

## MEDICAMENTS I EMBARÀS. RECOMANACIONS PRÀCTIQUES.

**Joan Costa i Pagès.** Metge i farmacòleg clínic  
Membre de la Comissió d'Informació Terapèutica.  
Servei Català de la Salut

### Resum

Durant l'embaràs la majoria de dones prenen medicaments, ja sigui prescrits o com a automedicació. El consell sobre l'ús de fàrmacs abans i/o durant l'embaràs constitueix un veritable repte. Els estudis d'utilització constaten un ús important de medicaments entre les dones embarassades. Els defectes congènits són de causa desconeguda, i és l'exposició a substàncies químiques, entre les quals es troben els fàrmacs, la causa que produeix malformacions en menys de l'1% dels casos. Un assessorament acurat pot permetre equilibrar el risc de prendre un medicament contra el risc de no prendre'l i deixar de tractar una patologia. Els consells necessiten adaptar-se a la persona, al seu problema de salut i a l'etapa de gestació, però es veuen obstaculitzats per la manca de dades de seguretat sobre els fàrmacs en l'embaràs i el puerperi i la manca d'unes classificacions de risc acurades. L'avaluació de la relació benefici-risc durant l'embaràs no és estàtica i evoluciona segons com ho fa l'embaràs i el coneixement. La informació sobre la seguretat dels fàrmacs es nodrirà a curt termini amb dades de registres d'ús, la qual cosa permetrà una informació més actualitzada. El consell sobre el tractament d'una embarassada pot requerir la participació d'equips multidisciplinaris (metge d'atenció primària assessorat pel ginecòleg, pediatre i d'altres professionals de la salut) per avaluar-ne la idoneïtat i seguretat segons les característiques de la dona i d'un medicament concret durant una determinada etapa del desenvolupament del fetus.

### Paraules clau:

Embaràs, categoria de risc (medicaments durant l'embaràs) i malformacions.

### Introducció

Generalment, quan una embarassada pren un fàrmac, ella i el seu futur fill poden estar exposats a algun risc. Alguns dels efectes de l'exposició seran beneficiosos, mentre que d'altres poden ser lesius per a un d'ells o per a tots dos.<sup>1</sup>

Durant l'embaràs una dona es pot tractar per tres circumstàncies: condicions mèdiques preexistents, malalties concomitants i afeccions induïdes pel mateix embaràs.

El consell de "consulti el seu metge/farmacèutic abans de l'ús del medicament", comporta una sèrie de consultes a metges generals, obstetres, metges especialistes i farmacèutics. No obstant això, molts dels professionals no tenen els seus coneixements actualitzats per sospesar els beneficis i riscos de prescriure –o no prescriure– diversos tractaments en diferents circumstàncies.

En general, se sap poc del risc dels efectes adversos dels fàrmacs durant l'embaràs i, en concret, del risc de malformacions. Amb la informació bàsica, és possible desenvolupar una aproximació pràctica que permet al professional prevenir aquests efectes adversos, mentre facilita el tractament necessari per a la mare o el futur fill i, al mateix temps, tractar aquesta incertesa.

El BIT ja havia publicat dos números dedicats a aquesta temàtica.<sup>2,3</sup> En aquest número es pretén actualitzar els coneixements en l'ús de medicaments durant l'embaràs.

A continuació es resumeixen els reptes que suposa el consell sobre el tractament farmacològic abans i/o durant l'embaràs.<sup>4</sup>

## Repte 1: assessorament preconcepcional

Potencialment és el més beneficiós. S'ha d'oferir a totes les dones com a part de l'atenció mèdica de rutina. L'objectiu és que les dones prenguin la dosi eficaç més baixa dels fàrmacs menys tòxics durant el període més curt per mantenir la seva condició patològica sota control i aconseguir el millor resultat possible de l'embaràs. Les possibilitats són: **l'increment de la medicació** (p. ex. control més estricte de glucèmia), **la retirada del tractament** (p. ex. estatines en la hipercolesterolèmia) i dels medicaments no imprescindibles, si és possible (p. ex. antihistamítics en la rinitis), i d'altres vegades **la substitució** per medicaments alternatius (p. ex. substituir l'àcid valproic per un altre antièpilèptic).

L'avantatge de l'assessorament preconcepcional és que la medicació es pot interrompre d'una manera controlada (p. ex. no és desitjable aturar un anticancerós o un antidepressiu sobtadament) i l'efectivitat del nou tractament es pot avaluar abans de l'embaràs. És important que la dona no prengui el medicament potencialment més teratogen durant el primer període de l'organogènesi quan el fetus és més vulnerable i la dona pot no saber que està embarassada. Un inconvenient és que en dones amb patologia prèvia, el moment de l'embaràs no és planificat en un 40% dels casos.<sup>4</sup>

## Repte 2: compliment i concordança

La participació de les dones en les reflexions sobre el seu tractament és més important quan es prescriu durant l'embaràs que fora d'ell. Al voltant d'un terç de les dones embarassades rebran prescripcions per medicaments diferents a les vitamines, però tan sols al voltant de la meitat prenen el seu tractament prescrit i la majoria de les altres no informen els seus metges sobre la seva decisió de no prendre la medicació.<sup>4</sup>

Les dones embarassades solen estar principalment amoïnades pels riscos de prendre medicació, i és important posar en relleu els riscos de no prendre el medicament. Una patologia no tractada no només pot posar en perill la salut de la mare, sinó també posar en perill la del nadó (p. ex. les crisis tonicoclòniques generalitzades repetides en la mare posen a la mare en risc de lesió i mort sobtada i també s'associen amb un menor quocient d'intel·ligència verbal en el nen).

Malgrat l'augment de preocupació sobre els efectes nocius dels medicaments amb recepta, el consum de medicaments sense prescripció mèdica i remeis a base d'herbes durant l'embaràs està augmentant, possiblement perquè les dones assumeixen que aquests són més segurs. Els analgèsics menors com l'ibuprofèn, d'ampli ús i a totes les farmàcies, pot interferir amb la implantació, reduir la funció renal del fetus i disminuir el volum de líquid amniòtic.<sup>4</sup>

## Repte 3: evidència limitada sobre seguretat dels medicaments

Manca de dades de seguretat clares de la majoria dels compostos en l'embaràs.

Els prescriptors han de ser conscients que les classificacions de risc són subjectives: només una quarta part de 236 medicaments comuns es col·loquen en la mateixa categoria de risc als EUA i Suècia.<sup>4</sup>

## Repte 4: la biologia del fetus

L'assignació estricta de classificacions de seguretat als medicaments queda limitada encara més pel genotip de la mare i el fetus i els canvis de la seva biologia. Tan sols un petit nombre de fetus que estan exposats a un conegut o sospitat teratogen manifesten algun efecte advers (p. ex. menys del 10% dels nens exposats a la fenitoïna tenen malformacions estructurals). Es creu que l'activitat codificada genèticament d'enzims involucrats en el metabolisme de la fenitoïna és important en la determinació d'aquest risc. Els nens amb els nivells més baixos d'activitat epòxid hidroxilasa estan en major risc de desenvolupar la síndrome fetal per hidantoïna. Es creu que els baixos nivells de l'enzim resulten en majors concentracions de metabòlits oxid reactius, que poden afectar negativament la reparació de l'ADN o l'estabilitat de l'ARN.<sup>4</sup>

## Repte 5: la fisiologia canviant de la mare

El cos d'una dona gestant sofreix nombrosos canvis que poden influir en la farmacocinètica i la farmacodinàmica de la medicació presa. Aquests canvis fisiològics i l'augment del pes poden influir en l'absorció del fàrmac, distribució, metabolisme i/o excreció, així com en els efectes terapèutics i tòxics d'un fàrmac.<sup>4</sup>

Repte 6: el paper de la placenta en l'exposició al fàrmac fetal

Es pensava que el fetus vivia en un refugi segur, protegit d'agressions ambientals i infeccioses. Sabem que això no és cert. Els medicaments es difonen lentament de la mare al fetus, el contrari també és cert, i els fàrmacs i els seus metabòlits poden restar en el sistema fetal. En general, les propietats mecàniques i fisiològiques de la placenta semblen treballar en conjunt per reduir al mínim l'exposició fetal als fàrmacs, tot i que en alguns casos poden acumular-se, com també els seus metabòlits tòxics.<sup>4</sup>

## Dades epidemiològiques rellevants

Durant l'embaràs el consum de fàrmacs és freqüent, sovint per prescripció mèdica i en ocasions per automedicació. Els analgèsics, antiemètics, vitamines i antibiòtics són uns dels fàrmacs preferentment més consumits.<sup>5,6</sup> A la taula 1 es resumeixen alguns estudis d'utilització de medicaments durant l'embaràs.

**Taula 1. Estudis d'utilització de medicaments durant l'embaràs**

Any/s	Troballes
1989-1992 <sup>7</sup>	Amb dades de l'estudi OECM ( <i>Occupational Exposures and Congenital Malformations</i> ) a partir de sis registres europeus d'anomalies congènites. Les mares es van entrevistar després del part sobre les exposicions durant l'embaràs, incloent-hi l'ús de fàrmacs. L'anàlisi del consum de fàrmacs va tenir en compte tan sols les 1.134 mares control dels nounats sans, i es va centrar en el primer trimestre de l'embaràs: un <b>36,2% van utilitzar com a mínim un fàrmac durant el primer trimestre</b> (excloent-hi vitamines i minerals). Aquesta taxa va variar de 22,5% a Glasgow al 50,3% i 44,2% als centres francesos. Els usos per classes van ser: antiinfecciosos 12,3%, antiemètics 10,6% i per amenaça d'avortament 5,5%. Es van observar importants variacions entre països, que reflectien diferents actituds/pràctiques mèdiques en el consum de fàrmacs.
1991 <sup>8</sup>	Promogut per l'Organització Mundial de la Salut en 22 països, el <b>86% de les gestants rebien una mitjana de 2,9 medicaments</b> .
1991 <sup>9</sup>	Estudi multicèntric a Espanya, va mostrar que el <b>92,4% de les gestants rebien algun medicament durant l'embaràs (45% tres o més fàrmacs)</b> .
1996-1997 <sup>10</sup>	El Projecte Pegasus, a Alemanya, va demostrar que el <b>84% de les gestants havien rebut almenys un medicament durant l'embaràs (59% per prescripció mèdica i 14% per automedicació</b> , i en la resta això era desconegut).
2014 <sup>11</sup>	Estudi multinacional transversal, portat a terme a Europa, Amèrica del Nord i del Sud i Austràlia. Qüestionari anònim en línia per web dins del període d'octubre de 2011 fins al febrer de 2012. El seu objectiu era avaluar els patrons d'ús i els seus factors associats, amb l'èmfasi en el tipus de medicament utilitzat i la seva indicació. Es van incloure 9.459 dones, de les quals el <b>81,2% va registrar l'ús d'almenys un medicament</b> (amb recepta o de venda lliure) durant l'embaràs. L'ús de medicaments de venda lliure va ser en un 66,9% dels embarassos, mentre que el 68,4% i el 17% de les dones van reportar l'ús d'almenys un medicament per al tractament de malalties agudes i trastorns crònics, respectivament. Les malalties i tipus de medicaments per indicació variava entre regions, especialment en relació amb les infeccions del tracte urinari, la depressió o els aerosols nasals de venda lliure. Les dones de més edat o de menor nivell educatiu, mestresses de casa o dones amb un embaràs no planificat, eren les que més sovint registraven l'ús de medicaments per als trastorns crònics. Les dones immigrants van ser menys propenses a reportar l'ús de medicaments per als trastorns crònics durant l'embaràs que les no immigrants.

En una anàlisi clinicoepidemiològica dels nounats amb defectes congènits registrats en l'ECMC (*Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas*) entre 1980 i 2010, va demostrar que, del total de nens estudiats (2.648.286), l'1,49% (39.434) van sofrir defectes congènits detectats en els tres primers dies de vida. D'aquests tan sols es van atribuir a medicaments 69 casos (0,17%).<sup>12</sup> Això concordaria amb les xifres definides per una guia de la *Food and Drug Administration* dels Estats Units (FDA), en la qual s'afirma que, en general, la majoria dels defectes congènits són de causa desconeguda, i és l'exposició a substàncies químiques, entre les quals es troben els fàrmacs, la causa que produeix malformacions en menys de l'1% dels casos.<sup>13</sup>

El temps d'exposició al fàrmac, la dosi, així com la freqüència amb què s'administra són factors a considerar. Els agents teratògens posseeixen un llindar per sota del qual no es produeixen efectes adversos. Al contrari, quasi totes les exposicions poden ser perjudicials per al fetus si la dosi és suficientment alta, encara que tan sols sigui a través de la toxicitat causada en la mare.<sup>13</sup> Tal com s'ha comentat en els reptes 4, 5 i 6 de la introducció, les variacions interindividuals han de ser tingudes en compte.

A la taula 2 s'expliciten les possibles conseqüències de l'exposició intrauterina de medicaments sobre l'embrió/fetus en funció del moment en què té lloc.

## Categories de risc. Consideracions

Existeix poca experiència sobre l'ús i els efectes adversos de la majoria dels fàrmacs durant l'embaràs i, a més a més, l'accessibilitat a la informació disponible resulta difícil.

S'han creat sistemes de classificació del risc en diversos països (EUA, Austràlia i Suècia) per informar i advertir sobre el consum de fàrmacs durant el període gestacional, però aquestes classificacions contenen ambigüitats que sovint són difícils d'interpretar i d'utilitzar amb precisió.<sup>14</sup> Com a exemple, vegeu la taula 3.

Recentment, s'ha posat en evidència la falta de concordança d'aquests sistemes pel que fa a la classificació dels medicaments.<sup>15</sup> D'un total de 270 medicaments, 260 tenien una categoria per a l'embaràs segons l'FDA i 245 en el sistema ACPM. 232 fàrmacs tenien una categoria per a l'embaràs definida per ambdues classificacions (FDA i ACPM). Tan sols el 70,2% d'ells estaven en la mateixa categoria.

El sistema de l'FDA (vegeu la taula 3) ha estat àmpliament criticat pels experts i s'ha qualificat de confús, simple i de no ser un reflex de nous estudis i coneixements mèdics.<sup>1</sup> Tot i ser diferents categories, una pacient tractada amb un fàrmac de la categoria C as-

**Taula 2.****Possibles conseqüències de l'exposició intrauterina de medicaments sobre l'embrió/fetus<sup>1</sup>**

1r trimestre (embrió fins a la 8a setmana i fetus de la 9a al final)	2n i 3r trimestre (fetus)	Peripart i nouat
<p><b>Des de la concepció fins al dia 12</b> Embrió subjecte al principi "tot o res", o bé l'embrió és afectat pel fàrmac, s'atura el desenvolupament i és eliminat del cos matern, o no s'afecta i l'embaràs segueix. Fins que la implantació no és completa, el risc d'afectació de l'embrió per un agent extern és baix.</p> <p><b>Dels dies 12 al 56 de l'embaràs</b> Risc d'anomalies morfològiques (teratogènia). Se suposa que l'estructura molecular del fàrmac interfereix amb els missatgers químics que controlen el desenvolupament seqüencial dels òrgans. L'afectació dependrà de si la exposició té lloc en una fase susceptible d'un determinat òrgan.</p>	<p>Trastorns del desenvolupament i disfunció d'òrgans:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maduració defectuosa dels òrgans (p. ex. SNC, sistema reproductiu).</li> <li>- Alteracions efectes adaptatius del fetus (p. ex. tancament prematur del <i>ductus arteriosus</i>).</li> <li>- Disfunció temporal o permanent d'un òrgan (p. ex. insuficiència renal).</li> <li>- Retard de creixement.</li> <li>- Càncer de desenvolupament tardà.</li> <li>- Trastorns en el desenvolupament psicomotor, intel·lectual o social (efectes de l'àcid valproic).</li> </ul>	<p>Complicacions del part i toxicitat neonatal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interferència amb el part (p. ex. AINE retarden el part per la inhibició de les prostaglandines), augment del risc d'hemorràgies.</li> <li>- Qualsevol fàrmac absorbit pel fetus just abans del part pot persistir en els teixits del nouat. El nouat pot ser exposat per diversos dies o setmanes segons el seu temps de semivida.</li> <li>- Un cop el fàrmac s'ha eliminat, risc de símptomes d'abstinència (p. ex. benzodiazepines, opioides, ISRS).</li> </ul> <p><b>Posteriorment al naixement</b></p> <p>Efectes no aparents al naixement:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Malformacions internes.</li> <li>- Carcinogènesi anys posteriors.</li> </ul> <p>Dificultat a demostrar relació causa-efecte.</p>

sumeix el mateix risc que si fos tractada amb un de la categoria D. En aquest sistema de classificació, igual que en altres, s'obvia el període d'exposició al fàrmac i, a més a més, cal tenir en compte que els estudis en animals són orientatius, però no extrapolables a l'espècie humana.<sup>1</sup>

El maig de 2008, l'FDA va manifestar la necessitat d'establir canvis en les fitxes tècniques dels medicaments per millorar la qualitat d'aquestes sobre la informació dels fàrmacs durant l'embaràs. Va proposar substituir aquest sistema de classificació per un nou format que donés una informació més detallada sobre el risc per a la mare, el desenvolupament del fetus i la lactància, així com una discussió sobre els riscos que inclogués informació sobre els registres d'exposició durant l'embaràs.<sup>16</sup>

El desembre de 2014, l'FDA va impulsar aquest canvi mitjançant la **Pregnancy and Lactation Labeling Rule**. Aquesta propugna una millor informació a l'hora de prendre decisions per a la prescripció en l'embaràs i lactància, així com proporcionar una informació més acurada, però curiosament no inclourà els medicaments sense prescripció mèdica.<sup>1</sup> Aquesta regulació entrarà en vigor a partir del 30 de juny de 2015.<sup>1</sup>

El sistema de l'ACPM (vegeu la taula 3) va reemplaçar el 2010 a l'**Australian Drug Evaluation Committee** (ADEC). Està integrat per 7 categories (A, B1, B2, B3, C, D i X) i encara que és similar al de l'FDA difereix en certs aspectes com la falta de jerarquia en la seva estructura.<sup>15,2</sup>

En un estudi publicat l'any 2000, ja es feia èmfasi que tan sols el 26% dels 236 fàrmacs comuns als 3 sistemes (FDA, ADEC, previ al de l'ACPM i, per tant, ja en desús i FASS — **Swedish Catalogue of Approved Drugs**—) van ser classificats en la mateixa categoria. Deixava clara la limitació de la utilitat i la fiabilitat dels sistemes de classificació de risc.<sup>21</sup> Aspecte que s'ha vist confirmat per les modificacions portades a terme per l'FDA.

Com a colofó i en aquesta línia cal remarcar que actualment la fitxa tècnica constitueix una font bàsica d'informació per a aquest tipus de prescripció.

### **Són correctes les precaucions que habitualment es prenen a l'hora de prescriure fàrmacs a dones gestants?**

La majoria dels prescriptors i una part dels usuaris de fàrmacs estan familiaritzats amb les precaucions que s'indiquen en relació amb el seu consum durant el primer trimestre de l'embaràs. Aquestes advertències es van introduir després de la catàstrofe de la talidomida en la dècada dels anys seixanta. No obstant això, limitar l'exercici de precaució als primers 3 mesos d'embaràs pot ser insuficient. En primer lloc, perquè els productes químics poden afectar qualsevol etapa de desenvolupament prenatal o postnatal; i, en segon lloc, perquè quan una dona s'assabenta que està embarassada, el procés d'organogènesi ja ha començat des de fa molt de temps (per exemple, el tub neural s'ha tancat). Per tant, el futur fill ja podria haver estat inadvertidament exposat al tractament de la mare durant l'inici del període embrionari.<sup>2</sup>

**Taula 3. Classificació del risc de la Food and Drug Administration dels Estats Units (FDA) i Advisory Committee on Prescription Medicines d' Austràlia (ACPM)**

<b>Categoria</b>	<b>Descripció FDA</b>	<b>Descripció ACPM</b>
<b>A</b>	Estudis comparatius adequats no han demostrat en gestants un risc augmentat per al fetus durant el primer trimestre (no evidències de risc en trimestres posteriors). Considerat usualment segur.	Fàrmacs administrats a un gran nombre d'embarassades i dones en edat fèrtil. No s'ha observat augment provat de la freqüència de malformacions o un altre efecte nociu, directe o indirecte, sobre el fetus.
<b>B</b>	Estudis de reproducció en animals no han demostrat risc per al fetus, però no hi ha estudis comparatius adequats en embarassades. Estudis en animals han demostrat efectes adversos, però estudis comparatius adequats en dones gestants no han pogut trobar risc per al fetus en qualsevol dels trimestres. S'accepta el seu ús durant l'embaràs.	<p><b>B1</b> Fàrmacs administrats a un nombre limitat d'embarassades i dones en edat fèrtil. No s'ha observat augment de la freqüència de malformacions o un altre efecte nociu, directe o indirecte, sobre el fetus. Estudis en animals no han evidenciat un increment en l'aparició de dany fetal.</p> <p><b>B2</b> Fàrmacs administrats a un nombre limitat d'embarassades i dones en edat fèrtil. No s'ha observat augment de la freqüència de malformacions o un altre efecte nociu, directe o indirecte, sobre el fetus. Estudis en animals són inadequats o insuficients, però les dades disponibles no han evidenciat un increment en l'aparició de dany fetal.</p> <p><b>B3</b> Fàrmacs administrats a un nombre limitat d'embarassades i dones en edat fèrtil. No s'ha observat augment de la freqüència de malformacions o un altre efecte nociu, directe o indirecte, sobre el fetus. Estudis en animals han evidenciat un increment en l'aparició de dany fetal. El significat d'aquestes dades en humans és incert.</p>
<b>C</b>	Estudis de reproducció en animals han demostrat efectes adversos en el fetus i no existeixen estudis comparatius en embarassades, però els beneficis potencials poden justificar l'ús en dones gestants malgrat el seu risc.	Fàrmacs, que atès el seu efecte farmacològic, han causat o són sospitosos de causar efectes nocius en el fetus humà o nونات sense causar malformacions. Aquests efectes poden ser reversibles.
<b>D</b>	Existeix evidència positiva de dany fetal en humans a partir de dades de recerca, estudis comparatius o observacionals, però els beneficis potencials poden justificar el seu ús en dones gestants malgrat el seu risc.	Fàrmacs sospitosos que causen o s'espera que causin un increment de malformacions en el fetus humà o danys irreversibles. Aquests fàrmacs també poden produir efectes adversos.
<b>X</b>	Estudis en animals o humans han demostrat anomalies fetals i/o existeix evidència positiva de dany fetal en humans, i el risc potencial supera clarament els possibles beneficis. Contraindicat durant l'embaràs.	Fàrmacs que atès l'alt risc de dany permanent en el fetus no s'han d'utilitzar durant l'embaràs o davant d'una possibilitat que n'hi hagi.

Cal considerar també que els efectes adversos dels productes farmacèutics sobre el desenvolupament inclouen no només les malformacions, sinó també la limitació al creixement, la mort fetal i els defectes funcionals en el nونات.<sup>22</sup>

### **Quines són les malformacions més freqüents i amb quins medicaments i/o substàncies ocorren?**

A la taula 4 es llisten els productes medicinals, químics i drogues d'abús amb potencial embrió/fetotòxic provat en humans.

### **Quines serien les consideracions a tenir en compte davant de la prescripció a una dona en edat fèrtil o gestant?**

Les següents regles generals són aplicables pel que fa a la prescripció de medicaments:

- Les dones en edat reproductiva han de ser preguntades, abans de la prescripció de medicaments, sobre la possible presència d'un embaràs, que tot i no ser detectat és possible, o si n'estan planejant un. En el moment en què una dona s'assabenta que està embarassada, l'organogènesi ja ha progressat substancialment.
- En tractaments crònics en dones en edat reproductiva, cal considerar la possibilitat d'embaràs. En el cas de necessitar fàrmacs amb potencial teratogènic, han de ser discutides i implementades mesures contraceptives eficaces. Els fàrmacs que han demostrat ser segurs en l'embaràs són els fàrmacs de primera elecció per al tractament a llarg termini durant els anys reproductius.

**Taula 4. Productes medicinals, químics i drogues d'abús amb potencial embrió/fetotòxic provat en humans (modificada)<sup>22</sup>**

<b>Agents medicinals</b>	<b>Signes indicatius</b>
Àcid valproic	Espina bífida, malformacions múltiples
Andrògens	Masculinització
Anticoagulants cumarínics	Embriopatia cumarínica
Antimetabòlits	Malformacions múltiples
Benzodiazepines	Hipotonia neonatal
Carbamazepines	Espina bífida, malformacions múltiples
Dietilestilbestrol	Displàsia, neoplàsies vaginales
Fenitoïna	Malformacions múltiples
Fenobarbital/primidona (a dosi anticonvulsiva)	Malformacions múltiples
Iode (sobredosi)	Hipotiroidisme reversible
Misoprostol	Síndrome de Mòbius (paràlisi facial bilateral congènita), anomalies orofacials i d'extremitats
Penicil·lamina	Cutis lax
Retinoides	Alteracions oïda, SNC, cardiovasculars, esquelètiques
Talidomida	Malformacions d'extremitats, autisme
Tetraciclins (després de la setmana 15 de gestació)	Pigmentació dental
Trimetadiona	Malformacions múltiples
Vitamina A (> 25.000 UI/dia) <sup>1</sup>	Vegeu retinoides
<b>Agents químics</b>	<b>Signes indicatius</b>
Bifenils policlorats	Són químics industrials contaminants orgànics persistents. Retard mental, alteracions immunològiques, decoloració de la pell
Metilmercuri	Reactiu inorgànic. Paràlisi cerebral, retard mental
Plom	Metall pesat. Pigment per a pintures i ceràmiques, fabricació bateries. Retard desenvolupament cognitiu
<b>Drogues d'abús</b>	<b>Signes indicatius</b>
Alcohol	Síndrome alcohòlica fetal
Cocaïna	Afectació SNC, intestinal i renal

<sup>1</sup>Biològicament, dosis > 5.000 UI/dia no són necessàries. El llindar per a la teratogènesi és molt més gran que 25.000 UI/dia. La provitamina A =  $\beta$ -carotè és inofensiu.

Nota: el risc individual és dosi i temps-dependent. No utilitzeu mai aquesta llista per a la caracterització del risc individual o gestió de riscos! No s'ha demostrat la seguretat per a les substàncies no esmentades en la llista.

- Alguns medicaments (per exemple, anticonvulsius) redueixen l'efectivitat dels contraceptius hormonals.
  - En general, els medicaments amb experiència d'ús durant anys haurien de ser l'opció preferida en l'edat reproductiva, sempre que no s'hagi sospitat que comporten un risc. Aquests productes en general impliquen una major seguretat en la seva efectivitat terapèutica en la mare i la tolerabilitat per al fetus. Per contra, agents recentment introduïts han de ser considerats com d'un risc desconegut; en molts casos, aquests productes també són "pseudoinnovacions", sense cap avantatge terapèutica provada.
  - Si és possible, es preferible la monoteràpia.
  - S'ha de prescriure la dosi efectiva més baixa.
  - S'han de considerar prèviament els tractaments no farmacològics existents.
  - La malaltia en si mateixa pot ser un risc fetotòxic superior al tractament amb fàrmacs apropiats, com en la diabetis *mellitus*. Cal en aquests casos una avaluació individual del risc relacionat amb la malaltia i el seu tractament.
- Si una dona embarassada ha estat exposada a un medicament ha de ser objecte d'una avaluació del

**Taula 5. Centres d'informació sobre fàrmacs i teratogènia durant l'embaràs**

Nom	Adreça
ENTIS (European Network of Teratology Information Services) L'Institut Català de Farmacologia (ICF) pertany a aquesta xarxa	<a href="http://www.entis-org.eu/">http://www.entis-org.eu/</a> <a href="http://www.icf.uab.es/ca/index.html">http://www.icf.uab.es/ca/index.html</a>
BUMPS (Best Use of Medicines in Pregnancy)	<a href="http://www.medicinesinpregnancy.org/">http://www.medicinesinpregnancy.org/</a>
CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes)	<a href="http://www.lecrat.org/">http://www.lecrat.org/</a>
Drugs in pregnancy and breastfeeding (perinatology.com)	<a href="http://www.perinatology.com/">http://www.perinatology.com/</a>
Fundación 1000 sobre defectos congénitos SITE (Servicio de Información Telefónica para la Embarazada)	<a href="http://www.fundacion1000.es/informacion-telefonica">http://www.fundacion1000.es/informacion-telefonica</a> 91 822 24 36
Medications during pregnancy and breastfeeding (abans OTIS)	<a href="http://www.mothersbaby.org/otis-fact-sheets-s13037#1">http://www.mothersbaby.org/otis-fact-sheets-s13037#1</a>
REPROTOX (Reproductive Toxicology Center)	<a href="https://reprotox.org/">https://reprotox.org/</a>
Safe fetus	<a href="http://safefetus.com/index.php">http://safefetus.com/index.php</a>
SICKKIDS / MOTHERISK (Drugs in pregnancy)	<a href="http://www.motherisk.org/women/drugs.jsp">http://www.motherisk.org/women/drugs.jsp</a>
TERIS (Teratogen Information System)	<a href="http://depts.washington.edu/terisweb/teris/">http://depts.washington.edu/terisweb/teris/</a>
The Teratology Society	<a href="http://www.teratology.org/">http://www.teratology.org/</a>
Therapeutic Goods Administration Department of Health. Australian Government.	<a href="https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database">https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database</a>
TOXNET (Toxicology Data Network)	<a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/">http://toxnet.nlm.nih.gov/</a>
UKTIS (UK Teratology Information Service)	<a href="http://www.uktis.org/html/maternal_exposure.html">http://www.uktis.org/html/maternal_exposure.html</a>

risc individual, i ha de buscar l'assessorament d'una institució o equip multidisciplinari, abans esmentat, quan l'avaluació sigui difícil. Una avaluació del risc individual ben fonamentada pot ajudar a dissipar els temors innecessaris i evitar les intervencions diagnòstiques innecessàries, o la interrupció d'un embaràs desitjat i saludable. Una història clínica obstètrica materna detallada, incloent-hi tots els fàrmacs a què ha estat exposada, amb la descripció precisa dels intervals de tractament durant l'embriogènesi, és un requisit obligatori.

### Quines serien les consideracions a tenir en compte davant d'una dona gestant exposada?

Quan l'exposició al fàrmac ja ha tingut lloc, el professional de la salut ha d'evitar comentaris vagues que augmentin l'ansietat. Els resultats experimentals o les hipòtesis no confirmades basades en informes de casos individuals no han de ser emfatitzats, ja que podrien alarmar la pacient, ja de per si angoixada, i potser conduir a una decisió dràstica, per exemple, la finalització d'un embaràs desitjat basat en una mala interpretació d'una advertència del producte com a "poc estudiat", "experimentalment sospitosos" o "contraindicat durant l'embaràs". Si no hi ha un risc associat a l'exposició ben conegut o fortament sospitat, s'ha de donar una resposta clara a la dona: que no hi ha raó coneguda per preocupar-se pel seu embaràs. En el cas d'un producte tòxic per al desen-

volupament, cal que el metge de la pacient conegui el risc relatiu, l'especificitat d'òrgan i els instruments diagnòstics recomanables.

A la taula 5 es faciliten les adreces web on es pot trobar o també sol·licitar informació sobre fàrmacs i teratogènia durant l'embaràs.

Tot i que ha quedat demostrada la inadequació de les classificacions establertes, s'annexa un enllaç a la **taula 6** degudament referenciada amb informació addicional. S'ha categoritzat sempre que ha estat possible per risc segons l'etapa de desenvolupament.

## Conclusions pràctiques

- Totes les dones en edat fèrtil poden ser potencialment una embarassada. Interrogar abans de prescriure.
- Les embarassades tenen les seves percepcions sobre els medicaments i els riscos que suposen per als seus nadons. Comentar ambdues coses, si és possible en una visita preconcepcional, quan la dona pugui estar avaluant la possibilitat de gestar un fill.

- Considerar l'opció presumible que dones amb tractaments crònics i en edat de concebre puguin o vulguin tenir un fill. Valorar la possibilitat de fer els ajustos terapèutics pertinents.
- Avaluar el risc de prendre un medicament amb els riscos de no prendre'l. Les mares amb patologia són més propenses a tenir més risc en la gestació.
- Prescriure la dosi més baixa del fàrmac més adequat durant el menor temps possible.
- L'estat fisiològic alterat de l'embaràs pot afectar la farmacocinètica i la farmacodinàmica del fàrmac –les dosis poden necessitar ser modificades–. Cal verificar els nivells d'aquells fàrmacs monitorables si s'aprecien riscos potencials o falta d'efectivitat.
- La susceptibilitat del fetus als efectes tòxics canvia al llarg de la gestació.
- En el cas de malalties complexes sovint es requereix durant l'embaràs la consulta a experts. Consulteu els vostres col·legues quan estigui indicat.

## Bibliografia

- 1 Prescrire Editorial Staff. An approach to preventing adverse drug effects during pregnancy. *Prescrire Int.* 2014; 23(145): 24-6.
- 2 Rams i Pla, N. Medicaments i embaràs (1). *Butlletí d'Informació Terapèutica.* 2005; 17: 7-12.
- 3 Rams i Pla, N. Medicaments i embaràs (2). *Butlletí d'Informació Terapèutica.* 2005; 17: 13-18.
- 4 Freyer AM. Drug-prescribing challenges during pregnancy *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2008; 18(7): 180-6.
- 5 Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1128-37.
- 6 Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (III). Los fármacos utilizados durante el primer trimestre de la gestación. *Med Clin (Barc).* 1991; 96: 52-7.
- 7 De Vigan C, De Walle HE, Cordier S, Goujard J, Knill-Jones R, Aymé S, Calzolari E, Bianchi F. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. OECM Working Group. *Occupational Exposures and Congenital Anomalies. J Clin Epidemiol.* 1999; 52(10): 977-82.
- 8 Collaborative group on drug use in pregnancy. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynecol Obstet.* 1992; 39: 185-96.
- 9 Grupo de trabajo DUP España. Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (II). Los fármacos utilizados durante la gestación. *Med Clin (Barc).* 1991; 96: 11-5.
- 10 Irl C, Hasford J. The Pegasus project: a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. *Intern J Clin Pharmacol Ther.* 1997; 35: 572-6.
- 11 Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mårdby AC, Moretti ME, Drozd M, Panchaud A, Hämeen-Anttila K, Rieutord A, Gjergja Juraski R, Odalovic M, Kennedy D, Rudolf G, Juch H, Passier A, Björnsdóttir I, Nordeng H. *BMJ Open.* 2014 Feb 17; 4(2):e004365. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004365.
- 12 Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: distribución por etiología y por grupos étnicos. *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. n° 9.* 2010. ISSN: 0210-3893. [Disponible a: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=02/08/2012-6ac321dbc5>. Accés: 7 d'abril de 2015].
- 13 Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies. [Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071645.pdf>. Accés: 7 d'abril de 2015].
- 14 Marín GH, Canas M, Homar C, Aimetta C, Orchueta J. Uso de fármacos durante el período de gestación en embarazadas de Buenos Aires, Argentina. *Rev Salud Pública.* 2010; 12(5): 722-31.
- 15 Gallego Úbeda M, Delgado Téllez de Cepeda L, Campos Fernández de Sevilla Mde L, De Lorenzo Pinto A, Tutau Gómez F. Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo. *Farm Hosp.* 2014; 38(4): 364-78. doi: 10.7399/fh.2014.38.4.7395.
- 16 Pregnant Women to Benefit from Better Information. [Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM143746.pdf>. Accés: 7 d'abril de 2015].
- 17 Medicamentos & embarazo: Sistemas de clasificación de fármacos y algunos recursos útiles. [Disponible a: <http://www.hemosleido.es/2012/08/13/medicamentos-embarazo-sistemas-de-clasificacion-de-farmacos-y-algunosrecursos-utiles/>. Accés: 7 d'abril de 2015].
- 18 Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule. [Disponible a: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>. Accés: 7 d'abril de 2015].
- 19 Federal Register. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. [Disponible a: <https://www.federalregister.gov/articles/2014/12/04/2014-28241/content-and-format-of-labeling-for-human-prescription-drug-and-biological-products-requirements-for>. Accés: 7 d'abril de 2015].
- 20 Prescribing medicines in pregnancy database. [Disponible a: <http://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>. Accés: 7 d'abril de 2015].
- 21 Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf.* 2000; 23: 245-53.
- 22 Peters P, Miller RK, Schaefer C. General commentary on drug therapy and drug risks in pregnancy. En: Peters P, Miller RK, Schaefer C, eds. *Drugs During Pregnancy and Lactation*, 3rd ed. London: Elsevier. 2015. [Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-408078-2.00001-9>. Accés: 7 d'abril de 2015].



## A un clic...

### Harmonització farmacoterapèutica

Informes i dictàmens del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut.

- a) **Dapagliflozina i metformina.** Tractament de la diabetis mellitus de tipus 2: en pacients no controlats amb la dosi màxima tolerada de metformina en monoteràpia; en combinació amb altres medicaments hipoglucèmians (incloent-hi la insulina) en pacients no controlats adequadament amb metformina; en pacients que estan en tractament amb la combinació de dapagliflozina i metformina en comprimits separats.
- b) **Empagliflozina.** Tractament de la diabetis mellitus de tipus 2: en monoteràpia en pacients en els quals l'ús de metformina es consideri inadequada degut a intolerància i com a tractament addicional en combinació amb altres medicaments hipoglucèmians, com la insulina.
- c) **Propionat de fluticasona/formoterol.** tractament regular de l'asma, quan l'administració d'una combinació (agonista  $\beta_2$  d'acció prolongada i un corticosteroide per via inhalatòria) sigui apropiada: per a pacients no controlats adequadament amb corticosteroides inhalats i amb agonistes  $\beta_2$  d'acció curta administrats "a demanda" o per a pacients adequadament controlats amb un corticosteroide per via inhalatòria i un agonista  $\beta_2$  d'acció prolongada.
- d) **Mometasona furoat.** Tractament de l'asma persistent.

### Recomanacions, avaluacions i guies

Recomanacions, avaluacions i guies

- a) **AINE en malaltia cardiovascular, renal crònica o insuficiència hepàtica.** No es recomana la prescripció rutinària d'antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) a pacients amb malaltia cardiovascular, renal crònica o insuficiència hepàtica, perquè suposa un risc que no compensa el benefici. Recomanacions Essencial.
- b) **Ivacaftor (Kalydeco®).** Tractament de la fibrosi quística. Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.
- c) **Ús d'antipalúdics en pacients amb antecedents de depressió. Ús de ciprofloxacina en les mastitis subagudes que no responen a probiòtics. Cardiopatia isquèmica i úlcera gàstrica: AAS i clopidogrel? Interacció clopidogrel-omeprazole?** Biblioteca de consultes. CIM virtual del CedimCat.
- d) **Acne.** 3 Clics. Atenció primària basada en l'evidència. Institut Català de la Salut.
- e) **Guia per dur a terme un estudi postautorització a Catalunya.** Departament de Salut.

### Seguretat en l'ús de medicaments

- a) **Risc de bradicàrdia greu amb l'ús concomitant d'amiodarona i els nous antivírics per a l'hepatitis C. Altres informacions d'interès. Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS.** Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya.
- b) **Error de medicació durant la prescripció en diferents nivells assistencials.** Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya.

Data de redacció: **Juny 2015**

En el proper número: **Estan canviant les pautes d'utilització dels analgèsics opioides?**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Direcció:** Francesc Brosa Llinares

**Subdirecció:** Antoni Gilabert i Perramon

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Ramon Mora, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Rosa Rebordosa Masip

**Support tècnic:** CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

El Butlletí d'Informació  
Terapèutica és  
membre de la  
INTERNATIONAL  
SOCIETY OF DRUG  
BULLETINS

