecuencia, en combinación con otros fármacos. Por tanto, es complicado aplicar los datos obtenidos a la población general, así como establecer una relación de causa-efecto con cada uno de los fármacos consumidos.

Como vemos en la tabla 3, un número no despreciable de embarazadas intoxicadas opta por abortar, ya sea por sus circunstancias personales o por la creencia de que los medicamentos empleados para el intento de suicidio pueden traer consecuencias dañinas para el feto. En cambio, también hay mujeres que sufren abortos espontáneos, lo que puede generar dudas acerca de la causa de dichas pérdidas y su posible relación con la ingesta de BZD.

Aclarados sesgos, cualidades y posibles limitaciones de las publicaciones de Gidai y col. (55-59), se exponen a continuación los resultados obtenidos para cada benzodiazepina en estos y otros trabajos revisados.

4.3. Diazepam

Al ser uno de los principios activos más ampliamente prescritos, el diazepam constituye una parte importante de esta revisión junto al clonazepam (23). Cuatro de los doce artículos seleccionados investigan su posible relación con el riesgo teratogénico (49,59,60,64). Si nos fijamos en la tabla 3, veremos que existe discordancia entre los resultados obtenidos por cada uno de los estudios. Tres de ellos (49,59,64) concluyen que no existe dicha asociación con daños fetales. Sin embargo, Kjaer y col. (60) sí hallan una cierta relación, aunque esta esté “en el límite de lo significativo”. Los autores observan un riesgo aumentado para las siguientes anomalías congénitas: defectos del tubo neural (OR 1.2; 95% IC 1.0 – 1.4), de los miembros (OR 2.6; 95% IC 1.3 – 4.9 y labio leporino con o sin paladar hendido (OR 2.4; 95% IC 1.5 – 3.7).

En cualquier caso, hay que tener en cuenta que existe heterogeneidad entre las metodologías aplicadas por cada uno de los trabajos. Lo más llamativo es la enorme diferencia entre los distintos tamaños muestrales, pero también en las dosis consumidas de DZP, el trimestre de embarazo y el motivo por el que se produjo la ingesta (tabla 6). De hecho, es posible que los resultados discordantes de Kjaer y col. (60) se deban a que la muestra empleada está constituida mayoritariamente por embarazadas con epilepsia. Blotière y col. (65), en su estudio sobre las malformaciones congénitas asociadas a los fármacos antiepilépticos, descubren que las mujeres expuestas a dichos medicamentos son mayores, con ingresos más bajos y padecen diabetes pregestacional más frecuentemente que las mujeres que no reciben esa medicación. Por tanto, no se sabe si estas características podrían estar sesgando los resultados.

TABLA 6. Resumen de las características metodológicas de cada artículo.

	Tamaño muestral (n)	1 ^{er} trimestre (%)	Motivo de consumo/prescripción
Kjaer y col. (60)	22.843	100	Epilepsia
Gidai y col. (59)	112	33	Intento de suicidio
Tasci y col. (49)	31	100	Hiperemesis
Ban y col. (64)	1.159	100	Ansiedad y depresión

Además de lo expuesto en el apartado anterior sobre el artículo de Gidai y col. (59), cabe destacar el reducido porcentaje de mujeres que se intentaron suicidar con DZP en el primer trimestre (33%), por lo que es complicado atribuir las 15 malformaciones halladas a esta BZD. Es más, en 9 de los 15 casos, la embarazada ingirió el DZP en combinación con agentes teratógenos ya conocidos (fenitoína¹).

Tasci y col. (49) concluyen que, aunque haya que ser prudentes al respecto, el DZP no solo no es significativamente perjudicial para el feto (OR 3; p = 0.29), sino que su uso en combinación con fluidoterapia intravenosa es beneficiosa para aquellas mujeres que sufren hiperemesis gravídica.

Por último, Ban y col. (64) comparan el riesgo producido por el consumo de DZP en mujeres durante el primer trimestre con el de embarazadas diagnosticadas de ansiedad o

¹ La fenitoína se engloba en la Categoría de riesgo D de la FDA (48).

depresión, pero sin medicar. En la muestra de recién nacidos expuestos al fármaco se reportan 31 anomalías congénitas, entre ellas: 12 de tipo cardíaco, 9 genitourinarias y 6 de los miembros. Sin embargo, no se puede determinar que exista una asociación significativa (OR 1.02; 99% IC 0.63 – 1.64). Asimismo, al tomar el DZP en combinación con algún antidepresivo, el riesgo se mantiene prácticamente invariable (OR 1.07; 99% IC 0.53 – 2.17).

4.4. Clordiazepóxido

De los estudios empleados para esta revisión, solo uno valora los efectos del CHL (56). Además, el 42.9% de las mujeres incluidas en la muestra había ingerido este fármaco en combinación con otros, que en muchas ocasiones también eran BZD: diazepam, nitrazepam o meprobamato.

Tras comparar el porcentaje de anomalías en RN expuestos (17.1%), RN expuestos entre las semanas 4 y 12 de embarazo (22.2%) y hermanos no expuestos (13.6%), Gidai y col. (56) concluyen que no existe una asociación significativa entre el CHL y las anomalías congénitas (OR 1.5; 95% IC 0.4 – 4.4). Es decir, no parece que esa BZD tenga efectos teratogénicos incluso ingerido de forma masiva.

No obstante, este artículo sí identifica una relación proporcional entre las dosis de CHL consumidas en los 2 últimos trimestres de gestación y el crecimiento intrauterino retardado (CIR). Este hallazgo se vuelve más evidente cuando la autointoxicación se produce con un solo fármaco.

4.5. Medazepam

De nuevo, en esta revisión incluimos un artículo de Gidai y col. (55) para referirnos al MDZ. Con este estudio nos enfrentamos a dos grandes limitaciones: el reducido tamaño muestral ($n=10$) y el elevado porcentaje de mujeres expuestas a más de un medicamento (40%). Finalmente, los autores no encuentran asociación entre el consumo masivo de MDZ y consecuencias teratógenas fetales (OR 1.3; 95% IC 0.1 – 24.3).

En este caso, no se hallaron evidencias de CIR, pero sí resulta llamativa la cantidad de recién nacidos cuyas madres tomaron MDZ en el primer trimestre de embarazo y posteriormente presentaron hemangiomas (3 de 5). Según Gidai y col., este descubrimiento requiere una investigación exhaustiva añadida.

4.6. Alprazolam

Al igual que sucedía con el MDZ, la muestra empleada ($n=10$) para realizar el estudio es demasiado escasa como para sacar conclusiones absolutas. En este caso, Gidai y col. (57) señalan que tan solo una de las mujeres consumió ALP en combinación con otro medicamento, concretamente *Tardyl*².

² *Tardyl* es una combinación de amobarbital, glutetimida y prometazina.

La proporción de recién nacidos con anomalías congénitas en el grupo de expuestos en relación con la de no expuestos no es significativa (OR 2; 95% IC 0.2 – 22.0), concluyendo así la no asociación entre ALP y teratogenia en el grupo estudiado.

Por otra parte, no hay hallazgos de crecimiento intrauterino retardado. De hecho, al pesar a los recién nacidos se puede comprobar que la media es significativamente más elevada en los bebés expuestos a ALP durante el embarazo que en los no expuestos (OR 5.6; $p < 0.0001$).

Estudios realizados en ratas preñadas a las que se les daban altas dosis de ALP, describen incrementos tanto en las anomalías vertebrales como en las pérdidas fetales (68). Si bien es cierto que no es adecuado extrapolar las malformaciones congénitas de unas especies a otras, es relevante el hecho de que uno de los lactantes presentaba pectus excavatum al nacer. Esta es también una anomalía esquelética y, en ocasiones, se asocia a malformaciones de la columna vertebral torácica. Por ello, distintos autores instan a la comunidad científica a seguir realizando investigaciones al respecto (57).

En esta revisión se incluye el trabajo de Källén y col. (63), que contempla los posibles efectos adversos del ALP y que será revisado posteriormente (epígrafe 4.10.2.). Sin embargo, a modo de resumen, cabe señalar que dicho estudio describe un incremento significativo del riesgo de desarrollar malformaciones congénitas severas y defectos cardíacos asociado al consumo prenatal de ALP.

4.7. Clonazepam

Las indicaciones terapéuticas del CLN son las epilepsias junto con las crisis focales y el “status” epiléptico (69). Por ello, las publicaciones incluidas en esta revisión toman como muestra una población de embarazadas con patología comicial, fundamentalmente.

La primera de ellas (62) tiene como objetivo evaluar el posible efecto del CLN sobre el perímetro cefálico. De los recién nacidos expuestos intraútero, 71 lo hacen en forma de monoterapia y 43 en combinación con otros medicamentos. Tras procesar los resultados, no se puede concluir que exista asociación alguna entre el consumo materno de CLN en monoterapia durante la gestación y variaciones significativas del perímetro cefálico neonatal.

Los resultados de Almgren y col. (62) son puestos en duda a través de un reciente estudio (65) de 2019 que sí halla una relación significativa entre la exposición prenatal a CLN y la microcefalia (OR 10.2; 95% IC 2.1 – 30.0). Esta publicación puede considerarse novedosa ya que, según los autores, dicha asociación “nunca antes había sido reportada”. Asimismo, resulta interesante que el riesgo producido por el CLN sea proporcional a la dosis, siendo máximo cuando el consumo supera los 50 mg (OR 20.3; 95% IC 2.4 – 74.5). Como ya se había observado y comentado con anterioridad para el caso del diazepam, en el estudio de Blotière y col. (65) sobre el riesgo de malformaciones asociadas a la exposición prenatal de fármacos antiepilépticos, el grupo de gestantes expuestas a clonazepam ($n = 980$) estaba formado por mujeres más añosas, de ingresos más bajos y con una prevalencia mayor de diabetes pregestacional que en el grupo control.

4.8. Nitrazepam

En uno de los trabajos de Gidai y col. (58), sobre posibles anomalías congénitas derivadas del empleo de dosis altas de nitrazepam, se estudió una muestra de 43 recién nacidos cuyas madres intentaron suicidarse con este fármaco durante la gestación, en el 55.8% de los casos en el primer trimestre. Además, el 51.2% lo hizo consumiendo nitrazepam en combinación con otros fármacos.

Este estudio (58) identifica una proporción de anomalías congénitas significativa en comparación con el grupo de control (OR 2.6; 95% IC 1.2 – 15.2). No obstante, cabe mencionar que las malformaciones registradas fueron clasificadas como “leves” (hernia inguinal congénita, tortícolis y pectus excavatum) y el intervalo de confianza es considerablemente amplio. Además, llama la atención que no se observase mucha diferencia entre el porcentaje de anomalías congénitas en embarazadas expuestas a NTZ durante el primer trimestre en comparación con las expuestas durante el resto de la gestación (29.2% vs. 31.6%).

Basándose en dos publicaciones de 2008 (70,71), los autores postulan que los efectos dañinos del NTZ podrían deberse a su almacenamiento en el mesénquima fetal. Existe un grupo de proteínas de señalización (*Wnt*) necesarias para el correcto desarrollo de los tejidos óseo y muscular. Para llevar a cabo su función, requieren de un sistema de transporte y reciclaje (Complejo *Retromer*). Cuando se produce un acúmulo mesenquimal de NTZ, éste daña el complejo *Retromer*, impidiendo el correcto funcionamiento de las proteínas *Wnt*. Si esta hipótesis fuera cierta, las malformaciones descritas se explicarían por la interrupción del metabolismo proteico en el feto y serían independientes del trimestre de gestación.

4.9. Temazepam

Una de las publicaciones comentadas en el epígrafe del Diazepam, la de Ban y col. (64), contempla también los posibles efectos teratogénicos del TMZ. Hay diferencia en el número de recién nacidos incluidos en cada muestra de estudio, que para este fármaco es notablemente inferior ($n = 379$ vs. $n = 1.159$).

Entre los lactantes cuyas madres habían consumido TMZ durante el primer trimestre, 11 presentaban algún tipo de anomalía congénita, entre ellas: 4 de tipo cardíaco y 2 relacionadas con el sistema nervioso. Tras procesar los resultados, los autores concluyen que no existe incremento estadísticamente significativo del riesgo de anomalías congénitas mayores asociado al consumo materno de TMZ durante el primer trimestre de la gestación (OR 1.07; 99% IC 0.49 – 2.37).

Igualmente, cuando la administración se produce en combinación con un antidepresivo, el riesgo general de anomalías congénitas mayores se mantiene prácticamente invariable (OR 1.13; 99% IC 0.41 – 3.07).

4.10. Benzodiazepinas como grupo farmacológico

De las doce publicaciones incluidas en esta revisión, dos de ellas (61,63) no evalúan los efectos de cada droga individualmente, sino que lo hacen considerándolas como un grupo farmacológico. Para algunos autores, esta metodología no es del todo acertada ya que a pesar

de compartir muchas características, cada benzodiazepina tiene sus propiedades particulares (54-59).

4.10.1. Benzodiazepinas solas y asociadas a ISRS

En el trabajo de Oberlander y col. (2008) sobre posibles malformaciones congénitas mayores tras exposición prenatal a ISRS y BZD, se estudió la incidencia de tales anomalías tras exposición intrauterina a ISRS administrados solos, BZD solas, o ISRS en combinación con BZD, comparada con la incidencia en niños no expuestos (61).

Pese a que no se establece una distinción por principios activos, el 80% de las BZD incluidas en este estudio lo conforman el lorazepam, el clonazepam y el oxazepam (tabla 7). En total, se incluyeron 968 embarazadas expuestas a alguna BZD durante el primer trimestre frente a 107.320 no expuestas.

Además, se evaluaron los efectos fetales de la combinación BZD + ISRS, para lo que se incorporaron 359 mujeres. Entre los antidepresivos, los más frecuentemente empleados son: paroxetina, sertralina y fluoxetina (tabla 7).

TABLA 7. Distribución de las BZD y los ISRS en la muestra.

BZD	Frecuencia de uso (%)	ISRS	Frecuencia de uso (%)
Lorazepam	44.0	Paroxetina	37.0
Clonazepam	21.4	Sertralina	24.3
Oxazepam	15.0	Fluoxetina	24.2
Alprazolam	6.8	Venlafaxina	7.1
Temazepam	5.1	Fluvoxamina	4.6
Diazepam	5.0	Citalopram	2.8
Clobazam	1.6		
Bromazepam	0.3		
Triazolam	0.3		
Clordiazepóxido	0.2		
Flurazepam	0.2		
Nitrazepam	0.1		

A partir de los resultados obtenidos en el estudio (tabla 8), se observa que el uso aislado de BZD no se asocia con un incremento significativo del riesgo fetal para malformaciones congénitas, defectos cardiovasculares congénitos o defectos del septo ventricular o auricular. No obstante, el empleo de la combinación BZD + ISRS se relaciona con defectos congénitos cardíacos.

TABLA 8. Resultados obtenidos por Oberlander y col. (61), con las cifras estadísticamente significativas en negrita.

Anomalías congénitas severas			
	n	Incidencia (95% IC)	Riesgo atribuible ajustado por la regresión
No exposición (n = 107.320)	3.369	3.14 (3.04-3.25)	-
BZD (n = 968)	31	3.2 (2.27-4.51)	-0.41 (-1.51-0.69)
BZD + ISRS (n = 359)	20	5.57 (3.63-8.45)	1.65 (-0.49-3.79)
Defectos congénitos cardíacos			
	n	Incidencia (95% IC)	Riesgo atribuible ajustado por la regresión
No exposición (n = 107.320)	512	0.48 (0.44-0.52)	-
BZD (n = 968)	5	0.52 (0.22-1.2)	-0.13 (-0.55-0.29)
BZD + ISRS (n = 359)	6	1.67 (0.77-3.6)	1.18 (0.18-2.18)
Defectos del septo ventricular			
	n	Incidencia (95% IC)	Riesgo atribuible ajustado por la regresión
No exposición (n = 107.320)	219	0.20 (0.19-0.25)	-
BZD (n = 968)	3	0.31 (0.11-0.91)	0.05 (-0.26-0.36)
BZD + ISRS (n = 359)	2	0.56 (0.15-2.01)	0.35 (-0.26-0.96)
Defectos del septo auricular			
	n	Incidencia (95% IC)	Riesgo atribuible ajustado por la regresión
No exposición (n = 107.320)	75	0.07 (0.06-0.09)	-
BZD (n = 968)	1	0.10 (0.02-0.58)	0.02 (-0.16-0.20)
BZD + ISRS (n = 359)	0	0.00 (0.00-1.06)	-0.01 (-0.31-0.30)

4.10.2. Benzodiazepinas como sustancias activas sobre el SNC

En el estudio de Källén y col. (2013) se hace una revisión y resumen de la literatura científica sobre el uso o consumo de drogas que actúan sobre el SNC, durante la gestación. Se incluye un amplio abanico de sustancias, entre ellas opioides, anticonvulsivantes, fármacos antiparkinsonianos, neurolépticos, sedantes e hipnóticos, antidepresivos, psicoestimulantes y otras sustancias activas sobre el SNC (63). Asimismo, estudiaron la exposición de mujeres embarazadas a este tipo de sustancias y una posible asociación con malformaciones en la descendencia. El total de recién nacidos incluidos en la muestra cuyas madres tomaron alguna BZD durante el primer trimestre de embarazo fue de $n = 1.932$. La mayoría de estas exposiciones fueron a diazepam, oxazepam, alprazolam y flunitrazepam.

A la hora de analizar los datos, conviene tener presente que no se dividieron los grupos por trimestres de gestación. A pesar de ello, no se encontró ninguna relación entre el consumo de BZD y las siguientes anomalías congénitas: malformaciones relativamente severas, defectos cardíacos, paladar hendido, pie zambo y poli/sindactilia. La única patología que podría ser consecuencia de estos medicamentos, a la luz de los resultados, es la estenosis pilórica (OR 3.31) (tabla 9). Aun así, Källén y col. (63) aconsejan interpretar estos datos con prudencia dado que el tamaño muestral no se considera lo suficientemente grande como para extraer conclusiones definitivas.

Aunque podría parecer que estos fármacos no tienen efectos teratógenos, si nos fijamos en los apartados de “malformaciones relativamente severas” y “defectos cardíacos”, y se desglosan en BZD concretas, se observa un cambio. Es entonces cuando se pone de manifiesto la relación estadísticamente significativa que tiene el alprazolam con dichos eventos patológicos y que, sin duda, requiere de una investigación más completa (OR 1.97 y OR 2.43, para cualquier malformación relativamente severa y defectos cardíacos, respectivamente) (tabla 9).

TABLA 9. Resultados de Källén y col. (63) divididos por patologías. En negrita, los datos estadísticamente significativos.

		OR	95% IC
Cualquier malformación relativamente severa	Todas las BZD	1.11	0.92-1.35
	ALP	1.97	1.38-2.02
Defectos cardíacos	Todas las BZD	1.25	0.92-1.71
	ALP	2.43	1.42-4.15
Paladar hendido	Todas las BZD	0.54	0.11-1.59
Estenosis pilórica	Todas las BZD	3.31	1.43-6.51
Pies zambos	Todas las BZD	0.96	0.31-2.24
Poli/sindactilia	Todas las BZD	0.65	0.18-1.67

5. CONCLUSIONES

En base a la revisión bibliográfica realizada, se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- Las benzodiazepinas constituyen uno de los grupos farmacológicos más ampliamente consumidos y prescritos en el mundo, incluyendo el periodo prenatal.
- Estos fármacos producen tolerancia, por lo que un consumo prolongado y sin control adecuado puede llegar a causar dependencia e incluso síndrome de abstinencia. Además, en ocasiones son empleadas con fines recreativos e incluso autolíticos.
- Llevar a cabo investigaciones en mujeres embarazadas implica una serie de dificultades, motivo por el cuál la evidencia científica publicada al respecto es limitada. Consecuentemente, tanto el perfil de seguridad como los posibles efectos teratógenos de dichos fármacos continúa generando incertidumbre.
- Tras revisar los artículos publicados en los últimos años, podemos concluir que los conocimientos consistentes al respecto siguen siendo demasiado escasos como para hacer afirmaciones categóricas.
- Si bien es cierto que la mayor parte de la evidencia apunta hacia la no teratogenia de las benzodiazepinas, aún quedan dudas por resolver: ¿está el diazepam relacionado con defectos del tubo neural, de los miembros o con el labio leporino?, ¿realmente el clordiazepóxido causa CIR?, ¿qué pasa con los hemangiomas relacionados con el medazepam?, ¿y con la microcefalia y el clonazepam?, ¿cuál es el periodo de máximo riesgo al tomar nitrazepam?, ¿cuál es el papel de las benzodiazepinas en la estenosis hipertrófica de píloro?
- En numerosas ocasiones, el consumo de benzodiazepinas se produce en conjunto con ISRS. A pesar de que se haya encontrado una relación entre dicha combinación y defectos congénitos cardíacos, la evidencia al respecto continúa siendo reducida.
- La decisión de prescribir una benzodiazepina a una mujer embarazada ha de ser fruto del consenso entre el personal sanitario y la futura madre, siempre que haya sido debidamente informada de las ventajas y riesgos que dicha elección pueda suponer.

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) World Health Organization: regional office for Europe. The European mental health action plan 2013–2020. Copenhagen: World Health Organization 2013.
- (2) Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud ENSE, España 2017. Serie informes monográficos #1 - SALUD MENTAL. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social 2019.
- (3) Murray CJ, Richards MA, Newton JN, Fenton KA, Anderson HR, Atkinson C, et al. UK health performance: findings of the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;381(9871):997-1020.
- (4) Wu T, Jia X, Shi H, Niu J, Yin X, Xie J, et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2021;281:91-98.
- (5) World Health Organization. Gender and women's mental health. 2001. Disponible en: <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/gender-and-women-s-mental-health>. Acceso 01/04/2021.
- (6) Thorsness KR, Watson C, LaRusso EM. Perinatal anxiety: approach to diagnosis and management in the obstetric setting. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219(4):326-345.
- (7) Öhman SG, Grunewald C, Waldenström U. Women's worries during pregnancy: testing the Cambridge Worry Scale on 200 Swedish women. *Scand J Caring Sci* 2003;17(2):148-152.
- (8) Dennis CL, Falah-Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210(5):315-323.
- (9) Shyken JM, Babbar S, Babbar S, Forinash A. Benzodiazepines in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2019;62(1):156-167.
- (10) Grigoriadis S, Graves L, Peer M, Mamisashvili L, Ruthirakuhan M, Chan P, et al. Pregnancy and Delivery Outcomes Following Benzodiazepine Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2020;65(12):821-834.
- (11) Dalke KB, Wenzel A, Kim DR. Depression and Anxiety During Pregnancy: Evaluating the Literature in Support of Clinical Risk-Benefit Decision-Making. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18(6):59.
- (12) Lorenzo Fernández Pd, Moreno González A, Lizasoain Hernández I, Leza Cerro JC, Moro Sánchez MA, Portolés Pérez A, Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica*. 18th ed.: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2015.
- (13) Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm* 2013;28(9):538-548.

- (14) Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Rang y Dale Farmacología. 9ª ed.: Barcelona: Elsevier; 2020.
- (15) Trevor AJ. Fármacos sedantes-hipnóticos. In: Katzung. Farmacología básica y clínica, 14e New York, NY: McGraw-Hill Education-Lange; 2019.
- (16) Greenblatt DJ, Allen MD, Noel BJ, Shader RI. Acute overdose with benzodiazepine derivatives. Clin Pharmacol Ther 1977;21(4):497-514.
- (17) Acuña JP. Intoxicación grave por psicofármacos. Revista Médica Clínica Las Condes 2011;22(3):332-339.
- (18) Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 11e: McGraw-Hill Education 2019.
- (19) Meehan TJ, Bryant SM, Aks SE. Drugs of abuse: the highs and lows of altered mental states in the emergency department. Emerg Med Clin North Am 2010;28(3):663-682.
- (20) Spivey WH. Flumazenil and seizures: analysis of 43 cases. Clin Ther 1992;14(2):292-305.
- (21) Hollingworth SA, Siskind DJ. Anxiolytic, hypnotic and sedative medication use in Australia. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19(3):280-288.
- (22) Simó Miñana J. Utilización de medicamentos en España y en Europa. Aten Primaria 2012;44(6):335-347.
- (23) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2010-2019. 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes-ansioliticos-hipnoticos-espana-2010-2018/>. Acceso 17/02/2021.
- (24) Matud-Aznar MP, García-Pérez L, Bethencourt-Pérez JM, Rodríguez-Wangüemert C. Género y uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España. J Fem Gend Women Stud 2017;5:23-31.
- (25) Barrios A, Mateos R. Patrón epidemiológico del uso de benzodiazepinas. FarmaJournal 2020;5(2):7-14.
- (26) Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2006/10.
- (27) Stahl SM. Don't ask, don't tell, but benzodiazepines are still the leading treatments for anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2002;63(9):756-757.

- (28) Bais B, Molenaar NM, Bijma HH, Hoogendijk WJG, Mulder CL, Luik AI, et al. Prevalence of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs exposure before, during and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;269:18-27.
- (29) Sedov ID, Cameron EE, Madigan S, Tomfohr-Madsen LM. Sleep quality during pregnancy: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018;38:168-176.
- (30) Mindell JA, Jacobson BJ. Sleep disturbances during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2000;29(6):590-597.
- (31) Ramu B, Mohan P, Rajasekaran MS, Jayanthi V. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux in pregnancy. *Indian J Gastroenterol* 2011;30(3):144-147.
- (32) Chen SJ, Shi L, Bao YP, Sun YK, Lin X, Que JY, et al. Prevalence of restless legs syndrome during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018;40:43-54.
- (33) Kanto JH. Use of benzodiazepines during pregnancy, labour and lactation, with particular reference to pharmacokinetic considerations. *Drugs* 1982;23(5):354-380.
- (34) Vicens Caldentey C, Fiol Gelabert F. Abordaje de la deshabitación de benzodiazepinas en atención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008;32(2):52-57.
- (35) Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(27-28):473-480.
- (36) Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2017 National Survey on Drug Use and Health. 2018. Disponible en: <https://www.samhsa.gov/data/report/2017-nsduh-annual-national-report>. Acceso 24/02/2021.
- (37) Soumerai SB, Simoni-Wastila L, Singer C, Mah C, Gao X, Salzman C, et al. Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatr Serv* 2003;54(7):1006-1011.
- (38) Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend* 2012;125(1-2):8-18.
- (39) Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug Alcohol Depend* 2019;200:95-114.
- (40) Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161(2):332-342.

- (41) Alexander B, Perry PJ. Detoxification from benzodiazepines: schedules and strategies. *J Subst Abuse Treat* 1991;8(1-2):9-17.
- (42) Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES, Appelbaum PS, Gelenberg AJ, Leonard HL, et al. Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000;157(12):1933-1940.
- (43) Gopalan P, Glance JB, Azzam PN. Managing benzodiazepine withdrawal during pregnancy: case-based guidelines. *Arch Womens Ment Health* 2014;17(2):167-170.
- (44) Hanley GE, Mintzes B. Patterns of psychotropic medicine use in pregnancy in the United States from 2006 to 2011 among women with private insurance. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:242.
- (45) Grigoriadis S, Graves L, Peer M, Mamisashvili L, Tomlinson G, Vigod SN, et al. Maternal Anxiety During Pregnancy and the Association With Adverse Perinatal Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* 2018;79(5):17r12011.
- (46) Papaseit E, García-Algar O, Farré M. Talidomida: una historia inacabada. *An Pediatr (Barc)* 2013;78(5):283-287.
- (47) Emanuel M, Rawlins M, Duff G, Breckenridge A. Thalidomide and its sequelae. *Lancet* 2012;380(9844):781-783.
- (48) International Medical Texts. Guía de Clasificación Teratogénica FDA. 2012.
- (49) Tasci Y, Demir B, Dilbaz S, Haberal A. Use of diazepam for hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(4):353-356.
- (50) Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998;317(7162):839-843.
- (51) Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(1):46-48.
- (52) Asociación de víctimas de la talidomida en España. AVITE 2019. Acceso 11/04/2021.
- (53) Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv* 2002;53(1):39-49.
- (54) Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G, Santone G. Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35(1):3-8.

- (55) Gidai J, Acs N, Bánhidly F, Czeizel AE. A study of the effects of large doses of medazepam used for self-poisoning in 10 pregnant women on fetal development. *Toxicol Ind Health* 2008;24(1-2):61-68.
- (56) Gidai J, Acs N, Bánhidly F, Czeizel AE. A study of the teratogenic and fetotoxic effects of large doses of chlordiazepoxide used for self-poisoning by 35 pregnant women. *Toxicol Ind Health* 2008;24(1-2):41-51.
- (57) Gidai J, Acs N, Bánhidly F, Czeizel AE. An evaluation of data for 10 children born to mothers who attempted suicide by taking large doses of alprazolam during pregnancy. *Toxicol Ind Health* 2008;24(1-2):53-60.
- (58) Gidai J, Acs N, Bánhidly F, Czeizel AE. Congenital abnormalities in children of 43 pregnant women who attempted suicide with large doses of nitrazepam. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(2):175-182.
- (59) Gidai J, Acs N, Bánhidly F, Czeizel AE. No association found between use of very large doses of diazepam by 112 pregnant women for a suicide attempt and congenital abnormalities in their offspring. *Toxicol Ind Health* 2008;24(1-2):29-39.
- (60) Kjær D, Horvath-Puhó E, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sørensen HT, et al. Use of phenytoin, phenobarbital, or diazepam during pregnancy and risk of congenital abnormalities: a case-time-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(2):181-188.
- (61) Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Riggs W, Aghajanian J, Hertzman C. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008;83(1):68-76.
- (62) Almgren M, Källén B, Lavebratt C. Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero--influence on head circumference in newborns. *Seizure* 2009;18(10):672-675.
- (63) Källén B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel)* 2013;6(10):1221-1286.
- (64) Ban L, West J, Gibson JE, Fiaschi L, Sokal R, Doyle P, et al. First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of major congenital anomalies: a United Kingdom population-based cohort study. *PLoS One* 2014;9(6):e100996.
- (65) Blotière PO, Raguideau F, Weill A, Elefant E, Perthus I, Goulet V, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology* 2019;93(2):e167-e180.
- (66) Pérez Landeiro A, Allende-Bandrés MA, Agustín Fernández MJ, Palomo Palomo P. Teratogénesis: clasificaciones. *Farm Hosp* 2002;26(3):171-177.

- (67) Bergman U, Rosa FW, Baum C, Wiholm BE, Faich GA. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet* 1992;340(8821):694-696.
- (68) Esaki K, Oshio K, Yanagita T. Effects of oral administration of alprazolam (TUS-1) on the rat fetus: experiment on drug administration during the organogenesis period. *Preclin Rep Cent Inst Exp Anim* 1981;7:65-77.
- (69) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Rivotril 0,5 mg comprimidos. Junio 2019. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/52334/FT_52334.pdf. Acceso 20/04/2021.
- (70) Yang PT, Lorenowicz MJ, Silhankova M, Coudreuse DYM, Betist MC, Korswagen HC. Wnt signaling requires retromer-dependent recycling of MIG-14/Wntless in Wnt-producing cells. *Dev Cell* 2008;14(1):140-147.
- (71) Belenkaya TY, Wu Y, Tang X, Zhou B, Cheng L, Sharma YV, et al. The retromer complex influences Wnt secretion by recycling wntless from endosomes to the trans-Golgi network. *Dev Cell* 2008;14(1):120-131.