



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesi doctoral

Registre i seguiment del desenllaç dels embarassos exposats a possibles teratògens



Autora: Cristina Aguilera Martin

Directora: Dra. M. Antonieta Agustí Escasany

Tutor: Albert Figueras Suñé

**Departament de Farmacologia, de Terapèutica i
de Toxicologia**

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona 2016

**Registre i seguiment del desenllaç dels embarassos
exposats a possibles teratògens.**

**Memòria presentada per Cristina Aguilera Martín, per a l'obtenció del
títol de Doctora en Medicina i Cirurgia per la Universitat autònoma de
Barcelona.**

Directora de la tesi: M. Antonieta Agustí Escasany

Tutor: Albert Figueras Suñé

Barcelona 2016

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

La Dra. M. Antonieta Agustí Escasany, professora associada del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA: Que la present tesi doctoral, presentada per Cristina Aguilera Martin, amb títol: “Registre i seguiment del desenllaç dels embarassos exposats a possibles teratògens” ha estat realitzada sota la seva direcció.

I perquè consti als efectes oportuns, signa el present certificat a Barcelona, 15 de Juny de 2016.

M. Antonieta Agustí Escasany



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

El Dr. Albert Figueras Suñé, professor titular del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA: Que la present tesi doctoral, presentada per Cristina Aguilera Martin, amb títol: “Registre i seguiment del desenllaç dels embarassos exposats a possibles teratògens” ha estat realitzada sota la seva tutela.

I perquè consti als efectes oportuns, signa el present certificat a Barcelona, 15 de Juny de 2016.

Albert Figueres Suñé



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Memòria presentada per Cristina Aguilera Martin per optar al grau de Doctora per la Universitat Autònoma de Barcelona.

El treball “Registre i seguiment del desenllaç dels embarassos exposats a possibles teratògens” ha estat realitzat al Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia, Unitat Docent de la Vall d’Hebron, sota la Direcció de la Dra. M. Antonieta Agustí Escasany.

Barcelona 15 de juny de 2016.

Doctoranda

Cristina Aguilera Martin



Als nens

Abreviatures

ADEC: Australian Drug Evaluation Committee

ARA II: Antagonistes del receptor de l'angiotensina II

ATC: Anatomical Therapeutic Classification

CHMP: Committee for Medical Products for Human USE

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

Cm: Centímetres

Da: Dalton. Unitat de massa atòmica

DTN: Defectes del tub neural

EMA: European Medicines Agency

EUROCAT: European Surveillance of Congenital Anomalies

FASS: Swedish Catalogue of Approved Drugs

FDA: Food and Drug Administration

FICF: Fundació Institut Català de Farmacologia

G: Grams

HUVH: Hospital Universitari Vall D'Hebron

IECA: Inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina

PPM: Parts per milió

QRD: Quadern de recollida de dades

RCIU: Retard del creixement intrauterí

SFCHVH-FICF: Servei de Farmacologia Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron-
Fundació Institut Català de Farmacologia

SNC: Sistema nerviós central

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

TN: Transparència nugal

UI: Unitats internacionals

Glossari i definicions dels termes utilitzats

- **Agent no teratogènic:** substàncies o agents que es considera que no tenen risc per als fetus quan s'administren durant l'embaràs.
- **Amèlia:** absència de tota l'extremitat (superior o inferior)
- **Avortament:** espontani (inclou l'embaràs molar) i induït (per causa mèdica o per voluntat materna).
- **Baix pes al néixer:** menys de 2.500 g de pes del nounat al néixer.
- **Defecte congènit** és qualsevol anomalia del desenvolupament embrionari o fetal (físic, psíquic, funcional, sensorial o motor).
 - **Malformació congènita:** alteració morfològica intrínseca al propi desenvolupament embrionari. Es poden manifestar com alteracions de la forma o estructura d'un òrgan o part del cos.
També es poden manifestar com alteracions patològiques de la mida d'un òrgan o part del cos (micro o macrocefàlia) o com alteracions de la seva localització (dextrocàrdia).
 - **Deformació:** alteració de la forma de les distintes estructures corporals, prèviament desenvolupades normalment (ex. deformació o rigidesa de les articulacions o de les extremitats).
 - **Disrupció:** defecte físic però que en aquest cas no es està produït per una anomalia intrínseca del desenvolupament embrionari, que va ser normal, si no perquè durant la vida fetal es va destruir l'òrgan o la part del cos afectats. A vegades indistingible d'una malformació pròpiament dita.
 - **Displàsia:** alteració del desenvolupament dels teixits (ex. displàsies esquelètiques).
- **Edat gestacional:** la durada de la gestació es mesura des del primer dia de la data d'última menstruació i s'expressa en setmanes més dies.
- **Embaràs ectòpic:** embaràs extrauterí. Desenvolupament de l'ou fora de la cavitat uterina. Pot produir-se en l'abdomen, el coll de l'úter, en l'ovari, etc.
- **Focomèlia:** pèrdua o escurçament greu dels elements proximals de les extremitats.
- **Malformacions congènites majors:** són les que constitueixen un greu defecte físic o representen un risc vital.

- **Malformacions congènites menors:** no tenen risc vital ni representen un important defecte físic, però la seva presència, quan hi ha més de tres, pot fer sospitar la presència d'alguna malformació major, donat que amb freqüència les acompanyen.
- **Mort fetal** (mort intraúter): mort prèvia a l'expulsió complerta o extracció del producte de la concepció, independentment de la durada de l'embaràs (WHO ICD 10). Mort fetal precoç (abans de la setmana 22 de gestació) compren l'embaràs ectòpic i l'avortament espontani, i la mort fetal tardana (després de les 22 setmanes) es coneix com fetus nascut mort (stillbirth).
- **Nounat viu sa:** expulsió complerta o extracció de la mare del producte de la concepció, independentment de la durada de l'embaràs, en que després de la separació respira espontàniament o mostra evidències de vida.
- **Part a terme:** el que es produeix de les 37 a les 42 setmanes completes (259 a 293 dies).
- **Part preterme:** quan es produeix abans de que s'hagin completat 37 setmanes (menys de 259 dies) de gestació.
- **Part post-terme:** si es produeix després de les 42 setmanes (294 dies).
- **Retard del creixement intrauterí** (petit per l'edat gestacional): el pes o la talla que té el nounat al néixer és inferior a l'esperat per la seva edat gestacional.
- **Síndrome d'abstinència neonatal:** irritabilitat, plor persistent, augment del to, insomni, disminució de la ingesta de llet i fins i tot convulsions que es poden manifestar en alguns nounats exposats intraúter a determinats fàrmacs.
- **Teratogen:** un teratogen és qualsevol agent que actua o afecta de manera irreversible sobre l'estructura, el creixement o la funció de l'embrió o fetus en desenvolupament. Són teratògens coneguts els agents infecciosos (rubèola, citomegalovirus), ambientals (hipertèrmia, irradiació), químics (mercuri, alcohol) i terapèutics o fàrmacs (inhibidors de l'enzim de la renina angiotensina, talidomida, isotretinoïna, anticoagulants dicumarínics, àcid valproic, carbamazepina).
- **Teratogènesi:** és la producció de malformacions o defectes en els fetus.
- **Teratologia:** es poden trobar diverses definicions o matisos referents al terme teratologia. En termes generals la teratologia és el nom que se li dona a l'estudi del creixement anormal, també es diu de la branca de la medicina i la biologia del desenvolupament que tracta de les malformacions congènites. En termes més

específics, la teratologia és l'estudi dels defectes neonatals causats per exposicions durant l'embaràs.

- **TIS (teratogen information services):** Els TIS són serveis, habitualment telefònics que donen informació precisa i actualitzada sobre els possibles efectes d'un medicament, una droga o altres substàncies, en l'embaràs. Molts també donen informació sobre exposicions durant la lactància maternal.
- **Transparència nugal:** Zona fosca d'una ecografia que correspon a l'acumulació de líquid entre la pell i el teixit subcutani, present a la zona de la nuca d'un fetus entre les setmanes 11 i 13 d'amenorrea, i que pot indicar l'existència d'alguna anomalia de tipus cromosòmic, morfològic o d'una altra naturalesa si supera el gruix estimat per l'edat gestacional del fetus.
- **Ventrada:** Conjunt de cries nades d'un mateix part (referit als animals).

Índex

	pag
1. Introducció.....	1
1.1 Les malformacions, anomalies o defectes congènites.....	1
1.1.1 Definicions.....	1
1.1.2 Incidència de les malformacions o anomalies congènites.....	1
1.1.3 Causes de les malformacions o anomalies congènites.....	2
1.1.4 Factors que afecten o influeixen en l'efecte teratogènic.....	5
1.2 Els fàrmacs com agents teratògens.....	8
1.2.1 Reconeixement i descobriment dels fàrmacs com a teratògens.....	8
1.2.2 Consum de fàrmacs durant l'embaràs.....	9
1.2.3 Requeriments per avaluar la teratogènia dels fàrmacs.....	11
1.2.4 Classificació dels fàrmacs segon el seu risc de teratogènia.....	16
1.3 Els registres de defectes congènits.....	20
1.4 Els Centres o Serveis d'Informació sobre teratògens.....	21
1.5 El SFCHUVH de Barcelona i la FICF com a TIS.....	22
1.5.1 El Registre de les consultes sobre terapèutica de la FICF-SFCHUVH.....	23
1.5.2 Base de dades dels informes recuperables sobre terapèutica de la FICF-SFCHUVH.....	25
1.5.3 Resum de l'activitat de la FICF-SFCHUVH referent a consultes sobre terapèutica.....	26
1.5.4 Nova activitat sobre el seguiment del desenllaç de les consultes sobre terapèutica i embaràs.....	27
2. Hipòtesis.....	29
3. Objectius.....	31
4. Material i mètodes.....	33
4.1 Disseny, lloc d'estudi, període d'estudi, criteris d'inclusió i d'exclusió.....	33

4.2	Fonts de recollida de la informació.....	34
4.3	Variables de l'estudi.....	35
4.4	Mida de la mostra.....	40
4.5	Cronologia, aspectes ètics, i administratius.....	40
4.6	Confidencialitat i consentiment informat.....	41
4.7	Definició de variables.....	42
4.8	Anàlisi de les variables realitzades.....	43
4.9	Anàlisi estadística.....	44
5.	Resultats	45
5.1	Nombre de consultes i casos inclosos.....	45
5.2	Característiques de les consultes de les pacients amb embaràs en curs.....	47
5.2.1	Tipus de recollida de les dades.....	47
5.2.2	Dades dels consultors.....	47
5.2.3	Tipus de servei sol·licitat en les consultes.....	48
5.2.4	Moment de l'embaràs en que es va fer la consulta.....	48
5.3.	Característiques de la població d'estudi.....	49
5.3.1	Característiques demogràfiques de les dones embarassades.....	49
5.3.2	Hàbits de consum de substàncies tòxiques.....	51
5.3.3	Antecedents patològics de les embarassades.....	51
5.3.4	Antecedents obstètrics de les dones embarassades.....	53
5.4	Objecte de les consultes: fàrmacs, substàncies químiques i altres.....	54
5.4.1	Característiques dels fàrmacs consultats en referència a les dones embarassades.....	54
5.4.2	Altres productes consultats.....	60
5.5	Evolució de l'embaràs: complicacions i exposicions no consultades.....	62
5.5.1	Fàrmacs administrats durant l'embaràs i que no han estat consultats.....	62
5.5.2	Fàrmacs consultats, no consumits.....	63
5.5.3	Altres productes als que van estar exposades les dones embarassades i que no van ser motiu de consulta.....	63
5.5.4	Temps gestacional en que es van produir les exposicions.....	64
5.6	Risc teratogènic de les exposicions.....	65
5.6.1	Risc teratogènic dels fàrmacs que van prendre les dones embarassades.....	65

5.6.2	Risc teratogènic de les altres exposicions.....	68
5.7	Característiques dels embarassos motiu de consulta.....	69
5.8	Controls i proves diagnòstiques que es van fer durant l'embaràs.....	70
5.9	Desenllaç dels embarassos.....	72
5.9.1	Desenllaç.....	72
5.9.2	Anàlisi de les pèrdues fetals.....	73
5.9.3	Anàlisi dels naixements: Dades del part.....	74
5.10	Anàlisi descriptiva dels nadons.....	74
5.10.1	Característiques demogràfiques dels nadons: gènere, edat gestacional, pes, talla i perímetre cranial al néixer.....	74
5.11	Descripció de les anomalies observades en els nadons al néixer.....	80
5.11.1	Malformacions o anomalies congènites.....	80
5.11.2	Altres alteracions observades en els nadons.....	81
5.12	Anàlisi comparativa del desenllaç dels embarassos i les alteracions postnatales en funció de les característiques de les dones.....	81
5.12.1	Relació entre el desenllaç de l'embaràs i les característiques de les dones embarassades.....	81
5.12.2	Relació entre les alteracions postnatales i les característiques de les dones embarassades.....	82
5.13	Anàlisi comparativa del desenllaç dels embarassos i les alteracions postnatales en funció de les exposicions.....	85
5.13.1	Relació entre el desenllaç de l'embaràs i les exposicions a medicaments durant l'embaràs.....	85
5.13.2	Relació entre les alteracions postnatales i les exposicions a medicaments durant l'embaràs.....	89
5.13.3	Relació entre l'exposició a altres productes i el desenllaç dels embarassos i alteracions postnatales.....	92
5.14	Resum descriptiu de les característiques dels casos amb malformacions exposats a medicaments durant el primer trimestre de l'embaràs.....	92
5.15	Resum descriptiu de les característiques dels casos amb anomalies postnatales exposats a medicaments durant el tercer trimestre de l'embaràs.....	97
6.	Discussió.....	101

6.1	Característiques generals i procedència de les consultes incloses.....	101
6.2	Característiques de la població d'estudi sobre la que es van fer les consultes.....	103
6.3	Objecte de les consultes.....	106
6.4	Evolució dels embarassos.....	108
6.5	Risc teratogènic de les exposicions.....	109
6.6	Característiques dels embarassos.....	113
6.7	Desenllaç dels embarassos.....	114
6.8	Anomalies observades en els nadons al néixer.....	117
6.9	Relació entre el desenllaç, les característiques de les dones i les exposicions.....	118
7.	Fortaleses i limitacions.....	123
8.	Conclusions.....	125
9.	Reflexions.....	127
10.	Referències bibliogràfiques.....	129
11.	Annexos.....	137
	Annex I. Informació continguda en el models antic i nou en l'apartat referent a l'ús del fàrmac durant l'embaràs de les fitxes tècniques de l'FDA i informació continguda en el model del mateix fàrmac de la fitxa tècnica europea.....	138
	Annex II. Esquema de funcionament del servei de consultes sobre terapèutica i exemple d'informe d'una consulta.....	142
	Annex III. Subgrups terapèutics consultats.....	149
	Annex IV. Principis actius consultats.....	152
	Annex V. Grups terapèutics no consultats.....	160
	Annex VI. Subgrups terapèutics no consultats.....	162
	Annex VII. Principis actius no consultats.....	165

1. Introducció

Des de sempre les malformacions i els defectes congènits en els nounats han interessat molt i han tingut un gran impacte en la població general, la medicina i sobretot en l'embriologia. D'aquí que sorgís una ciència específica, la teratologia, que s'encarrega d'estudiar aquests fenòmens. El seu nom deriva del grec tépaç (monstre) i hóyo (ciència).

1.1 **Les malformacions, anomalies o defectes congènites**

1.1.1 Definicions¹

Relacionada amb la teratologia, que estudia específicament les causes ambientals responsables de les anomalies congènites, està la dismorfologia que estudia el desenvolupament físic patològic (morfogènesi anormal).

Tota la patologia prenatal se sol englobar sota l'ampli terme de "defectes congènits", però les definicions en dismorfologia són més precises i distingeixen les malformacions congènites de les deformacions, les disruptions i les displàsies. El significat de cadascuna s'ha especificat abans en l'apartat de glossari i definicions.

1.1.2 Incidència de les malformacions o anomalies congènites.

Els problemes de la salut reproductiva poden ser múltiples i inclouen esterilitat, infertilitat, avortament, mort fetal, malformacions congènites, retard del creixement intrauterí i prematuritat. Aquests problemes succeeixen habitualment en la població general i en cada nou embaràs hi ha un risc basal de que ocorrin aquestes complicacions. Així, l'avortament espontani clínicament reconegut s'ha estimat que es produeix en un 15% dels embarassos coneguts i el risc de les malformacions congènites greus per totes les causes és d'un 3% dels embarassos².

S'ha calculat que cada any al mon, 270.000 nounats moren durant els primers 28 dies de vida degut a les malformacions congènites i entre els que sobreviuen es produeixen 2,3 milions de discapacitats a l'any, amb un gran impacte per als afectats, les seves famílies i la societat³.

1.1.3 Causas de les malformacions o anomalies congènites²⁻⁴

Les causes de les malformacions congènites sovint es desconeixen o solen ser multifactorials, i només en el 50% dels casos és pot reconèixer una causa o la presència de factors de risc específics.

Entre els factors de risc coneguts es poden citar:

- **L'edat materna.** En les dones d'edat avançada el risc d'algunes anomalies cromosòmiques com la síndrome de Down i en les mares molt joves el risc d'altres anomalies congènites, són superiors als de les dones sense aquestes característiques.
- **La consanguinitat,** concretament en els fills de cosins germans, incrementa la prevalença d'anomalies congènites genètiques rares i multiplica casi per dos el risc de mort neonatal i infantil, el de la discapacitat intel·lectual i el d'altres anomalies congènites.
- **La raça o ètnia.** Algunes comunitats ètniques com la jueva asquenazi o els finlandesos, tenen una prevalença més alta de mutacions genètiques rares que condicionen un major risc d'anomalies congènites.
- **L'estat de nutrició** de la mare. El dèficit de folats incrementa el risc de tenir fills amb defectes del tub neural i el dèficit de iode incrementa el risc de goll fetal i de discapacitat intel·lectual de la descendència.

Les causes conegudes es poden agrupar en:

- Genètiques:
 - **Malaltia genètica** hereditària, autosòmiques (malaltia de Marfan) i lligades al sexe (síndrome del cromosoma X fràgil).
 - **Anomalies cromosòmiques** heretables (síndrome d'Angelman)
 - **Mutacions** de novo.

- Ambientals:
 - **Malalties** o condicions maternes: com la diabetis mal controlada durant l'embaràs que incrementa el risc d'hipoplàsia caudal i d'extremitats i, la fenilcetonúria que incrementa el risc d'avortament, microcefàlia i retard mental.
 - **Agents infecciosos**: com el virus de la rubèola que adquirida durant l'embaràs pot causar sordesa, cardiopatia, microcefàlia, cataractes i retard mental; la toxoplasmosi que causa hidrocefàlia, microcefàlia, corioretinitis i retard mental i, la infecció durant l'embaràs pel citomegalovirus que ocasiona retinopatia, calcificacions en el sistema nerviós central (SNC), microcefàlia i retard mental.
 - **Problemes mecànics** (deformacions): com les brides amniòtiques que causen lesions per disrupció vascular principalment de zones distals com les extremitats.
 - **Químics, drogues, fàrmacs**. Al llarg de la història s'han anat identificant diversos d'aquests productes que actuen o es comporten com teratògens. A les taules 1,2 es poden veure alguns exemples del teratògens provats en humans.

Taula 1. Químics i drogues amb potencial teratogènic conegut en humans*.

Agent	Malformacions més característiques o habituals
Alcohol a dosis altes (> de 2 begudes/dia, o 5-6 per ocasió o diagnòstic d'abús)	Síndrome alcohòlica fetal: microcefàlia, retard mental, anomalies de la cara i altres. Es desconeix si hi ha una dosi mínima segura.
Cocaïna	Anomalies per disrupció vascular (extremitats o altres llocs), avortament.
CO (intoxicació)	Lesió del SNC.
Gasolina (com droga d'abús)	Dismòrfia facial, retard mental.
Metilmercuri	Síndrome de Minamata: Paràlisi cerebral, retard mental, ceguesa i altres. Les dones que van tenir descendència afectada van consumir entre 9 i 27 ppm de mercuri.
Plom	Retard del desenvolupament cognitiu, avortament
Policlorats bifenils	Retard mental, alteracions immunològiques, decoloració de la pell i altres. Aquestes lesions es van produir en casos d'enverinament amb dosis altes (malaltia de Yusho).
Tabac	Avortament, retard del creixement intrauterí i mort fetal.
Toluè (com droga d'abús)	Dismòrfia facial, retard mental.

*són només alguns exemples, l'omissió no implica seguretat

Taula 2. Fàrmacs amb potencial teratogènic conegut en humans*.

Fàrmac	Malformacions o anomalies més característiques o habituals
Àcid valproic	Defectes del tub neural (DTN). Malformacions múltiples
Aminopterina, Metotrexat	Microcefàlia, DTN, hidrocefàlia, fenedura palatina i altres
Anticoagulants dicumarínics	Hipoplàsia nasal, anomalies de les epífisis òssies, retard del creixement
Corticoides	Fenedura palatina
Carbamazepina	DTN. Dismòrfia facial
Dietilestilbestrol	Displàsia i neoplàsies vaginales
Fenitoïna	Malformacions múltiples
Fenobarbital/primidona	Malformacions múltiples
IECA i ARA II**	Hipoplàsia pulmonar i dels ossos del crani, oligohidramnis (2 ^o -3 ^o trimestres)
Liti	Cardiopatia (anomalia d'Ebstein)
Misoprostol	Síndrome de Moebius (paràlisi facial), anomalies orofacials i d'extremitats
Penicil·lamina	Cutis laxa
Retinoides	Defectes del SNC, cardiovascular, esquelètic, i de l'oïda
Talidomida	Malformacions d'extremitats (focomèlia), cardíques i altres
Tetraciclins (després del 2 ^o trimestre)	Pigmentació de les dents
Trimetadiona	Malformacions múltiples
Vitamina A, si dosis > 25.000 UI/dia	Defectes del SNC, cardiovascular, esquelètic, i de l'oïda

*són només alguns exemples, l'omissió no implica seguretat.

**IECA: inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina. ARA II: antagonistes del receptor de l'angiotensina II.

- **Radiacions ionitzants** a dosis altes: > 20 rad (0,2 Gy) incrementa el risc d'alguns defectes. A continuació es detallen diferents malformacions, la dosi estimada amb la que s'han relacionat i l'edat gestacional (setmanes postconcepció) de major risc:

Microcefàlia:

Dosis \geq a 20 Gy.

Major risc si l'exposició es produeix entre la 8 i la 15 setmanes de gestació.

Retard mental:

Dosis de 0,06-0,31 Gy entre la 8 i la 15 setmanes.

Dosis de 0,25-0,28 Gy entre la 16 i la 25 setmanes.

Dosis $> 0,50$ Gy, entre la 8 i la 15 setmanes.

Reducció del quocient intel·lectual:

0,1 Gy, entre la 8 i la 15 setmanes.

Altres malformacions (esquelètiques, genitals, del ulls):

Dosis \geq a 0,20 Gy, entre la 3 i l'11 setmanes.

1.1.4 Factors que afecten o influeixen en l'efecte teratogènic

A banda de les causes i els factors de risc esmentats, l'efecte teratogènic depèn de diversos factors:

- Edat gestacional en que es produeix l'exposició: En termes generals, des de la perspectiva de la teratogènesi la gestació humana es pot dividir en tres períodes:
 - Preimplantació (des de la fertilització a la implantació del producte de la concepció).

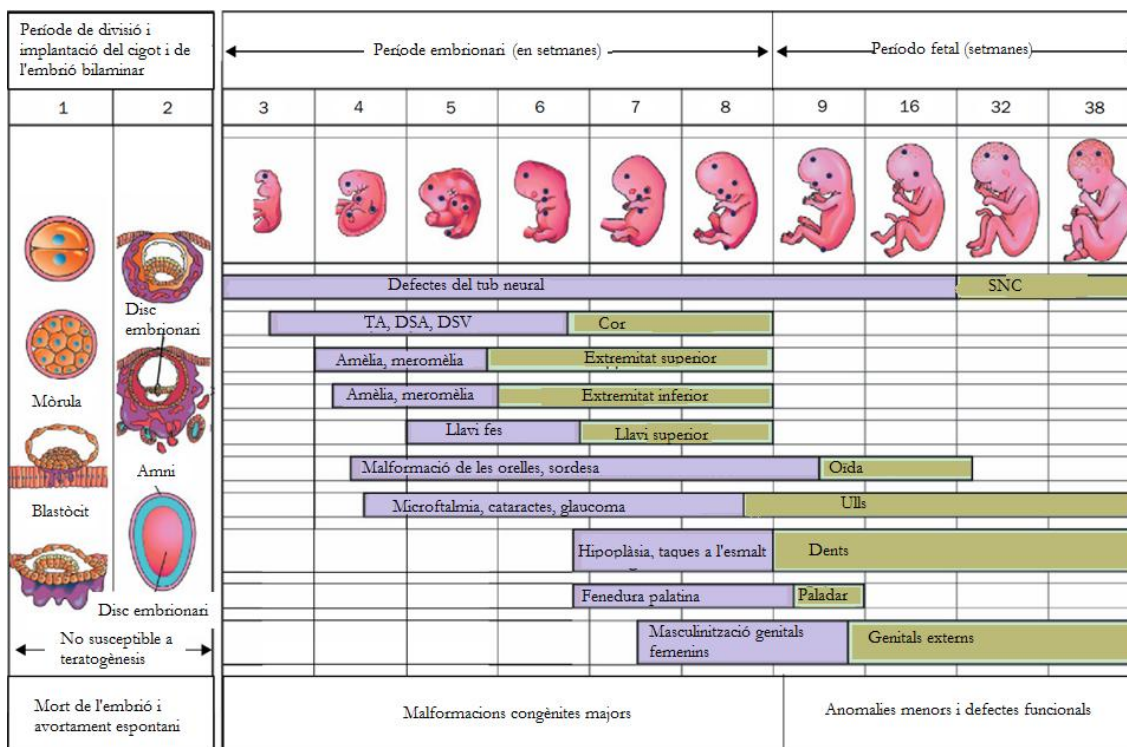
- Període embrionari (des de la segona setmana postconcepció a la novena) i,
- Període fetal (de la novena setmana fins al final de l'embaràs).

Tradicionalment al període de preimplantació se'l coneix com el període del “tot o res”, ja que durant aquest període si es produeix una lesió greu sobre un número important de cèl·lules de l'embrió, el més previsible és que es produeixi la pèrdua de l'embrió (avortament). Si el nombre de cèl·lules afectades és petit, es produeix el fenomen anomenat de compensació, que protegeix i facilita la supervivència de l'embrió sense malformacions⁵.

Quan es produeix l'acció teratògena, aquesta pot ser inespecífica i afectar als òrgans que es trobin en desenvolupament en el moment de l'exposició o pot ser més específica i produir l'efecte només en alguns òrgans. De manera que per exemple, si l'exposició al liti s'inicia quan ha acabat el desenvolupament del cor, no s'observaran les malformacions característiques.

A la figura 1 es poden veure els períodes de major sensibilitat als teratògens en funció de les fases del desenvolupament embrionari. Una vegada que ha finalitzat l'organogènesi (2-8 setmanes postconcepció), alguns teratògens poden actuar sobre el creixement intrauterí i modificar la mida i funció d'un òrgan determinat⁶.

Figura 1. Fases del desenvolupament, conseqüències de l'acció teratògena en cada fase i períodes de major sensibilitat*.



*Modificat de Florez 2008⁶. Les barres horitzontals indiquen el període fetal de major (en color lila) i menor sensibilitat (en verd). TA: Tronc arteriós. DSA: Defecte del septe auricular. DSV: defecte del septe ventricular. SNC: sistema nerviós central.

- Intensitat i durada de l'estímul:

En el cas concret dels fàrmacs (i altres teratògens) la concentració a la que arriben als teixits fetals depèn de factors com la via d'administració, la dosi, el grau d'absorció, les concentracions en sang materna, i l'aclariment placentari. El pas a través de la placenta és necessari per a que un teratogen exerceixi la seva acció. Aquest pas dependrà a la vegada del metabolisme matern, l'edat gestacional, la unió de la molècula a les proteïnes plasmàtiques i la seva liposolubilitat i en especial també de la seva mida. De manera que la majoria de molècules amb un pes molecular inferior a 500 Da travessen aquesta barrera ràpidament i les molècules més grans tenen un pas més variable. La ionització i l'alta liposolubilitat afavoreixen el pas per difusió passiva i per últim, les variacions en el gradient del pH entre els compartiments matern i fetal tenen també un paper important en el pas transplacentari⁵.

Finalment l'exposició al teratogen (fàrmac, químic, agent físic) segueix una corba dosi-resposta toxicològica. Aquesta corba pot tenir un efecte determinista (efecte llindar) i/o estocàstic (probabilístic). L'efecte mutagènic i la carcinogènesi són fenòmens estocàstics i teòricament no hi ha un llindar per sota del qual no hi ha risc, de manera que fins i tot amb l'exposició a baixes concentracions hi ha un cert risc, però generalment és inferior al risc espontani de càncer i mutacions. En canvi, en la corba de l'efecte determinista, hi ha un punt en que la corba travessa el zero i llavors no hi ha risc. Generalment, la teratogènesi, quan no hi està implicat l'efecte mutagènic o la carcinogènesi, segueix una corba sigmoïdal².

- Susceptibilitat genètica al teratogen:

La constitució genètica d'un organisme és un factor important per a la susceptibilitat a un teratogen (fàrmac o químic). Hi ha diferències de susceptibilitat entre espècies, però també entre els individus d'una mateixa espècie, de manera que no tots els exposats al teratogen (fins i tot els exposats a teratògens potents com la talidomida o els retinoides) desenvolupen l'anomalia.

1.2 Els fàrmacs com agents teratògens

1.2.1 Reconeixement i descobriment dels fàrmacs com a teratògens⁷⁻¹¹

Al llarg de la història s'han proposat diverses explicacions sobre l'origen de les malformacions congènites. Des de la teoria idealista que atribuïa la causa a l'acció divina, passant per la teoria genetista que les atribuïa a l'herència rebuda dels pares, fins a arribar als descobriments de les causes externes o ambientals. Així per exemple, al 1941, durant una epidèmia de rubèola, Gregg va observar que els embrions exposats al virus tenien anomalies com cataractes, defectes cardíacs, sordesa i retard mental i a la dècada dels 1950 es van notificar malformacions congènites en els fetus supervivents de dones a les que es van administrar antagonistes de l'àcid fòlic (aminopeterina) per a la interrupció de l'embaràs. Però el cas més conegut és el de la talidomida, quan al 1961 de manera paral·lela, McBride (un obstetra australià) i Lens (un genetista alemany) van notificar que la talidomida era la causant d'unes anomalies específiques i infreqüents de les extremitats.

La talidomida va ser sintetitzada al 1953 i comercialitzada en 46 països arreu del món per al tractament de la grip i altres indicacions, com a sedant no addictiu i després com a antiemètic. Al 1957 es va autoritzar per al tractament de les nàusees durant l'embaràs. Poc després de la seva comercialització, ja es van notificar casos de pacients amb neuropatia després de prendre el fàrmac, i al 1956 també de malformacions congènites greus que afectaven diverses parts del cos, però que inicialment no es van atribuir o es va negar que fossin pel fàrmac, fins que McBride i Lens ho van confirmar al 1961, afirmant que havia estat el major desastre mèdic causat per l'home, amb un gran nombre de nens nascuts amb defectes congènits (al voltant de 10.000 afectats). La lesió més característica de l'embriopatia per talidomida és l'afectació de les extremitats (focomèlia, amèlia, absència del polze, entre altres), però també afecta la cara, els ulls, les orelles, òrgans genitals i òrgans interns (cor, ronyons i tracte digestiu).

La talidomida es va retirar del mercat al Regne Unit al 1961 i de la resta de mercats al 1962 amb l'excepció d'Espanya que es va retirar al 1963. Als Estats Units es va evitar la tragèdia gràcies a la Dra. Frances Kelsey, un dels responsables de l'aprovació dels fàrmacs de la Food and Drug Administration (FDA), que es va oposar a la seva aprovació. Finalment l'FDA la va aprovar al 1998 per al tractament de l'eritema nodós leprós i al 2006 per al mieloma múltiple. Al 2008 es va reintroduir al mercat europeu com medicament orfe en el tractament del mieloma múltiple.

Des de llavors altres fàrmacs han estat reconeguts com a teratògens (taula 1).

1.2.2 Consum de fàrmacs durant l'embaràs

A pesar de que els fàrmacs són els causants de les malformacions congènites en quasi bé l'1% dels casos, sovint les dones embarassades prenen fàrmacs. El percentatge és variable però en un estudi internacional realitzat al 1991 es va estimar que el 86% de les embarassades van rebre una prescripció mitjana de 2,9 fàrmacs¹². A Espanya al 1991 només el 7% de les dones embarassades entrevistades en un estudi van manifestar que no prenién cap fàrmac i el 45% que en prenia 3 o més. El nombre mitjà de principis actius va ser de 9¹³.

Resultats d'estudis europeus més recents suggereixen que a la meitat de les dones se'ls prescriu fàrmacs durant l'embaràs¹⁴ i en un estudi d'una cohort nordamericana de 1.106.757 dones embarassades, al 82,5% se li va dispensar un o més fàrmacs prescrits. Els més freqüents van ser la nitrofurantoïna (21,6%), el metronidazol (19,4%), l'amoxicil·lina (18,0%), l'azitromicina (16,9%) i la prometazina (13,5%). El tipus de fàrmac prescrit va ser diferent en funció de l'edat i la raça de les pacients¹⁵.

El punt clau es troba en que els defectes o anomalies ocasionades pels medicaments o agents teratògens es poden prevenir evitant l'ingesta del fàrmac o l'exposició al teratogen. El reconeixement de que la talidomida era la causa de defectes congènits greus va posar de manifest que els fàrmacs poden tenir efectes teratogènics en els humans i que l'avaluació sistemàtica i completa de l'ús dels fàrmacs durant l'embaràs i de les seves conseqüències en la descendència, és molt important.

Això requereix que els professionals sanitaris que atenen les dones embarassades disposin de la informació adequada. No obstant, generar informació sobre l'eficàcia i seguretat dels fàrmacs durant l'embaràs és difícil, ja que habitualment en els assaigs clínics les dones embarassades -i amb freqüència les que potencialment ho poden estar- s'exclouen per raons ètiques¹⁶.

Per això, les dades de seguretat dels fàrmacs en aquesta població provenen principalment -i especialment si es tracta de fàrmacs de recent comercialització- dels estudis preclínic fets en animals, els resultats dels quals no sempre són adequats i no sempre són estrictament extrapolables als humans. Per exemple, la seguretat de la talidomida no va ser testada adequadament abans de ser comercialitzada i posteriorment no va ser teratogènica en els primers estudis realitzats en rates, però va ocasionar els defectes de les extremitats típics produïts pel fàrmac quan es va administrar a conills, micos i altres animals¹¹.

A pesar d'això, els estudis en animals són importants i ajuden a conèixer millor la capacitat teratògena d'un agent. Bàsicament es fan per dues raons, la primera per qüestions administratives o reguladores i la segona per avaluar el mecanisme de la toxicitat i poder respondre preguntes específiques, fins i tot de fàrmacs que ja porten temps al mercat, com per exemple saber si el fàrmac és el responsable de la teratogènia o

si ho són alguns dels seus metabòlits. A la taula 3 es mostren exemples de situacions que es poden clarificar amb estudis en animals¹⁷.

Taula 3. Qüestions que els estudis en animals poden ajudar a clarificar¹⁷

Problema amb dades en humans	Solució amb estudis experimentals en animals
Nombre d'exposats insuficient	Estudis amb un nombre adequat d'animals
Estimació imprecisa de les dosis (les persones no sempre saben les dosis d'exposició)	Estudis amb dosificació controlada
Presència de malalties (ex. els resultats amb antidiabètics poden estar esbiaixats per la diabetis)	Estudis en animals sans
Presència d'altres factors de confusió (tabac, alcohol, nutrició inadequada)	Estudis en els que es controla la dieta dels animals
Variabilitat genètica	Estudis en animals de la mateixa soca
Determinació imprecisa dels desenllaços, que poden provenir de certificats de naixement o d'històries clíniques incomplertes	Avaluació uniforme i detallada dels defectes congènits i altres desenllaços

1.2.3 Requeriments per avaluar la teratogènia dels fàrmacs

La tragèdia de la talidomida va canviar la manera de testar o avaluar els fàrmacs i va obligar als governs a emetre normes que garantissin la seguretat en l'ús dels medicaments, a la creació de centres de farmacovigilància i de sistemes per detectar les reaccions adverses en general dels medicaments.

Abans de l'aprovació d'un fàrmac per a la seva comercialització s'han de realitzar els estudis requerits per les agències reguladores com la Food and Drug Administration (FDA) nordamericana o l'European Medicines Agency (EMA). Aquests tipus d'estudis es fan d'acord a unes guies establertes en les que estan estandarditzats el requisits que s'han de complir. La International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - organisme internacional que agrupa a les autoritats sanitàries i les principals indústries farmacèutiques - ha establert els requisits per a la investigació, el registre i la comercialització de nous medicaments, i han

elaborat els documents pertinents en els que s'explica aquests requisits. Entre els quals hi ha una guia específica per a la detecció de la toxicitat reproductiva.

En aquesta guia¹⁸ es donen recomanacions de com s'han de fer els diversos estudis. Entre d'altres, hi ha les següents:

Recomanacions per als estudis sobre els efectes adversos en el desenvolupament pre i postnatal, incloent la funció materna:

- Efectes adversos que s'han de valorar:
 - Increment de la toxicitat en comparació a les femelles no embarassades.
 - Mort pre i postnatal de la descendència.
 - Alteració del creixement i el desenvolupament.
 - Dèficits funcionals de la descendència: comportament, maduració (pubertat) i reproducció.

- Nombre d'espècies: es testarà en un mínim d'una espècie, preferiblement rates.

- Nombre d'animals: el nombre d'animals utilitzats ha de ser suficient per poder interpretar les dades. Per testar esdeveniments rars com les malformacions, avortaments i pèrdua de ventrades, es recomana incloure entre 16-20 ventrades en els estudis en rosegadors i conills.

- Període d'exposició: a les femelles se'ls administrarà la substància que s'ha de testar des de la implantació del producte de la concepció fins al final de la lactància.

- Procediment experimental: a les femelles se'ls permet criar la seva descendència fins al deslletament, llavors es selecciona un mascle i una femella de cada ventrada per avaluar la seva capacitat reproductiva.

- Observacions o avaluacions que s'han de fer a les femelles prenyades durant l'estudi:
 - Signes d'efectes adversos i mortalitat almenys una vegada al dia.
 - Pes i canvis de pes, almenys dos vegades a la setmana.

- Ingesta de menjar almenys una vegada a la setmana i almenys fins al part.
 - Observacions que poden ser útils per altres estudis de toxicitat.
 - Durada de l'embaràs.
 - Part.
- Examen final (de les femelles i de la descendència quan i calgui):
 - Necròpsia
 - Conservació i anàlisi histològic dels òrgans amb troballes macroscòpiques.
 - Nombre d'implantacions.
 - Anomalies
 - Nombre de nascuts vius.
 - Nombre de nascuts morts.
 - Pes al néixer de les cries.
 - Supervivència pre i post deslletament i pes, maduració i fertilitat.
 - Desenvolupament físic de les cries
 - Funcions sensorials i reflexes
 - Comportament

Recomanacions per als estudis sobre els efectes en el desenvolupament embriofetal:

- Efectes adversos que s'han de valorar:
 - Mort embriofetal
 - Alteració del creixement
 - Canvis estructurals
- Nombre d'espècies: Normalment dues espècies: preferiblement rates i conills. Si es testa només en una espècie s'ha de justificar.
- Nombre d'animals: el nombre ha de ser suficient per poder interpretar les dades.

- Període d'exposició: el tractament s'ha de fer des de la implantació fins al tancament del paladar dur.
- Procediment experimental: Les femelles s'han de sacrificar i examinar un dia abans del part. Tots els fetus s'han d'examinar per veure la viabilitat i les anomalies.
- Observacions durant l'estudi de les femelles com les comentades abans.
- Examen terminal:
 - Necròpsia de tots els adults
 - Nombre de cossos lúts, nombre de fetus vius i morts postimplantació.
 - Pes de cada fetus
 - Anomalies fetals
 - Avaluació de la placenta

Al 2009 el Committee for medical products for human use (CHMP) de l'EMA va editar unes guies en relació a l'ús de medicaments durant l'embaràs i la necessitat de que s'aportin dades després de la comercialització dels fàrmacs¹⁹. Els seus objectius són:

- Proporcionar criteris per poder seleccionar els medicaments per als quals cal una vigilància activa i una recopilació de dades posteriors a l'autorització del medicament, referents a l'embaràs.
- Proporcionar orientació sobre com monitorar les exposicions accidentals o inadvertides a medicaments durant l'embaràs.
- Quins són els requeriments específics per a la notificació de les dades i els desenllaços adversos dels embarassos exposats.
- Proporcionar recomanacions sobre com presentar les dades recollides sobre l'exposició a medicaments de les dones embarassades.

La directriu es refereix en particular als nous productes, en els quals s'ha d'incloure, en l'especificació del programa de farmacovigilància proporcionada pel titular de

l'autorització de comercialització en el moment de la seva sol·licitud, un resum dels riscos potencials de l'exposició durant l'embaràs. L'objectiu d'aquestes especificacions és que el titular de l'autorització proposi un pla de farmacovigilància a fi d'avaluar el risc potencial del producte i / o per proporcionar informació sobre la seguretat del producte durant l'embaràs.

També es recomana que s'estableixi un pla de farmacovigilància similar al dels productes ja comercialitzats, quan sorgeixi una nova preocupació de seguretat o quan no es disposi de dades fiables d'estudis en animals i l'experiència en humans estigui poc documentada.

La guia també fa referència a la utilització dels medicaments en els homes, ja que els productes podrien tenir efectes en el fetus a través del semen a causa del seu potencial mutagènic o teratogènic.

Després de la comercialització dels fàrmacs, els estudis de que es disposa en humans solen ser estudis epidemiològics observacionals però en comparació amb altres àrees de la medicina són pocs i insuficients per avaluar adequadament el risc fetal. Per exemple, el 91% dels fàrmacs aprovats per l'agència reguladora nordamericana FDA entre els anys 1980 i 2000 es van classificar com indeterminats, en termes de la seva seguretat durant l'embaràs²⁰. Per tant, es necessari realitzar més estudis, sense oblidar que els estudis observacionals també tenen un paper important en la investigació mèdica i que per exemple, són més adequats que altres tipus d'estudis per detectar efectes adversos infreqüents o tardans, com podrien ser alguns casos de teratogènia i poden informar més adequadament sobre la pràctica mèdica quotidiana²¹.

Així, de manera similar a les iniciatives que es van desenvolupar per millorar la qualitat de la investigació amb assaigs clínics (per exemple la declaració CONSORT [Consolidated Standards of Reporting Trials]), també s'ha proposat una iniciativa per millorar la investigació observacional. Es va crear una xarxa d'especialistes en metodologia, investigadors i editors de revistes, per tal de desenvolupar recomanacions per a la comunicació de la investigació observacional: la declaració STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). Esta composta per una llista de 22 punts a tenir en compte en la comunicació dels 3 tipus d'estudis observacionals més importants: els estudis de cohorts, els de casos i controls i els

transversals. La majoria d'aquests 22 punts són rellevants per als estudis sobre el desenllaç dels embarassos²².

1.2.4 Classificació dels fàrmacs segon el seu risc de teratogènia

Una de les classificacions més coneguda i reconeguda és la de risc de teratogènia de l'FDA. Aquesta classificació es va crear al 1979 com una part de la regulació de les fixes tècniques dels fàrmacs per aquesta Agència i que requeriria incloure un apartat sobre el risc dels fàrmacs durant l'embaràs, el part i la lactància. Està basada en un sistema de cinc categories²³:

Categoria A: Hi ha estudis controlats realitzats durant l'embaràs en humans que demostren que no hi ha anomalies del desenvolupament.

Categoria B: Té dos supòsits: a) Els estudis en animals no demostren evidència de toxicitat embriofetal però no es disposa d'estudis adequats en humans.

b) Els estudis en animals demostren anomalies en el desenvolupament de la descendència però els estudis realitzats durant l'embaràs en humans no demostren aquest risc.

Categoria C: També té dos supòsits: a) Els estudis en animals mostren risc fetal i no es disposa d'estudis adequats en humans. b) No es disposa d'estudis ni en animals ni en humans.

Categoria D: Hi ha evidència de risc fetal en humans però el benefici supera aquest risc.

Categoria X: Hi ha evidència de risc fetal en humans però el benefici no supera el risc. El fàrmac no té utilitat o indicació durant l'embaràs.

Si bé aquesta classificació de l'FDA és la més utilitzada, n'hi han altres similars, com l'australiana (Australian Drug Evaluation Committee [ADEC]) que té les categories A, B1, B2, B3, C, D, X, i la sueca (Swedish Catalogue of Approved Drugs [FASS]), que té les categories A, B1, B2, B3, C, D. De fet aquesta última va ser creada abans que la de l'FDA, al 1978²⁴. No obstant, si bé a simple vista semblen similars, això no vol dir que ho siguin ni que siguin intercanviables.

Un estudi publicat a l'any 2000 va comparar aquestes tres classificacions per tal de veure si hi havia coherència entre elles i entre els criteris per a la classificació del risc. Només el

26% (n=61) dels 236 fàrmacs comuns a les tres categories estaven classificats en la mateixa categoria de risc. La variabilitat es va atribuir a les diferències en les definicions de les tres categories i a la interpretació de la literatura científica disponible. A la taula 4 es reproduïxen les dades d'aquest estudi on es mostra la distribució dels fàrmacs en funció de les categories de risc de les tres classificacions²⁵.

Taula 4. Fàrmacs classificats segons la categoria de risc dels sistemes de l'FDA, l'ADEC* i la FASS²⁵.

Categoria de risc	Nombre de fàrmac (%)		
	Classificació FDA	Classificació ADEC	Classificació FASS
A	27 (4)	122 (27)	114 (22)
B	148 (23)		
B1		33 (8)	59 (11)
B2		84 (19)	64 (12)
B3		51 (11)	60 (12)
C	291 (45)	106 (24)	160 (30)
D	143 (22)	45 (10)	70 (13)
X	36 (6)	5 (1)	
Total	645	446	527

*Actualment ha estat reemplaçada pel sistema de l'Advisory Committee on Prescription Medicines, però les categories són similars.

Aquest treball ja va posar de manifest els inconvenients que aquestes diferències entre les categories de risc teratogènic dels fàrmacs podien provocar, especialment per la confusió que generaven, la qual cosa limitava la seva utilitat.

Al 1997, l'FDA va iniciar la revisió de la part de les fitxes tècniques dels fàrmacs que feia referència al risc durant l'embaràs. Aquesta revisió es va fer en resposta a la preocupació de diversos professionals i societats científiques com la Teratology Society, que tenien la percepció que la classificació era massa simplista. No ajudava al prescriptor a valorar la relació benefici-rius del tractament, ja que no comunicava acuradament quin era l'efecte conegut del fàrmac durant l'embaràs.

D'altra banda, si no es coneixen bé les condicions per les que un fàrmac era assignat a una categoria hi podien haver errors en la interpretació i percepció del risc. Així, un fàrmac podia estar classificat en la categoria B, que en teoria denotava certa seguretat

durant l'embaràs, i haver estat només testat en animals però no ser segur durant l'embaràs en humans. Per contra, hi havien fàrmacs que estaven classificats en la categoria X, no perquè fossin teratògens, si no perquè no es contemplava el seu ús durant l'embaràs, com poden ser els contraceptius hormonal. Això es podia interpretar com a que hi havia un risc demostrat i abocar a la interrupció de l'embaràs o com a mínim a crear angoixa a la dona embarassada.

En els nous models de fitxes tècniques de l'FDA²³, en la secció dedicada a l'ús dels fàrmacs durant l'embaràs ja no hi consta la categoria de risc teratogènic i s'ha substituït per quatre apartats:

- Un d'informació general on hi consta també si hi ha un registre específic per al seguiment dels casos exposats al fàrmac al que es fa referència a la fitxa i s'hi dona informació sobre la direcció de contacte.
- Un resum de la informació que hi ha sobre el risc fetal.
- Un apartat de consideracions clíniques (perill de l'exposició inadvertida al fàrmac durant el principi de l'embaràs, riscos específics per a la dona durant l'embaràs, dosificació, complicacions neonatals, entre altres) i,
- L'últim és una exposició detallada de les dades disponibles tant dels estudis en animals com dels que hi ha en humans. A l'**annex I** es mostra un exemple de la informació durant l'embaràs d'un fàrmac que hi consta a la fitxa tècnica del mateix segons els dos models que s'han comentat, la classificació anterior utilitzada per l'FDA i el nou model d'informació durant l'embaràs utilitzat ara per l'FDA.

A Europa, l'EMA, per tal d'ajudar al clínic en la presa de decisions, ha recomanat posar a les fitxes tècniques dels medicaments una informació similar a la que consta a les fitxes tècniques de l'FDA,²⁶. A l'**annex I** es mostra també per al mateix exemple de fàrmac, la informació actual sobre l'embaràs que consta a la fitxa tècnica europea.

En aquestes fitxes europees es recopila la informació disponible sobre les dades preclíniques de seguretat (apartat 5.3. Dades preclíniques sobre seguretat), les dades clíniques i possibles recomanacions (apartat 4.6. Fertilitat, embaràs i lactància).

En aquests apartats i en funció de les dades disponibles, hi ha diversos enunciats i les seves combinacions. S'exposen alguns exemples²⁶:

- 1) Basat en l'experiència en humans-*el fàrmac X*-causa malformacions congènites quan s'administra durant l'embaràs o té efectes farmacològics perillosos durant l'embaràs i/o sobre el fetus/nounat.

El fàrmac X està contraindicat durant l'embaràs/durant algun trimestre en concret.

Les dones en edat fèrtil han d'utilitzar mesures contraceptives eficaces durant el tractament/fins a x setmanes després d'acabar el tractament.

- 2) Una gran quantitat de dades en dones embarassades (> de 1000 casos exposats) indiquen que *el fàrmac X*, no provoca malformacions ni toxicitat fetal/nounatal.

El fàrmac X, es pot utilitzar durant l'embaràs/trimestre concret, si clínicament és necessari.

- 3) No hi ha dades (o són limitades) sobre *el fàrmac X* en dones embarassades.

Els estudis en animals han mostrat toxicitat reproductiva o els estudis en animals són insuficients respecte de la toxicitat reproductiva.

El fàrmac X no es recomana durant l'embaràs/o algun trimestre concret, ni en les dones en edat fèrtil que no utilitzin mesures contraceptives eficaces.

1.3 Els registres de defectes congènits

Una altra de les estratègies que es van posar en marxa com a conseqüència de l'epidèmia de focomèlia per talidomida i per incrementar el coneixement sobre els riscos dels medicaments durant l'embaràs, van ser els Registres Poblacionals dels Defectes Congènits. Aquests es van crear primàriament per vigilar l'evolució de la freqüència dels defectes congènits. Posteriorment els registres van evolucionar per abastar altres aspectes epidemiològics com la investigació de l'etiologia dels defectes congènits i l'avaluació dels serveis sanitaris. No obstant, per poder investigar totes aquestes qüestions es requereix un volum important de casos que permetin extreure conclusions sòlides, establir relacions de causalitat o formular hipòtesis per fer estudis específics. Per això la tendència actual ha estat a agrupar els registres en xarxes o grups de treball.

L'International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR)²⁷ i l'European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT)²⁸ són dos registres internacionals. El primer que es va crear va ser l'ICBDSR, que va començar a funcionar al 1974 i que té com objectiu la vigilància i la investigació per prevenir els defectes de naixement i per reduir o minimitzar les seves conseqüències. Agrupa 43 programes de vigilància de 36 països arreu del món i abasta 4 milions de naixements l'any. A aquest grup pertany *el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones congénitas* (ECEMC)²⁹. La seva metodologia de treball és la d'un estudi de casos i controls, basat en un sistema permanent de registre dels recent nascuts amb defectes congènits (casos) i recent nascuts sense anomalies (controls), sobre el total de naixements que es produeixen en diferents hospitals, amb una cobertura anual que supera el 20% dels naixements a Espanya.

L'EUROCAT es va crear al 1979 i té com a objectius facilitar la identificació de les exposicions teratogèniques i valorar l'impacte de la prevenció primària, de les polítiques de cribatge prenatal i la pràctica clínica a nivell poblacional. Engloba 43 registres de 23 països i disposa d'informació sobre 1,7 milions de naixements l'any, la qual cosa suposa un 29% de la població anual nascuda a Europa.

A aquest grup pertany *el Registro de Anomalías Congénitas de la Comunidad Autónoma del País Vasco* i el Registre d'Anomalies Congènites de la Comunitat Autònoma del País Valencià.

També hi contribueix el Registre de Defectes Congènits de Barcelona (REDCB)³⁰. Aquest últim recull informació de les anomalies congènites detectades durant l'embaràs i els primers dies de vida, així com sobre nadons sans i l'objectiu és conèixer l'estat de la salut maternoinfantil a Barcelona. Fins al 2008 comptava amb la col·laboració de 17 maternitats públiques i privades, 14 centres de genètica, 9 unitats d'ecografia obstètrica, 3 serveis de cardiologia infantil i 3 comitès de defectes congènits.

Tant ICBDSR com EUROCAT codifiquen els defectes congènits amb el sistema de la Classificació Internacional de Malalties (ICD per les seves sigles en anglès [International Classification Diseases]).

1.4 Els Centres o Serveis d'Informació sobre teratògens

D'altra banda, les dones embarassades poden patir malalties i aquestes sovint s'han de tractar perquè poden en si mateixes comportar un risc de teratogènia -com la diabetis mellitus- o bé no tractar-les podria comportar riscos superiors o per la dona o el nounat o ambdós a la vegada. No obstant, els professionals sanitaris que atenen les dones embarassades sovint tenen dificultats per valorar la relació benefici-risc dels tractaments degut a les incerteses sobre les dades de seguretat dels medicaments durant l'embaràs.

Generalment, la informació és insuficient o difícil d'interpretar. De vegades les comunicacions mèdiques són contradictòries, limitades a estudis en animals o anecdòtiques i els missatges poden ser excessivament alarmants, la qual cosa pot generar inseguretat en el metge que fa la prescripció i ansietat en la dona que ha de rebre la medicació. També es pot generar aquesta incertesa en els embarassos exposats de manera inadvertida a un possible teratogen donat que molts dels embarassos no han estat planificats i de vegades aquesta incertesa pot ocasionar la interrupció prematura de l'embaràs sense que hi hagi un perill real o demostrat.

La necessitat de l'existència d'experts que ajudin a interpretar aquesta informació complexa i comuniquin aquests possibles riscos va fomentar la creació dels Centres o Serveis d'Informació sobre Teratògens (TIS per les seves sigles en anglès [Teratology Information Services]). El primer es va crear al 1979³¹. En un principi la seva activitat estava dirigida fonamentalment a facilitar informació als professionals sanitaris i al públic

en general sobre els riscos de les diferents exposicions ambientals, així com crear i mantenir bases de dades de coneixement (com Reprotox i Teris) per tal de disminuir el nombre de defectes congènits prevenibles.

El mateix que va passar amb els registres, la tendència va ser la de formar agrupacions d'aquests TIS. Els nordamericans i els canadencs del Motherisk Program es van agrupar en *l'Organization of Teratology Information Specialists (OTIS)*³¹ i els europeus en *l'European Network of Teratology Information Services (ENTIS)*³², al qual també hi pertanyen a més de diversos països europeus, Israel, països d'Amèrica llatina i el Japó.

En general, la missió dels TIS és reconèixer i detectar factors de risc amb l'objectiu de prevenir els defectes congènits, i també informar als professionals sanitaris, les dones embarassades i els seus familiars sobre aquest risc i ajudar en la selecció dels tractaments. Depenent de l'estructura del TIS, donen informació sobre l'exposició a medicaments, suplementos nutricionals o altres productes, exposicions ambientals o en el lloc de treball, malalties genètiques, malalties maternes, addicions durant l'embaràs i exposicions a agents físics. A banda d'aquesta activitat assistencial, els TIS recullen les dades de les pacients i fan el seguiment dels embarassos consultats. Aquestes dades emmagatzemades permeten fer estudis col·laboratius entre els diferents TIS³³⁻³⁵. Són en definitiva un tipus de servei clínic que contribueixen a la millora de la salut reproductiva i la informació que donen pot contribuir a la prevenció de les malformacions congènites, evitar interrupcions electives de l'embaràs (per una percepció del risc desmesurada) i disminuir el risc ocupacional^{32,36-38}.

1.5 El Servei de Farmacologia Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona i la Fundació Institut Català de Farmacologia com a TIS

Des de l'any 1984, al Servei de Farmacologia Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (SFCHUVH) i la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) s'atenen consultes sobre terapèutica en general i també sobre terapèutica en dones embarassades, que poden provenir de diferents àmbits (hospitals, atenció primària i altres com universitats, oficines de farmàcia i fins i tot, de manera més ocasional, dels propis pacients o els seus familiars).

Al 2003 aquestes dues entitats es van adherir, com a centre d'informació sobre teratògens (TIS) a la xarxa **ENTIS**. Actualment aquest TIS dona informació sobre el risc dels fàrmacs i altres agents exògens als que han estat exposades o han de ser exposades les dones embarassades (o el progenitor masculí) o que volen iniciar una gestació i que són ateses a l'PHUVH, altres hospitals, centres d'atenció primària i d'altres centres mèdics i a les usuàries o els seus familiars que demanen aquest servei.

1.5.1 El Registre de les consultes sobre terapèutica de la FICF-SFCHUVH

Totes les consultes es registren en una base de dades informatitzada, on s'assigna automàticament un número a cada consulta i amb menús desplegable s'introdueixen i queden emmagatzemades diverses variables:

- Dades de la procedència i via d'arribada de la consulta i dades del consultor: nom, professió, especialitat i el lloc de treball, i les dades de contacte per enviar la resposta. També es fa una breu descripció de la pregunta (figura 2).

Figura 2. Registre de la consulta i les variables del consultor.

Registre de CT v2.0

Registrar Editar Verificar Llistar Informe Sortir

Consultor i motiu de consulta Documentació Elements clau Informe

Consulta: 21217
Consultor:
Carrec: Metge/metgessa
Servei: Altres Logia
Institució: Desconegut Usuari
Telefon:
Fax:
Email:
Via: Te Farmacèutic/a

Observacions: Es pot administrar la tercera dosi de la vacuna de l'HB en la setmana 6 de gestació?

Guardar

- Dades sobre el motiu de la consulta, el fàrmac/s (principi actiu i codi ATCdefinir), la població sobre la que es fa la consulta, patologia de base que pot influir en la resposta i temàtica (reacció adversa, selecció del tractament i altres). També es recull el tipus de font d'informació utilitzada per respondre la consulta i la manera com s'ha respòs (resposta oral o escrita) i com s'ha enviat (mail, fax, directament a la història clínica del pacient). Figures 3 i 4.

Figura 3. Registre de les variables objecte de la consulta.

Registre de CT v2.0

[Registrar](#) [Editar](#) [Verificar](#) [Llistar](#) [Informe](#) [Sortir](#)

Consultor i motiu de consulta	Documentació	Elements clau	Informe													
<p>Consulta: 21217</p> <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>Paraules clau</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 2px;"> TERATOGENS PROPHYLAXIS </div> </div> <div style="flex: 1;"> <p>Fàrmacs</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 2px;"> HEPATITIS B, ANTIGENO PURIFICADO J07BC01 </div> </div> <div style="flex: 1;"> <p>Patologia</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 2px;"> No procedeix </div> </div> <div style="flex: 1;"> <p>Població</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 2px;"> Embaràs </div> </div> <div style="flex: 1;"> <p>Temàtiques</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 2px;"> Reacció adversa </div> </div> </div>																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #4F81BD; color: white;"> <th style="width: 15%;">Expl.PC</th> <th style="width: 15%;">CPC</th> <th style="width: 15%;">CFarm</th> <th style="width: 15%;">Pat.</th> <th style="width: 15%;">Pobl.</th> <th style="width: 15%;">Tem.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"> Selecció Reacció adversa Eficàcia Farmacocinètica Interacció Intoxicació Mercat Farmàcia Metodologia Farmacogenètica Farmacodinàmia General </td> </tr> </tbody> </table>					Expl.PC	CPC	CFarm	Pat.	Pobl.	Tem.	Selecció Reacció adversa Eficàcia Farmacocinètica Interacció Intoxicació Mercat Farmàcia Metodologia Farmacogenètica Farmacodinàmia General					
Expl.PC	CPC	CFarm	Pat.	Pobl.	Tem.											
Selecció Reacció adversa Eficàcia Farmacocinètica Interacció Intoxicació Mercat Farmàcia Metodologia Farmacogenètica Farmacodinàmia General																
				<div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; display: inline-block;"> Guardar </div>												

Figura 4. Registre de les fonts de documentació de la consulta

Registre de CT v2.0

Registrar Editar Verificar Llistar Informe Sortir

Consultor i motiu de consulta Documentació Elements clau Informe

Consulta: 21217

Fonts informació

- AMA DE
- USP DI
- PDR
- AHFS
- Martindale
- Meyler's
- Davies
- Goodman
- Harrison
- Mandell
- Briggs
- Dollery
- IOWA
- MEDLINE**
- Cochrane
- SIETES
- Interaccions Medical Letter
- BOT
- Internet
- Schaefer
- AGEMED
- REPROTOX
- Stockley

Tipus de consulta Opinió

Tipus de pacient Concret

Visita al pacient No

Informe al consultor Sí, per escrit

Consulta nova No

Altres fonts informació

Consultes reutilitzades 18825

Targeta groga

ENTIS

Guardar

1.5.2 Base de dades dels informes recuperables sobre terapèutica de la FICF-SFCHUVH

Els informes amb la informació de les consultes queden emmagatzemats en una base de dades i són recuperables (figura 5) per l'elaboració d'informes i respostes a consultes posteriors. Només s'introdueixen aquells que aporten noves dades als ja existents i emmagatzemats amb anterioritat.

Figura 5. Base de dades que conté els informes recuperables de les consultes sobre terapèutica.

Vall d'Hebron Hospital

Fundació Institut Català de Farmacologia

Consulta Terapèutica

Sortir

Criteris de cerca

Número de consulta

Text a la consulta

[Explorar els diccionaris](#)

WHO Collaborating Centre for research & training in pharmacoepidemiology

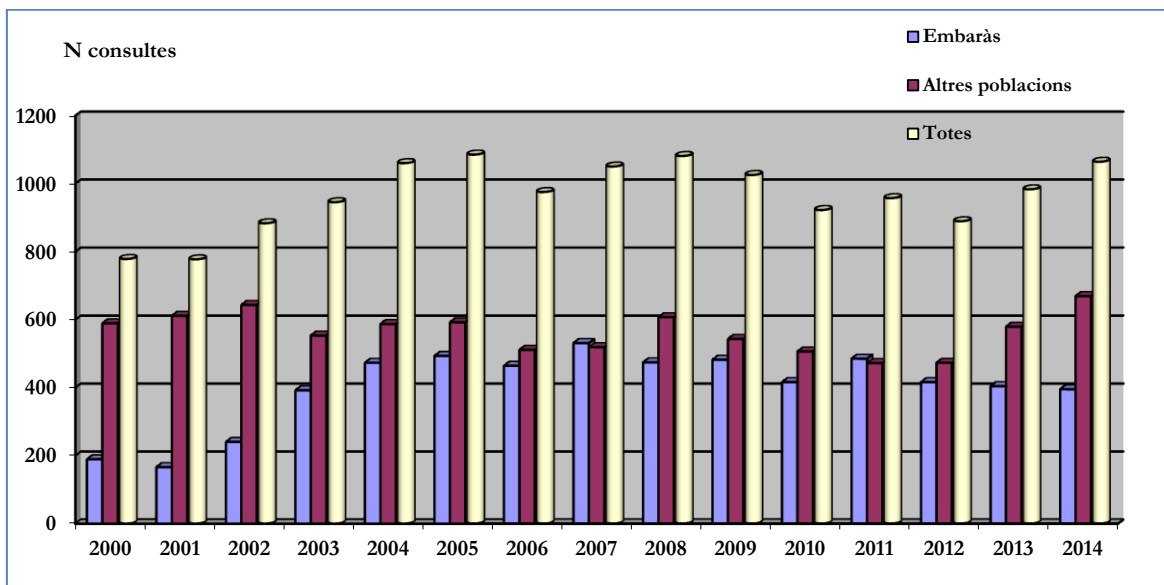
Copyright © FICF - 2015
Desenvolupat per l'Àrea de Suport informàtic de la FICF

A **Pannex II** s'afegeix un esquema del funcionament d'aquest servei (via d'arribada de les consultes, elaboració de la resposta i el seu enviament) i un exemple d'informe d'una consulta.

1.5.3 Resum de l'activitat de la FICF-SFCHUVH referent a consultes sobre terapèutica.

Des de que va començar aquesta activitat a l'any 1984 i fins al 2003, es van atendre 9.480 consultes i d'aquestes 1.870 (19,7%) eren sobre teratògens. Des del 2003 al 2014 s'han atès 12.036 consultes, de les quals 5.425 (45,1%) han estat sobre embaràs. Es poden consultar les memòries d'aquesta activitat al web de la FICF (<http://www.icf.uab.es>). A la figura 6 es pot veure l'evolució anual del percentatge de les consultes sobre embaràs.

Figura 6. Evolució del nombre de consultes sobre embaràs respecte de les d'altres poblacions i el total.



També s'han elaborat revisions dels temes més freqüentment consultats o amb novetats rellevants i s'han publicat en revistes mèdiques. A l'annex III s'afegeixen els pdf de les revisions publicades fins ara sobre terapèutica i embaràs.

1.5.4 Nova activitat sobre el seguiment del desenllaç de les consultes sobre terapèutica i embaràs.

Fins ara al TIS de Barcelona no s'ha fet un seguiment rutinari del desenllaç dels embarassos consultats. Això és el que es pretén fer a partir d'ara. Els resultats d'aquest treball constitueixen una descripció inicial d'aquesta nova activitat de seguiment que ha de servir per a disposar d'informació sobre el desenllaç de les consultes sobre teratògens ateses i per a que en un futur es pugui participar en els treballs d'investigació que es proposin des del grup ENTIS.

2. Hipòtesis

Hipòtesis

- La majoria de les consultes sobre medicaments i embaràs es faran al principi de l'embaràs.
- La majoria de les consultes seran sobre dones amb antecedents patològics.
- Els fàrmacs més consultats seran aquells que tinguin un risc fetal desconegut o poc conegut.
- El seguiment de l'embaràs detectarà altres fàrmacs o agents als quals estarà exposada la dona diferents als que s'han consultat i que també podrien tenir risc per al fetus i potencialment influir en el desenllaç.
- La taxa de desenllaços adversos serà major en la població d'estudi que en la població general.
- L'anàlisi dels resultats del desenllaç dels embarassos pot contribuir a generar noves hipòtesis de treball.

3. Objectius

Objectiu general:

- Descriure les característiques de les consultes realitzades des de l'HUVH, sobre les dones embarassades que han pres (o han de prendre) medicaments, o han estat exposades a altres possibles teratògens i descriure el desenllaç dels seus embarassos.

Objectius específics:

- Descriure les característiques de les consultes en funció del tipus de consultor, la demanda generada i el tipus d'exposició.
- Descriure les característiques demogràfiques, hàbits tòxics i antecedents patològics i obstètrics de les dones embarassades.
- Descriure els fàrmacs i altres agents als que va estar exposada la dona durant l'embaràs (consultats o no) i el seu risc teratogènic.
- Descriure les característiques dels embarassos i del seu desenllaç:
 - Tipus de concepció, mesures profilàctiques.
 - Controls clínics i proves diagnòstiques realitzats durant l'embaràs.
 - Evolució de l'embaràs: no complicat, complicat i motiu de la complicació.
 - Pèrdua fetal i motiu de la pèrdua.
 - Nounat viu: característiques demogràfiques, presència de malformacions o alteracions postnatales.
- Comparar el desenllaç de l'embaràs en funció de l'exposició als diversos agents (consultats o no) i dels possibles factors contributius.
- Generar hipòtesis sobre possibles associacions de risc (diversos casos amb un defecte i/o alteració després d'haver estat exposats a un mateix medicament o grup terapèutic).

4. Material i mètodes

4.1 Disseny, lloc d'estudi, període d'estudi, criteris d'inclusió i d'exclusió

Disseny:

S'ha realitzat un estudi descriptiu, observacional, de les consultes realitzades sobre dones embarassades exposades a possibles teratògens i s'ha fet un seguiment del desenllaç dels embarassos. El seguiment de part de les consultes ha estat prospectiu des del moment de la realització de la consulta fins al desenllaç de l'embaràs i el d'una l'altra part de les consultes ha estat retrospectiu ja que algunes consultes es van identificar a la base de dades de registre de consultes i es va fer el seguiment del desenllaç.

Lloc de l'estudi:

L'estudi s'ha fet al departament de Consultes Terapèutiques del Servei de Farmacologia Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona i la Fundació Institut Català de Farmacologia.

Període de l'estudi:

S'han avaluat les consultes rebudes des de l'1 de juny de 2010 al 30 de juny de 2014. De les consultes rebudes durant els dos primers anys de l'estudi la identificació dels casos de consulta i el seguiment del desenllaç han estat retrospectives i el de les rebudes els dos darrers anys de l'estudi la identificació dels casos de consulta i el seguiment dels desenllaços de l'embaràs han estat prospectives.

Criteris d'inclusió i d'exclusió:

S'han identificat totes les consultes sobre embaràs que van arribar al SFCHVH-FICF durant el període d'estudi i **s'han inclòs** les procedents de l'PHUVH que feien referència a dones embarassades que havien pres, estaven prenent o havien de prendre algun

medicament o producte de parafarmàcia. Així com les de les dones embarassades que van estat o estaven exposades a altres possibles teratògens (exploracions radiològiques, productes químics o biològics procedents dels llocs de treball o d'accidents ambientals).

S'han exclòs les consultes en les que el motiu de consulta era per l'exposició del progenitor masculí al possible teratogen, les consultes fetes abans que la dona estigués embarassada (consultes pregestacionals) o un cop finalitzada la gestació. També s'han exclòs les consultes sobre informació general sense cap pacient concret que motivés la consulta i en el cas del seguiment prospectiu, s'han exclòs les consultes sobre les dones que explícitament han denegat el consentiment.

4.2 Fonts de recollida de la informació:

Els casos s'han identificat a partir de la base de dades del registre de les Consultes Terapèutiques del SFCHUVH-FICF i la informació sobre els casos i el seguiment dels embarassos s'ha fet a partir de la revisió de la història clínica informatitzada d'hospital i primària (SAP®), de la dona i del nounat. S'han revisat les notes d'ingrés, curs clínics, exploracions complementàries i informes d'alta realitzats pels obstetres, llevadores, pediatres i altres professionals sanitaris que les van atendre durant l'hospitalització i en el seguiment en l'atenció primària (carnet de l'embarassada i cursos clínics).

Es va elaborar un quadern de recollida de dades (QRD) per a cada consulta i el seu seguiment i les dades obtingudes es van introduir i emmagatzemar en una base de dades creada per aquest treball.

4.3 Variables de l'estudi:

En el QRD per a cada cas s'han recollit les següents dades:

- **De les consultes:**
 - a. Número i data quan es va fer la consulta.
 - b. Motiu o demanda assistencial:
 - i. Informació general
 - ii. Avaluació del risc fetal del cas concret
 - iii. Consell terapèutic (fàrmac d'elecció o alternatives terapèutiques)
 - c. Període gestacional quan es fa la consulta:
 - i. Pregestacional
 - ii. Postconcepció
 - iii. Postnaixement
 - d. Setmanes de gestació en el moment que es fa la consulta.

- **Del consultor:**
 - a. Professió
 - b. Servei o especialitat mèdica

- **Dels agents consultats:**
 - a. Dels **fàrmacs** s'ha recollit el **principi actiu** i per a cada un d'ells s'ha especificat:
 - i. Indicació
 - ii. Dosis total diària
 - iii. Via d'administració
 - iv. Durada del tractament (data d'inici i final)
 - v. Període gestacional durant el qual es produeix l'exposició
 - vi. Motiu de l'ús de l'agent consultat (profilaxis, tractament, exposició o accident ambiental o laboral, intent d'autolisi).

Els principis actius s'han classificat segons la classificació Anatomical Therapeutic Classification (ATC).

Per catalogar el seu risc teratogènic s'han seguit les recomanacions de Briggs et al i s'han classificat com:

- vii. Compatible (o relació benefici-risc favorable) amb l'embaràs.
- viii. Contraindicat durant tots o en algun trimestre de l'embaràs.
- ix. Les dades disponibles en humans suggereixen algun tipus de risc, en tots o alguns dels trimestres..
- x. No hi ha dades en humans i les dades disponibles dels estudis en animals suggereixen algun tipus de risc.
- xi. La informació és limitada per fer una recomanació.

b. Dels **agents químics** s'ha recollit el nom de l'agent i s'ha especificat

- i. Nom de la substància.
- ii. Període aproximat d'exposició (hores, dies, setmanes).
- iii. Risc teratogènic s'ha classificat segons la Directiva de la Comunitat Econòmica Europea (Directiva 92/85 CEE del 19/10/92) en matèria de salut laboral durant l'embaràs, part i puerperi i el Reial decret 298/2009.

c. De les **radiacions** s'ha recollit:

- i. Tipus de radiació (ionitzants, no ionitzants)
- ii. Dosis fetal rebuda calculada en funció del tipus d'exploració (radiologia, tomografia) i el lloc de la irradiació (cap, tòrax, abdomen, extremitats).
- iii. Setmanes de gestació quan es va produir la irradiació.

• **De les pacients:**

a. **Característiques demogràfiques:**

- i. Edat
 - ii. Índex de massa corporal (IMC) a l'inici de l'embaràs
 - b. **Antecedents patològics** generals, que es van classificar segons la International Classification Diseases versió 10 (ICD-10).
 - c. **Antecedents obstètrics de l'embarassada:**
 - i. Nombre d'embarassos
 - ii. Avortaments
 - iii. Parts preterme
 - iv. Fills sans
 - v. Fetus o fills amb malformacions congènites.
 - d. **Hàbits tòxics:** consum de tabac, alcohol o drogues, classificats com:
 - i. No hi ha consum.
 - ii. Consum baix, de risc baix: 5 o menys cigarretes al dia en les fumadores de tabac i una beguda o unitat de beguda al dia en les consumidores habituals d'alcohol.
 - iii. Consum alt, de risc alt: més de 5 cigarretes al dia per a les fumadores, més d'una beguda al dia per a les consumidores habituals d'alcohol i qualsevol consum durant tot l'embaràs de drogues com la cocaïna o les drogues de síntesis.
 - e. Presència de **toxicitat materna** per l'exposició a l'agent consultat.
 - f. Administració de **suplements d'àcid fòlic i/o iode**.
- **De l'embaràs actual:**
 - a. **Tipus de concepció:** assistida o espontània.
 - b. **Planificació de l'embaràs:** planificat o no planificat.

c. **Procediments diagnòstics i de seguiment clínic:**

- i. **Diagnòstics prenatals:** triple test, amniocentesi, biòpsia corial
- ii. **Altres proves diagnòstiques :** hemogrames, serologies, ecografies, cultiu d'estreptococ grup B, test d'O'sullivan.

d. **Evolució:**

- i. Sense complicacions
- ii. Complicacions: infeccions, hemorràgies, empitjorament de la patologia materna, embaràs ectòpic, retard del creixement intrauterí.

• **Del part:**

a. Tipus d'**inici** del part:

- i. Espontani
- ii. Induït

b. **Edat gestacional:** Part preterme o post-terme.

c. **Evolució:**

- i. Eutòcic
- ii. Complicat: desproporció pelvicocefàlica, infeccions, trencament prematur de membranes.

d. Tipus **d'atenció mèdica rebuda** durant el part:

- i. No assistit
- ii. Oxitòcics
- iii. Anestèsia epidural o altres
- iv. Fòrceps, vacum
- v. Cesària

- **Del desenllaç final de l'embaràs:**
 - a. **Pèrdua fetal:**
 - i. **Avortament:** espontani, induït (per patologia materna o fetal o per voluntat pròpia de la dona sense que hagués cap d'aquest motius).
 - ii. **Fetus nascut mort.**
 - b. **Nounat viu:**
 - i. Setmanes de gestació al néixer.
 - ii. Variables demogràfiques: sexe, pes, talla, perímetre cranial,
 - iii. Variables de benestar fetal: test d'Apgar, pH (arterial i/o venós).
 - iv. Presència de defectes congènits (i tipus de defecte) al néixer. Els defectes s'han classificat amb l'ICD10 (international Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), versió 2007 disponible online i l'European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT).
 - v. Alteracions postnatales: síndrome d'abstinència o altres efectes adversos en el nounat (hipoglicèmia, sedació, bradicàrdia, convulsions).
 - vi. Edat al moment de l'últim seguiment.
- **De la font d'obtenció de les dades:**
 - a. Història clínica de la mare, del nounat, d'ambdues, informació directa del consultor.
- **Del període de seguiment:**
 - a. Des del naixement a la primera setmana de vida.
 - b. Fins a les 5 setmanes de vida.
 - c. Fins als 6 mesos.
 - d. Fins als dos anys.

4.4 Mida de la mostra

Com que l'objectiu principal de l'estudi és descriptiu i no es pretén detectar associacions de riscos, si no generar possibles associacions per fer estudis posteriors, no s'ha predeterminat una mida de la mostra, però sí s'han escollit dos períodes de seguiment similars (dos anys per a la recollida de dades prospectiva i altres dos anys per a la retrospectiva) i propers, els quatre anys són consecutius per aconseguir que els casos siguin el més homogenis possible.

4.5 Cronologia, aspectes ètics, i administratius per complir amb la normativa legal vigent:

La part de l'estudi de seguiment prospectiu va ser presentada com a projecte d'investigació i aprovat pel comitè ètic de l'HU Vall d'Hebron, en sessió ordinària nº 193 el 25/11/2011.

L'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris el va classificar com estudi postautorització de seguiment prospectiu (EPA-SP), el 16 de desembre de 2011.

Posteriorment, la direcció general de regulació, planificació i recursos sanitaris de la Comunitat Autònoma de Catalunya va emetre un dictamen favorable per a la realització de l'estudi en els centres sanitaris de la xarxa sanitària d'utilització pública de Catalunya, el 20 d'abril de 2012.

Finalment, el 29 de maig de 2012 es va obtenir la conformitat de la direcció del centre (HU Vall d'Hebron) per a la realització de l'estudi i es va iniciar la recollida prospectiva de dades al juny de 2012.

La part de seguiment retrospectiu també va obtenir un dictamen favorable del comitè ètic el 30 de maig de 2014.

4.6 Confidencialitat i consentiment informat

Confidencialitat:

D'acord amb la Llei de Protecció de Dades de Caràcter Personal, la informació obtinguda ha estat la necessària per complir amb la finalitat de l'estudi. Les dades de les pacients s'han recollit en un quadern elaborat específicament per aquesta finalitat i s'han introduït en una base de dades. Per garantir la confidencialitat, a la base de dades només s'ha introduït el número de protocol sense altres variables que puguin identificar a la pacient com el nom o el número de història clínica. Aquests consten únicament en un arxiu apart junt amb el número de protocol que és l'únic element que permet relacionar-los. Aquest arxiu es guarda en un lloc segur i a banda de la resta de dades, amb el compromís de destruir-lo passat un període de temps raonable.

Consentiment informat de les pacients:

Per als casos del seguiment prospectiu s'ha fet un full d'informació sobre l'estudi per a la pacient i un full de sol·licitud del consentiment informat per a que el signés.

4.7 Definició de variables:

Amenaça de part prematur: desencadenament del treball de part abans de les 37 setmanes de gestació.

Avortament: expulsió o extracció de la seva mare d'un fetus o embrió de menys de 500 g de pes (aproximadament igual a 22 setmanes complertes de gestació) o qualsevol altre producte de gestació de qualsevol pes (ex. Mola hidatiforme) independentment de l'edat gestacional i si hi ha o no evidència de vida o si va ser espontani o induït.

Baix pes al néixer: menys de 2.500 g de pes del nounat al néixer.

Defecte congènit, malformació congènita, deformació, disrupció i displàsia estan especificats en l'apartat de definicions.

Diabetis gestacional: diabetis que es diagnostica per primera vegada durant l'embaràs actual.

Gestació múltiple: portadora de 3 o més fetus.

Gran multiparitat: dona que ha tingut 4 o més fetus viables prèviament a l'embaràs actual.

Part preterme: menys de 37 setmanes complertes de gestació.

Part a terme: entre les 37 i 42 setmanes complertes

Part postterme: 42 setmanes complertes o més de gestació

4.8 Anàlisi de les variables realitzades:

Anàlisi de les exposicions:

En l'anàlisi de les exposicions s'ha tingut en compte el temps gestacional en que s'han produït i si havien estat consultades o no.

Anàlisi del desenllaç :

S'ha analitzat el desenllaç de l'embaràs i aquest s'ha agrupat en tres categories, pèrdua fetal nounat viu sense anomalies i nounat viu amb anomalies.

En l'anàlisi del desenllaç s'han tingut en compte els possibles factors de confusió com l'edat materna, índex de massa corporal, medicacions concomitants, hàbits tòxics, antecedents mèdics i obstètrics desfavorables i complicacions de l'embaràs, incloses les malalties maternes intercurrents.

Anàlisi de les pèrdues fetals:

La taxa d'avortaments s'ha especificat en funció de si eren espontanis (es comparació amb la taxa d'avortaments espontanis de la població general) o induïts per causa materna o fetal o decisió voluntària de la dona sense cap altre motiu dels anteriors.

Anàlisi dels naixements:

S'han analitzat les característiques demogràfiques del nounats en funció del gènere, l'edat gestacional i el tipus d'embaràs (únic, doble, triple).

Anàlisi dels defectes congènits:

En l'anàlisi dels defectes congènits s'han tingut en compte els defectes observats en els nounats vius, els diagnosticats prenatalment en els fetus i que han acabat en avortament

(espontàniament o de manera electiva perquè s'ha detectat el defecte per ecografia) s'han analitzat amb les pèrdues fetals.

També s'ha tingut en compte el moment en que s'ha produït l'exposició (exposició o no durant el primer trimestre) i si aquesta havia estat consultada o no.

S'han exclòs com causa de l'exposició els síndromes genètics que ja estan ben definits.

Anàlisi de les alteracions postnatales:

En l'anàlisi de les alteracions postnatales s'han tingut en compte aquelles anomalies que no són anomalies estructurals i que s'han detectat després del naixement.

S'han tingut en compte els possibles factors de confusió com l'edat materna, índex de massa corporal, medicacions concomitants, hàbits tòxics, antecedents mèdics i obstètrics desfavorables, complicacions de l'embaràs, incloses les malalties maternes intercurrents.

També s'ha tingut en compte el moment que s'ha produït l'exposició (si l'exposició ha estat o no durant el tercer trimestre) i si aquesta havia estat consultades o no.

4.9 Anàlisi estadística

S'ha creat una base de dades i aquesta s'ha analitzat amb el programa estadístic IBM SPSS Statistics versió 20 (IBM copr., NY, USA).

L'anàlisi dels estimadors estadístics descriptius de les variables categòriques s'ha expressat en freqüències i percentatges. Les variables numèriques en mitges \pm desviació estàndard (DE) o medianes amb màxims i mínims i en quartils. En l'anàlisi univariant per a comparació de variables categòriques les proves de significació estadística efectuades han estat la prova de Chi-quadrat (χ^2) de Pearson o el test exacte de Fisher i en la comparació de les variables contínues (mitges entre grups) la prova d'anàlisi de la varianza (ANOVA) o la t d'Student. S'ha considerat un valor estadísticament significatiu un valor de $p < 0,05$.

5. Resultats

5.1 Nombre de consultes i casos inclosos.

Consultes incloses.

Durant el període d'estudi es van rebre 346 consultes sobre l'ús o l'exposició durant l'embaràs a medicaments o possibles teratògens. Això representa el 20% del total de consultes sobre embaràs rebudes al Servei durant el mateix període. Es van excloure 17 consultes perquè la informació sol·licitada no feia referència a cap cas concret. També es van excloure les consultes pregestacionals (39) o posnats (16) i aquelles en les que la consulta era motivada per l'exposició del progenitor masculí (10). Finalment es van incloure 264 consultes.

Població d'estudi.

De les dones a les que es feia referència en les 264 consultes es van excloure 20 casos ja que no hi constaven les dades identificatives de la pacient per poder fer el seguiment de l'embaràs i del seu desenllaç.

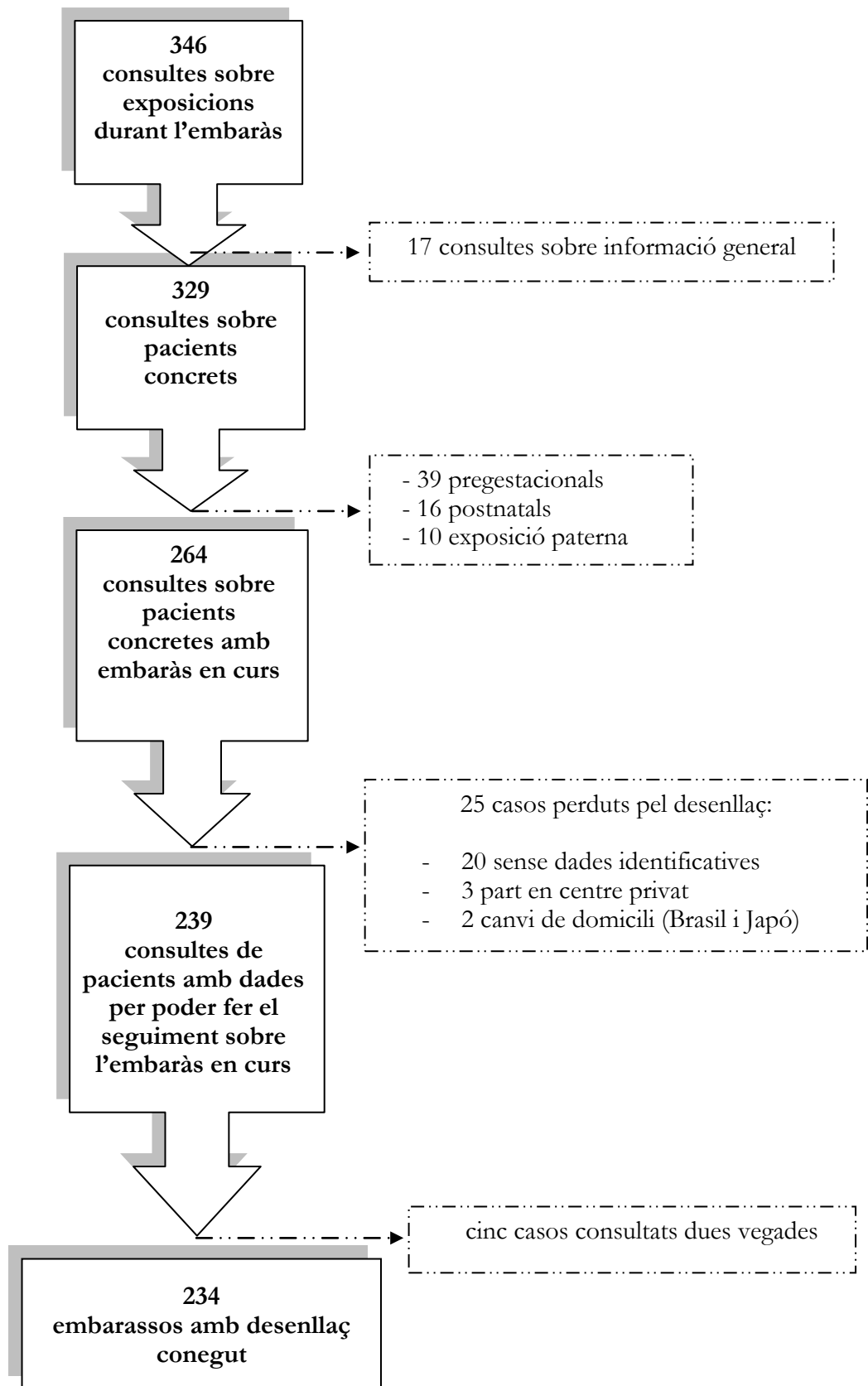
De les 244 dones restants no es va poder fer el seguiment de 5: en tres casos perquè el control de l'embaràs i/o el part es va fer en centres privats i en altres dos casos perquè la dona se'n va anar a viure a un altre país.

En cinc casos es va consultar dues vegades per la mateixa pacient:

- En dos ocasions perquè dos consultors diferents van fer la mateixa consulta sobre la mateixa dona.
- En altres dues ocasions perquè el mateix consultor va preguntar en dos períodes diferents de l'embaràs de la mateixa dona, però per fàrmacs diferents.
- En una ocasió el consultor va preguntar dues vegades per la mateixa pacient i en el mateix període de l'embaràs per diferents fàrmacs.

A la figura 7 es pot veure el diagrama de flux de les consultes i els casos.

Figura 7. Diagrama de flux de les consultes i els casos.



5.2 Característiques de les consultes de les pacients amb embaràs en curs (n = 264).

5.2.1 Tipus de recollida de les dades

De les consultes rebudes, 163 (61,7%) pertanyen al període de recollida de casos retrospectiva i 101 (38,3%) al període de recollida prospectiva.

5.2.2 Dades dels consultors

Gairebé totes les consultes les van fer metges (263; 99,6%) i només en un cas (0,4%) la consulta la va fer una llevadora.

Els metges especialistes que amb més freqüència van consultar van ser els obstetres que van fer 247 (93,6%) consultes, seguits dels anestesistes (4; 1,5%) i els neuròlegs (3; 1,1%). A la taula 5 es poden veure les diferents especialitats dels consultors.

Taula 5. Especialitats medicoquirúrgiques dels consultors.

Especialitat	n	%
Obstetrícia i ginecologia	247	93,6
Anestesiologia i Reanimació	4	1,5
Neurologia	3	1,1
Cardiologia	2	0,8
Medicina Interna	2	0,8
Pneumologia	1	0,4
Psiquiatria	1	0,4
Medicina Preventiva	1	0,4
Reumatologia	1	0,4
Dermatologia	1	0,4
Traumatologia	1	0,4
Total	264	100

5.2.3 Tipus de servei sol·licitat en les consultes

En la majoria de les consultes (252; 95,4%) es va sol·licitar avaluació del risc fetal per l'exposició als medicaments o a altres productes. A la taula 6 es pot veure el tipus de demanda assistencial sol·licitada a les consultes.

Taula 6. Demanda assistencial sol·licitada a les consultes.

Demanda assistencial	n	%
Avaluació del risc	252	95,4
Consell terapèutic	6	2,3
Avaluació del risc més consell o alternatives terapèutiques	6	2,3
Total	264	100

5.2.4 Moment de l'embaràs en que es va fer la consulta

S'ha recollit el període de gestació en que es trobava la dona quan es va fer la consulta (que no necessàriament ha de coincidir amb el moment de l'exposició que s'explicarà més endavant). A la taula 7 es poden veure la mitjana i els altres paràmetres analitzats. Es pot observar que el 75% de les dones sobre les que es feia la consulta estaven embarassades de menys de 16 setmanes. La mediana de setmanes de gestació va ser de 10 setmanes més tres dies, però va oscil·lar entre 3 setmanes més 4 dies i 36 setmanes més 3 dies.

Taula 7. Període de gestació en el que es va fer la consulta

	Setmanes de gestació
Mitjana(DS)	12 setmanes més 4 dies
Mediana (mínim-màxim)	10 setmanes més 3 dies (3 ⁴ -36 ³)
Percentils 25	8 setmanes
50	10 setmanes més 3 dies
75	15 etmanes més 6 dies

5.3 Característiques de la població d'estudi (n = 234)

5.3.1 Característiques demogràfiques de les dones embarassades: edat, índex de massa corporal, consanguinitat.

Edat i grups d'edat.

L'edat mediana a l'inici de l'embaràs de les dones sobre les que es van fer les consultes va ser de 32 anys (mínim de 16 i màxim de 45 anys). Estratificat per grups, el grup d'edat més freqüent va ser el de les dones de 35 anys o més (33,8%), seguit del grup de 30 a 34 anys (32%).

Índex de massa corporal i grups

La mediana de l'índex de massa corporal va ser de 23,4 (16-61,4) kg/m² i el grup més freqüent el de les dones amb pes normal (índex de massa corporal de 18,5 a 25 kg/m²).

A la taula 8 es mostren les característiques demogràfiques de les dones embarassades i a les figures 8 i 9 els grups d'edat i els dels índexs de massa corporal respectivament.

Taula 8. Característiques demogràfiques de les dones embarassades.

	Edat	Índex de massa corporal
Mitjana(DS)	31,5 (± 6)	25,1 (±5,8)
Mediana (mínim-màxim)	32 (16-45)	23,4 (16-61,4)
Percentils 25	28	21,5
50	32	23,4
75	36	27,1

Figura 8 Grups d'edat de les dones embarassades (n=234)

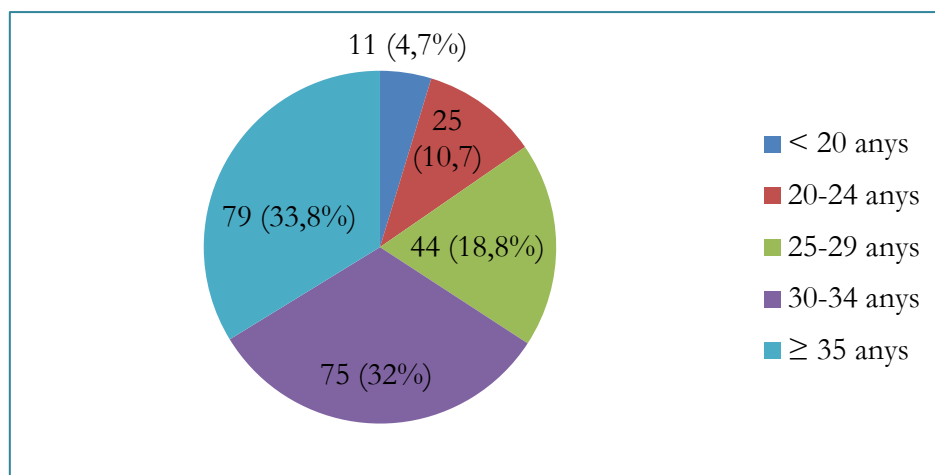
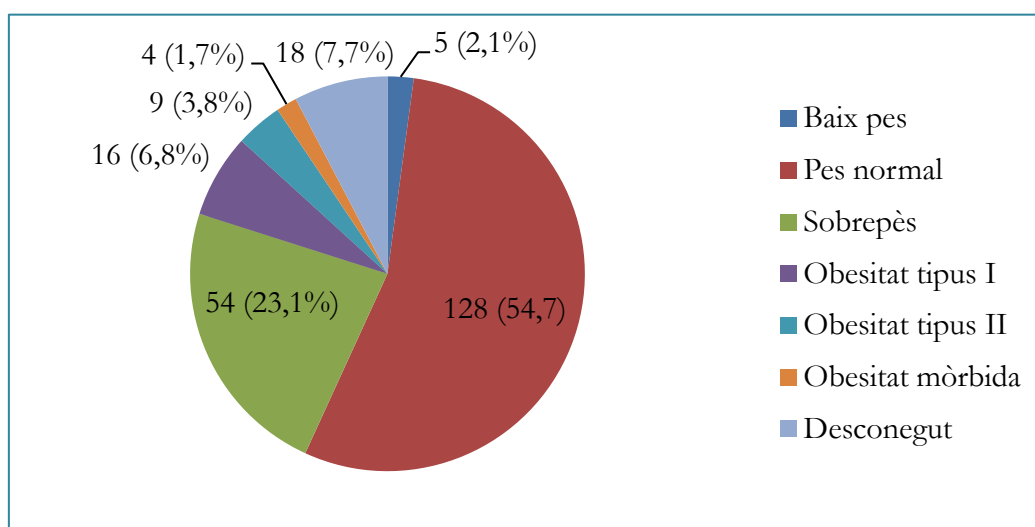


Figura 9. Índex de massa corporal de les dones embarassades (n=234)



Baix pes: IMC < 18,5; Pes normal: IMC 18,5-25; Sobrepès: IMC >25-30; Obesitat tipus I: IMC >30-35; Obesitat tipus II: IMC >35-40; Obesitat mòrbida: IMC >40

Consanguinitat

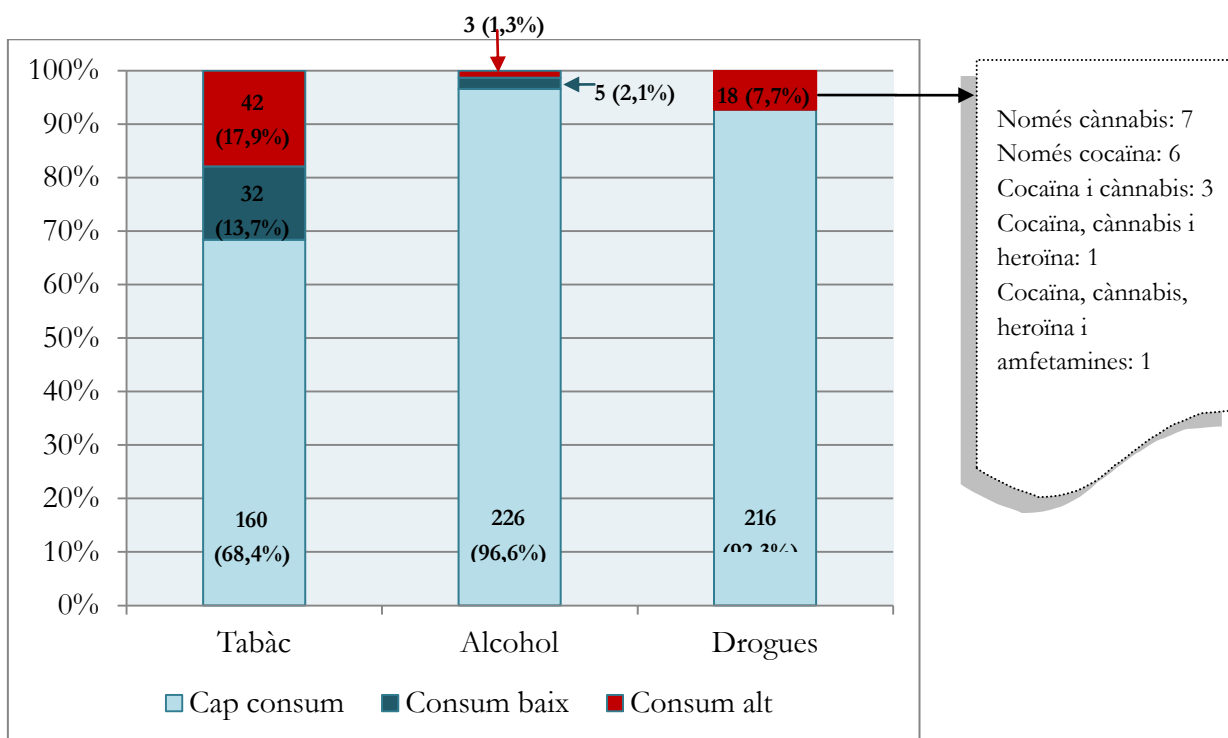
No es va detectar cap cas de consanguinitat entre les dones embarassades incloses en l'estudi i les seves parelles.

5.3.2 Hàbits de consum de substàncies tòxiques

Dels tòxics avaluats, tabac, alcohol i drogues, el 65,4% (153) de les pacients no en consumia cap i el 34,6% (81) en consumia un o més.

Entre les consumidores de tòxics es va observar que 74 dones fumaven, 18 consumien una o més drogues (cànnabis, cocaïna, heroïna o amfetamines) i 8 bevien alcohol. A la figura 10 es pot veure el patró de consum de tòxics, així com el grau de consum: no consum, consum baix (menys de cinc cigarretes al dia en el cas del tabac i una beguda o menys al dia en el cas de l'alcohol) i consum elevat.

Figura 10. Consum de tòxics de les dones embarassades (n=234)



Consum baix: < de 5 cigarretes al dia en el cas del tabac i ≤ 1 beguda la dia en el cas de l'alcohol

Consum alt: ≥ 5 cigarretes al dia en el cas del tabac i més d'1 beguda al dia en el cas de l'alcohol

5.3.3 Antecedents patològics de les embarassades.

Cal assenyalar que 36 dones (15,4%) no tenien antecedents patològics rellevants i 198 (84,6%) en tenia un o més. Aquests antecedents patològics, agrupats pels òrgans i sistemes

afectats, es mostren a la taula 9. Els més freqüents van ser els trastorns mentals (58; 22,7%) com la depressió (20), l'ansietat (16), els trastorns de la personalitat (8), els trastorns bipolars (5) i altres; seguits de les malalties del sistema nerviós (42; 16,5%) com l'epilèpsia (13), l'esclerosi múltiple (9), la migranya (9) i altres; i en tercer lloc les malalties del sistema osteomuscular i del teixit connectiu (29; 11,4%) com l'artritis reumatoide (11), el lupus eritematós (5) i altres.

Taula 9. Antecedents patològics de les dones embarassades

Grup de malalties (codi CIE10)	n	%
Trastorns mentals i del comportament (F00-F99)	58	22,7
Malalties del sistema nerviós (G00-G99)	42	16,5
Malalties del sistema osteomuscular i del teixit connectiu (M00-M99)	29	11,4
Malalties endocrines, de la nutrició i metabòliques ((E00-E90)	24	9,4
Malalties del sistema circulatori (I00-I99)	16	6,3
Malalties infeccioses i parasitàries (A00-B99)	15	5,9
Malalties de l'aparell digestiu (K00-K93)	15	5,9
Malalties de la pell i teixit subcutani (L00-L99)	11	4,3
Factors que influeixen en l'estat de salut (Z00-Z99)	8	3,1
Neoplàsies malignes (C00-C97)	7	2,7
Malalties del sistema respiratori ((J00-J99)	6	2,4
Malalties de l'aparell genitourinari (N00-N99)	6	2,4
Malalties de la sang i dels òrgans hematopoètics (D50-D89)	4	1,5
Malformacions congènites, deformitats, anomalies cromosòmiques (Q00-Q99)	4	1,5
Malalties de l'ull i els seus annexos (H00-H59)	2	0,8
Neoplàsies benignes o de comportament incert (D10-D36)	2	0,8
Embaràs, part o puerperi (O00-O99)	2	0,8
Síntomes, signes i troballes anòmales clíniques i de laboratori ((R00-R99)	2	0,8
Malalties de l'oïda i de l'apòfisi mastoïdes (H60-H95)	1	0,4
Certes afeccions originades en el període perinatal (P00-P96)	1	0,4
Total (una dona podia patir més d'una malaltia)	255	100

5.3.4 Antecedents obstètrics de les dones embarassades

Pel que fa referència al conjunt dels antecedents obstètrics, 85 (36,3%) dones eren primigestes i 149 (63,7%) dones havien tingut un o més embarassos previs (318). D'aquests, 167 (52,5%) van acabar en avortaments, 144 (45,3%) van arribar a terme i 7 (2,2%) van ser preterme. El total de fills vius va ser de 150. A les taules 10-11-12 es poden observar les característiques dels antecedents obstètrics de les dones que havien tingut un o més embarassos previs.

Taula 10. Nombre d'avortaments de les dones amb un o més embarassos previs.

Nombre d'avortaments	Pacients n (%)	Total avortaments n (%)
1	68 (64,2)	68 (40,7)
2	21 (19,8)	42 (25,1)
3	13 (12,3)	39 (23,4)
4	2 (1,9)	8 (4,8)
5	2 (1,9)	10 (6)
Total	106 (100)	167 (100)

Taula 11. Nombre de parts a terme de les dones amb un o més embarassos previs.

Nombre de parts a terme	Pacients n (%)	Total parts a terme n (%)
1	61 (64,9)	61 (42,4)
2	21 (22,3)	42 (29,2)
3	9 (9,6)	27 (18,8)
4	1 (1,1)	4 (2,8)
5	2 (2,1)	10 (6,9)
Total	94 (100)	144 (100)

Els 7 parts preterme van ser de set dones (un cadascuna).

Taula 12. Nombre de nounats vius de les dones amb un o més embarassos previs.

Nombre de nounats vius	Pacients n (%)	Total nounats vius n (%)
1	63 (64,3)	63 (42)
2	22 (22,4)	44 (29,3)
3	11 (11,2)	33 (22)
5	2 (2,1)	10 (6,7)
Total	98 (100)	150 (100)

5.4 Objecte de les consultes: fàrmacs, substàncies químiques i altres.

A la taula 13 es pot veure que en la majoria de dones l'objecte de la consulta van ser els fàrmacs (en 220 dones només es va consultar per fàrmacs i en dos per fàrmacs i drogues), seguits de les drogues o substàncies d'abús.

Taula 13. Objecte de les consultes per pacient

Objecte de les consultes	Pacients n (%)
Fàrmacs	220 (94)
Fàrmacs i drogues	2 (0,9)
Drogues	6 (2,6)
Productes químics, metalls	5 (2,1)
Prova diagnòstica	1 (0,4)
Total	234 (100)

5.4.1 Característiques dels fàrmacs consultats en referència a les dones embarassades.

Nombre de fàrmacs.

Es va consultar 499 vegades sobre 237 fàrmacs diferents en referència a 222 dones. A les taules 14 i 15 es poden veure el nombre i els estadístics dels fàrmacs consultats per pacient,

on s'observa que en el 45,9% de les dones es va consultar per un sol fàrmac, en el 22,1% per dos fàrmacs, en el 14,4% per tres i en el 17,6 per 4 o més fàrmacs. En el 75% de les dones es va consultar sobre 3 o menys fàrmacs.

Taula 14. Nombre de fàrmacs consultats per pacient.

Nombre de fàrmacs	Pacients n (%)	Total fàrmacs n (%)
1	102 (45,9)	102 (20,4)
2	49 (22,1)	98 (19,6)
3	32 (14,4)	96 (19,2)
4	20 (9)	80 (16)
5	10 (4,5)	50 (10)
6	2 (0,9)	12 (2,4)
7	2 (0,9)	14 (2,8)
8	2 (0,9)	16 (3,2)
9	2 (0,9)	18 (3,6)
13	1 (0,5)	13 (2,6)
Total	222 (100)	499 (100)

Taula 15. Estadístics dels fàrmacs consultats

Estadístic	Valor
Mediana (mínim-màxim)	2 (1-13)
Percentils 25	1
50	2
75	3

Grups i subgrups terapèutics dels fàrmacs consultats.

A les taules 16 i 17 es poden veure respectivament els grups i els subgrups terapèutics consultats.

El grup terapèutic més consultat va ser l'N (192; 38,5%), seguit del grup J (58; 11,6), del grup L (48; 9,6), l'A (46; 9,2%) i altres.

Taula 16. Grups terapèutics dels fàrmacs consultats.

Grup terapèutic	n (%)
Sistema Nerviós (N)	192 (38,5)
Antiinfecciosos Sistèmics (J)	58 (11,6)
Teràpia antineoplàstica (L)	48 (9,6)
Aparell Digestiu i Metabolisme (A)	46 (9,2)
Aparell Locomotor (M)	33 (6,6)
Aparell Cardiovascular (C)	32 (6,4)
Teràpia Hormonal (H)	16 (3,2)
Teràpia Genitourinària (G)	16 (3,2)
Teràpia dermatològica (D)	16 (3,2)
Antiparasitaris (P)	13 (2,6)
Sang i Òrgans Hematopoietics (B)	11 (2,2)
Aparell Respiratori (R)	9 (1,8)
Diversos (V)	6 (1,2)
Òrgans dels sentits (S)	3 (0,6)
Total	499 (100)

El subgrup terapèutic consultat més freqüentment va ser el dels psicolèptics (54; 10,8%), seguit dels psicoanalèptics (47; 9,4%) i els antiepilèptics (40; 8%).

Taula 17. Subgrups terapèutics consultats 10 vegades o més.

Subgrup terapèutic	n (%)
Psicolèptics (N05)	54 (10,8)
Psicoanalèptics (excloent fàrmacs antiobesitat)(N06)	47 (9,4)
Antiepilèptics(N03)	40 (8)
Immunosupressors (L04)	27 (5,4)
Antiinflamatoris i antireumàtics (M01)	26 (5,2)
Analgèsics (N02)	25 (5)
Antiàcids i antiulcerosos (A02)	21 (4,2)
Antibiòtics (J01)	18 (3,6)
Vacunes (J07)	15 (3)
Citostàtics (L01)	15 (3)
Corticoides sistèmics (H02)	13 (2,6)
Antiparasitaris (P01)	13 (2,6)
Hormones sexuals (G03)	12 (2,4)
Antimicobacterians (J04)	11 (2,2)
Antivírics (excloent vacunes) (J05)	11 (2,2)
Altres fàrmacs sobre el sistema nerviós (N07)	10 (2)
Subtotal	358 (71,7)
Altres ¹	141 (28,3)
Total	499 (100)

¹Es poden veure tots els subgrups consultats a l'annex III

Principis actius consultats.

El principi actiu més freqüentment consultat va ser l'ibuprofèn (15; 3%), seguit de l'omeprazol (10; 2%), l'amitriptilina (9; 1,8%), el metotrexat (9; 1,8%), el topiramàt (9; 1,8), l'àcid valproic (8; 1,6%), el diazepam (8; 1,6%), l'adalimumab (7; 1,4), el misoprostol (7; 1,4) i altres. Els consultats cinc o més vegades es poden veure a la taula 18 i tots a l'annex IV.

Taula 18. Principis actius consultats cinc o més vegades.

Principi actiu	n (%)
ibuprofèn	15 (3)
omeprazol	10 (2)
amitriptilina	9 (1,8)
metotrexat	9 (1,8)
topiramat	9 (1,8)
àcid valproic	8 (1,6)
diazepam	8 (1,6)
adalimumab	7 (1,4)
misoprostol	7(1,4)
citalopram	6 (1,2)
enalapril	6 (1,2)
interferons	6 (1,2)
lorazepam	6 (1,2)
quetiapina	6 (1,2)
tramadol	6 (1,2)
vacuna triple vírica	6 (1,2)
alprazolam	5 (1)
amoxicil·lina	5 (1)
liti	5 (1)
metamizol	5 (1)
metilprednisolona	5 (1)
paracetamol	5 (1)
paroxetina	5 (1)
prednisona	5 (1)
pregabalina	5 (1)
rifampicina	5 (1)
tacrolimús	5 (1)
venlafaxina	5 (1)
Subtotal	184 (36,9)
Altres consultats	315 (63,1)
Total	499 (100)

Motiu pel qual es van administrar o es volien administrar els fàrmacs consultats.

El motiu pel qual els fàrmacs consultats es van prendre o es volien administrar havia estat el tractament (439; 87,8%), la profilaxi (52; 10,4%) o el diagnòstic (2; 0,4%) de les patologies. En 6 (1,2%) ocasions el fàrmac el va prendre la dona per induir l'avortament i una dona (0,2%) en un intent d'autòlisi.

Indicacions dels fàrmacs consultats.

Les indicacions per les quals les dones van prendre els medicaments podien haver estat les pròpies dels antecedents patològics exposats en l'apartat corresponen, però també degut a patologies afegides.

A la taula 19 es poden veure les indicacions dels fàrmacs consultats.

Es pot observar que les indicacions més freqüents van ser els trastorns mentals i del comportament (18,6%) com la depressió (27), els trastorns de la personalitat (19) i l'ansietat (17); seguits dels factors que influeixen en l'estat de salut (13,6%) com la profilaxi de l'úlcer gastroduodenal (13), la vacunació (13) i la contracepció (10) i en tercer lloc les malalties del sistema osteomuscular i del teixit connectiu (12%) com els dolors d'origen neuropàtic, per hèrnies discals o altres neuràlgies o neuritis (17), l'artritis reumatoide (13) i la fibromiàlgia (10).

Taula 19. Indicacions dels fàrmacs consultats.

Indicació dels fàrmacs (codi CIE10)	n (%)
Trastorns mentals i del comportament (F00-F99)	93 (18,6)
Factors que influeixen en l'estat de salut (Z00-Z99)	68 (13,6)
Malalties del sistema osteomuscular i del teixit connectiu (M00-M99)	60 (12)
Malalties del sistema nerviós (G00-G99)	57 (11,4)
Malalties infeccioses i parasitàries (A00-B99)	46 (9,2)
Malalties del sistema circulatori (I00-I99)	33 (6,6)
Síntomes, signes i troballes anòmales clíniques i de laboratori ((R00-R99)	31 (6,2)
Malalties de l'aparell digestiu (K00-K93)	23 (4,6)
Malalties de la pell i teixit subcutani (L00-L99)	22 (4,4)
Malalties endocrines, de la nutrició i metabòliques ((E00-E90)	17 (3,4)
Malalties de l'aparell genitourinari (N00-N99)	15 (3)
Embaràs, part o puerperi (O00-O99)	12 (2,4)
Malalties del sistema respiratori ((J00-J99)	6 (1,2)
Traumatismes, enverinaments i altres conseqüències de causa externa (S00-T98)	5 (1)
Neoplàsies malignes (C00-C97)	4 (0,8)
Malalties de la sang i dels òrgans hematopoètics (D50-D89)	4 (0,8)
Neoplàsies benignes o de comportament incert (D10-D36)	2 (0,4)
Intoxicacions voluntàries (X60-X84)	1 (0,2)
Total	499 (100)

5.4.2 Altres productes consultats.

També es va consultar sobre substàncies químiques o altres productes que no són medicaments.

Productes o substàncies químiques i metalls.

En quatre dones les consultes feien referència a 21 productes químics (consultats una vegada cadascun) als quals van estar exposades en l'àmbit laboral: alfacipermetrina, amoníac, benzè, dimentè, endosulfan, espinosad, espiromesifèn, hortrilon, imidacloprid, metiletilcetona, metiltiofanat, metiocarb, metomil, miclobutanil, nafta, teflubenzuró, texanol, triadimenol, White spirit, zoberaminol, Zotal (o-fenil-fenol).

En un cas la consulta feia referència al possible risc fetal per l'exposició secundària a l'alliberament progressiu dels components de la pròtesi de maluc que duia la dona: cobalt, crom i molibdè.

Només una dona va presentar símptomes lleus de toxicitat per aquestes exposicions. Va ser una dona exposada a alfacipermetrina, benzè, dimentè i nafta, perquè es va fumar en el seu lloc de treball.

Drogues o substàncies d'abús.

En 8 dones es va consultar expressament sobre el risc teratogènic de l'hàbit de consum de drogues (en 6 ocasions pel consum de cocaïna, en 4 pel consum de cànnabis, en 2 pel d'heroïna i en 1 pel d'amfetamines), alcohol (3 ocasions) i tabac (1). Aquests hàbits s'han incorporat a la variable que fa referència al consum de tòxics durant l'embaràs.

Altres

En un cas la consulta no feia referència a cap fàrmac ni als productes esmentats, sinó que es consultava pel risc de fer unes proves d'al·lèrgia a antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), que finalment no es van fer. No constava a la història clínica que la dona hagués pres cap medicament o hagués estat exposada a altre producte.

5.5 Evolució de l'embaràs: complicacions i exposicions no consultades

En el seguiment de l'evolució dels embarassos es va detectar que 57 (24,4%) es van complicar. La causa més freqüent va ser la diabetis mellitus (per descompensació d'una diabetis prèvia a l'embaràs o per aparició de diabetis gestacional) que es va diagnosticar en 14 (6%) embarassos, seguida de l'amenaça de part prematur (8; 3,4%), la infecció d'orina (5; 2,1%), el sagnat vaginal de primer o segon trimestres (4; 1,7%), la preeclàmpsia (4; 1,7%) i altres.

Algunes d'aquestes complicacions o patologies intercurrents al llarg de l'embaràs, així com la pròpia malaltia de base de les pacients, van requerir tractament farmacològic però no es van consultar sobre el mateixos. Aquests i altres fàrmacs que també prenia la dona i que tampoc no es van consultar, s'exposen a continuació.

5.5.1 Fàrmacs administrats durant l'embaràs i que no han estat consultats.

Els fàrmacs que van prendre les pacients i que no van ser consultats van ser amb més freqüència els del grup B (65; 21,5%), seguits dels del grup A (57; 18,8%) i en tercer lloc els del grup N (48; 15,8%).

Els tres primers subgrups consumits i no consultats van ser els antianèmics (44; 14,5%), els antibiòtics (35; 11,6) i els analgèsics (31; 10,2).

Els principis actius consumits i no consultats van ser el paracetamol (27; 8,9%), la vitamina B12 o cianocobalamina (22; 7,3%), el ferro (22; 7,3%), l'amoxicil·lina (18; 5,9%), el clotrimazol tòpic (13; 4,3%), l'àcid acetil salicílic a dosis baixes (10; 3,3%), l'enoxaparina (9; 3%), l'omeprazol (9; 3%) i altres.

Aquests grups, subgrups i principis actius es poden veure a l'annex V, VI i VII, respectivament.

5.5.2 Fàrmacs consultats, no consumits.

Per contra, en altres casos els fàrmacs consultats no els va acabar de prendre la dona. En concret 4 dones no van prendre els fàrmacs (7) motiu de consulta. Aquestes dones però, van prendre altres medicaments (consultats o no) i s'han incorporat en l'apartat corresponent de les exposicions.

- 1 no va prendre la morfina, però va prendre tramadol, també consultat.
- 1 no va prendre: bosentan, nifedipina, nitroglicerina, sildenafil. Va prendre àcid acetilsalicílic i amoxicil·lina (no consultats).
- 1 no va prendre la trimebutina. Es va posar insulina (no consultada).
- 1 no va prendre el macrogol. Va rebre adalimumab, lactulosa i *Plantago ovata* durant l'embaràs i, metotrexat fins 180 dies abans de la concepció. Cap va ser motiu de consulta.

5.5.3 Altres productes als que van estar exposades les dones embarassades i que no van ser motiu de consulta.

Tres dones van prendre productes de parafarmàcia que no havien estat preguntats: dos van prendre *Plantago ovata* pel restrenyiment i una *Ginkgo biloba* com a suplement dietètic.

Dotze (5%) dones van estar exposades a radiacions ionitzants, procedents d'exploracions radiològiques convencionals. Sobre aquestes exposicions no es van fer consultes.

- A 5 dones se'ls va practicar una radiografia de tòrax
- A dues, de columna lumbar
- A una dona, una radiografia de columna cervical i una altra de columna toràcica
- Dos es van fer una ortopantomografia
- A una dona se li va fer una tomografia lumbar
- A una altra dona se li va fer una tomografia abdominal

5.5.4 Temps gestacional en que es van produir les exposicions (consultades o no).

Temps gestacionals en que es van produir les exposicions als fàrmacs.

S'ha avaluat el temps gestacional en que es va produir l'exposició a tots els fàrmacs, i s'han trobat diferències en funció de si van ser consultats o no.

El període gestacional en el que es van prendre amb més freqüència els fàrmacs consultats va ser el primer trimestre de l'embaràs i els no consultats es van prendre amb més freqüència durant només el tercer trimestre o durant tot l'embaràs.

A la taula 20 es detallen els períodes gestacionals en que es va produir l'exposició als fàrmacs en funció de si havien estat consultats o no.

Taula 20. Trimestres en que es va produir l'exposició als fàrmacs segons si van ser consultats o no.

Trimestre d'exposició	Fàrmacs consultats n (%)	Fàrmacs no consultats n (%)
Només en el primer	360 (73,2)	47 (15,5)
Durant tot l'embaràs	54 (11)	63 (20,8)
Durant el primer i segon	48 (9,7)	9 (3)
Abans de la concepció	10 (2)	1 (0,3)
Només en el tercer	8 (1,6)	79 (26,1)
Només en el segon	6 (1,2)	60 (19,8)
Durant el segon i el tercer	6 (1,2)	42 (13,9)
Durant el primer i el tercer	0 (0)	2 (0,7)
Total	492* (100)	303 (100)

*quatres dones no van prendre els fàrmacs consultats (7)

Temps d'exposició dels altres productes.

L'exposició a productes químics en l'àmbit laboral es va produir durant el primer trimestre en el cas de tres dones que van estar exposades, una a alfacipermetrina, benzè, dimentè i nafta, l'altre a metiletilcetona, amoníac, texanol, i White spirit i la tercera a Zotal.

Una quarta dona va estar exposada durant tot l'embaràs a endosulfan, espinosad, espiromesifèn, hortrilon, imidacloprid, metiltiofanat, metiocarb, metomil, miclobutanil, teflubenzuró, triadimenol i zoberaminol.

També la dona amb la pròtesi de maluc va estar exposada a alliberació de cobalt, crom i molibdè durant tot l'embaràs.

Les tres dones que van prendre els productes de parafarmàcia no consultats ho van fer durant el segon trimestre (*Ginkgo biloba*), el tercer trimestre (*Plantago ovata*) o durant tot l'embaràs (*Plantago ovata*).

Les exposicions a radiacions van tenir lloc durant el primer trimestre de gestació quan no es coneixia l'embaràs.

5.6 Risc teratogènic de les exposicions (consultades o no).

5.6.1 Risc teratogènic dels fàrmacs que van prendre les dones embarassades.

Tots els fàrmacs que van prendre les dones (consultats o no) s'han classificat segons el seu risc teratogènic i es mostren a la taula 21.

El 41,2% dels fàrmacs als quals van estar exposades les dones són fàrmacs que es poden administrar durant l'embaràs, o bé per ser totalment compatibles amb l'embaràs per absència de risc fetal (35,5%), o bé perquè el benefici del tractament de la malaltia materna supera el possible risc per al fetus (5,7%). Fàrmacs compatibles són per exemple paracetamol (32 exposicions), amoxicil·lina (23), cianocobalamina (23), ferro (23), clotrimazol tòpic (13) i altres. Fàrmacs amb relació benefici-risc favorable serien budesonida (5), isoniazida (5), atovacuona amb proguanil (4) i altres.

En l'altre extrem estarien els fàrmacs contraindicats durant l'embaràs, que representen el 6,9% dels fàrmacs als que van estar exposades les dones. Són fàrmacs que, o bé estan contraindicats durant tot l'embaràs (5,5%) com metotrexat (10), misoprostol (7), vacuna triple vírica (6) i altres, o bé estan contraindicats en algun dels trimestres. Un 1% ho estaven en el primer trimestre, com acenocumarol (4) o ciclofosfamida (1) i un 0,4% en el segon i tercer trimestres, com doxiciclina (3).

La resta eren fàrmacs amb dades procedents d'estudis en humans i/o en animals d'experimentació, que suggereixen risc durant tot o part de l'embaràs i que es considera que només s'han d'administrar durant l'embaràs si és estrictament necessari i no hi ha alternatives terapèutiques més segures.

En aquest grup estan:

- Fàrmacs amb dades en humans que suggereixen risc per l'embrió, fetus i/o nadó. Representen el 15,3% i inclouen omeprazol (19 exposicions), amitriptilina (9), prednisona (9), topiramata (9) i altres.
- Fàrmacs amb dades en animals que suggereixen risc per l'embrió, fetus i/o nadó (14,8%), com interferò (6), quetiapina (6), levetiracetam (5), pregabalina (5) i altres.
- Fàrmacs amb dades en humans que suggereixen risc en el 1er i 3er trimestres (10,3%) com ibuprofèn (18), diazepam (11), lorazepam (8), metamizol (8) i altres.
- Fàrmacs amb dades en humans que suggereixen risc en el 3er trimestre (7,5%) com citalopram (8), tramadol (7), azatioprina (6), fluoxetina (6) i altres.
- Fàrmacs amb dades en humans que suggereixen risc en el 2º i 3er trimestres (2,6%) com enalapril (6), atenolol (4), propranolol (2) i altres.

Per a un 1,3% dels fàrmacs les dades eren insuficients per poder fer una valoració. Aquests fàrmacs són betahistina (4), agomelatina (1), flunarizina (1) i altres.

Taula 21. Risc teratogènic dels fàrmacs als quals van estar exposades les dones (consultats i no consultats).

Risc teratogènic	n (%)
Fàrmacs compatibles (o probablement compatibles)	282 (35,5)
Dades en humans suggereixen risc per l'embrió, fetus i/o nadó	122 (15,3)
Dades en animals suggereixen risc per l'embrió, fetus i/o nadó	118 (14,8)
Les dades en humans suggereixen risc en el 1er i 3er trimestres	82 (10,3)
Dades en humans suggereixen risc en el 3er trimestre	60 (7,5)
La relació benefici-risc és favorable	45 (5,7)
Fàrmacs contraindicats	44 (5,5)
Dades en humans suggereixen risc en el 2n i 3er trimestres	21 (2,6)
Dades insuficients per fer una valoració	10 (1,3)
Contraindicat en el 1er trimestre	8 (1)
Contraindicat en 2n i 3er trimestres	3 (0,4)
Total	795 (100)

Aquestes categories s'han agrupat i s'han comparat segons si els fàrmacs havien estat consultats o no.

A la taula 22 es pot veure que només el 21% dels fàrmacs consultats eren compatibles amb l'embaràs i per contra, la majoria dels no consultats (74%) ho eren.

De manera inversa, gairebé el 67% dels fàrmacs consultats estaven classificats com fàrmacs amb un possible risc teratogènic (dades en humans o en animals) i en els no consultats aquest percentatge era del 24,5%.

Un 10,4% dels consultats i un 1,3% dels no consultats estaven contraindicats durant l'embaràs.

Aquestes diferències van ser significatives.

Taula 22. Risc teratogènic dels fàrmacs que han pres les dones embarassades en funció de si van ser consultats o no.

Risc teratogènic	Fàrmacs consultats n (%)	Fàrmacs no consultats n (%)
Fàrmacs compatibles	103 (20,9)	224 (73,9)
Les dades en humans suggereixen risc	228 (46,4)	57 (18,9)
Dades en animals suggereixen risc	101 (20,5)	17 (5,6)
Fàrmacs contraindicats	51 (10,4)	4 (1,3)
Dades insuficients per fer una valoració	9 (1,8)	1 (0,3)
Total	492 (100)	303 (100)

$$\chi^2 = 221,310; p \leq 0,001$$

5.6.2 Risc teratogènic de les altres exposicions.

Es van consultar les fitxes tècniques dels productes químics i el Reial Decret 298/2009, de 6 de març, on s'esmenten els agents que poden influir negativament en la salut de les treballadores embarassades i que són les substàncies etiquetades com: R40, R45, R46, R49, R68, R62, R63, H351, H350, H340, H350I, H341, H361F, H361D i H361FD. Així mateix es diu que no hi podrà haver risc d'exposició a les substàncies etiquetades com: R60, R61, H360F, H360D, H360FD, H360Fd i H360DF.

A les fitxes no s'esmenten riscos específics durant l'embaràs, ni contenen les etiquetes esmentades, per a cap dels següents productes: metiletilcetona, amoníac, texanol, White spirit, alfacipermetrina, benzè, dimentè, nafta, o-fenil-fenol, endosulfan, espinosad, espiromesifèn, hortrilon, imidacloprid, metiltiofanat, metiocarb, metomil, teflubenzuró, triadimenol i zoberaminol.

La fitxa de miclobutanil conté el codi H361D (les dones embarassades no han de manegar aquest producte).

La fitxa del *Plantago ovata* considera el seu ús compatible amb l'embaràs i per contra la del *Ginkgo biloba* recomana que s'eviti durant l'embaràs pels possibles efectes antiagregants plaquetaris.

Totes les exposicions radiològiques van estar per sota dels límits de radiació considerats de risc fetal.

5.7 Característiques dels embarassos motiu de consulta.

Tipus de concepció.

Gairebé tots els embarassos van ser espontanis (231; 98,7%) i només tres (1,3%) es van concebre amb tècniques de reproducció assistida.

Planificació de l'embaràs i mesures profilàctiques dels defectes congènits.

La majoria dels embarassos (144; 61,5%) no havien estat planificats, 33 (14,1%) sí ho havien estat i en 57 (24,4%) no es disposà de suficient informació per catalogar-los.

Com a mesures profilàctiques, només en 93 (39,7%) històries clíniques constava que la dona prenia àcid fòlic i només en 54 (23,1%) que prenia iode.

Nombre de fetus per embaràs.

En total el nombre de fetus dels embarassos de les dones motiu de consulta va ser de 247. La majoria dels embarassos van ser d'un únic fetus, però també n'hi va haver de dos, tres i quatre fetus, tal i com es detalla a la taula 23.

Taula 23. Nombre de fetus dels embarassos consultats.

Nombre de fetus	n (%)
Fetus únic	225 (96,2)
Dos fetus	6 (2,6)
Tres fetus	2 (0,9)
Quatre fetus	1 (0,4)

5.8 Controls i proves diagnòstiques que es van fer durant l'embaràs

Es van recollir les diverses proves diagnòstiques tant maternes com fetals que es van fer durant el seguiment mèdic de l'embaràs.

Controls maternals

En els hemogrames de 47 (20,1%) dones es va detectar alguna alteració al llarg de l'embaràs, bàsicament per l'aparició d'anèmia.

Les serologies van ser positives (de nova aparició o ja presents abans de l'embaràs) en 11 dones:

- 3 van ser positives per al virus de l'hepatitis C
- 2 al virus de la immunodeficiència humana
- 2 a la malaltia de Chagas
- 2 al virus de l'hepatitis B
- una al toxoplasma
- una a tres virus (hepatitis B i C i immunodeficiència humana)

Els cultius vaginals van ser positius per a l'estreptococ B en 20 dones i la prova d'O'Sullivan va resultar alterada en 41 dones.

Controls fetals

Durant el primer trimestre es van realitzar 191 ecografies fetals. En quatre es van detectar anomalies: 3 fetus tenien transparència nucal (TN) augmentada i en una ecografia es va veure alteració del doppler de les artèries uterines.

En el segon trimestre el nombre d'ecografies fetals va ser de 181, de les quals 168 van ser normals i 13 amb alteracions:

- 8 anomalies o malformacions fetals:
 - 3 retards del creixement intrauterí (RCIU)
 - 1 comunicació interventricular (CIV)
 - 1 llavi fes
 - 1 ventriculomegàlia cerebral
 - 1 bloqueig auriculoventricular complet
 - 1 TN augmentada

- 5 amb alteració del doppler de les artèries uterines

En el tercer trimestre el nombre d'ecografies fetals que es van fer va ser de 173: 152 sense alteracions visibles i 21 amb alguna anomalia:

- 18 anomalies o malformacions fetals:
 - 14 RCIU
 - 1 CIV
 - 1 llavi fes
 - 1 bloqueig auriculoventricular complet
 - 1 oligohidramni

- 3 amb alteració del doppler de les artèries uterines

El triple screening, va donar un resultat de baix risc en 151 fetus i en 12 va donar resultats sospitosos d'alguna anomalia.

Es va determinar el cariotipus (amniocentesi) en 46 fetus (43 embarassos). En 44 va ser normal i dos el tenien alterat (una triploïdia i una trisomia 21). En 199 no es va fer aquesta prova i en dos casos no es disposava de la dada.

A la taula 24 i 25 es poden veure els resultats dels controls realitzats durant els embarassos.

Taula 24. Controls materns realitzats durant els embarassos (n = 234).

	Hemograma	Serologies	Estreptococ B	O'Sullivan
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal	168 (71,8)	186 (79,5)	112 (47,9)	106 (45,3)
Alterat	47 (20,1)	14 (6)	20 (8,5)	41 (17,5)
No realitzat	11 (4,7)	28 (12)	90 (38,5)	76 (32,5)
No consta	8 (3,4)	6 (2,6)	12 (5,1)	11 (4,7)

Taula 25. Controls fetals (n= 247)

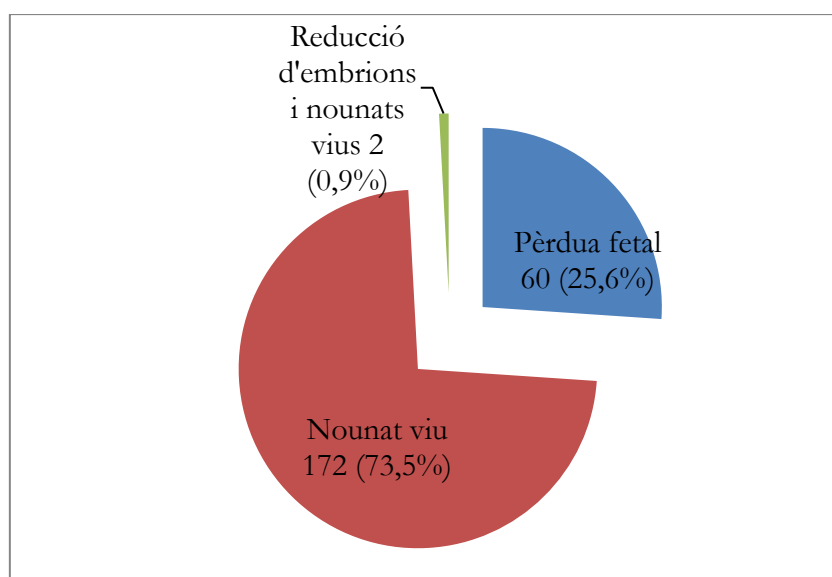
	Ecografia 1 ^{er} T	Ecografia 2 ^o T	Ecografia 3 ^{er} T	Triple test	Amniocentesi
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal	187 (75,7)	168 (68)	152 (61,5)	151 (61,1)	44 (17,8)
Alterat	4 (1,6)	13 (5,3)	21 (8,5)	12 (4,9)	2 (0,8)
No realitzat	54 (21,9)	64 (25,9)	72 (29,1)	61 (24,7)	199 (80,6)
No consta	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	23 (9,3)	2 (0,8)

5.9 Desenllaç dels embarassos

5.9.1 Desenllaç

El desenllaç dels embarassos es pot veure a la figura 11. El 73,5% dels embarassos (172) van donar lloc a nounats vius (dos bessons, però van morir a les poques hores de néixer), en el 25,6% (60) es va produir la pèrdua de tots els fetus i en dos embarassos (0,9%) es van produir els dos tipus de desenllaç donat que es va fer reducció selectiva d'un o més fetus i els que van quedar van néixer vius.

Figura 11. Desenllaç dels embarassos



5.9.2 Anàlisi de les pèrdues fetals.

El total de fetus perduts va ser de 69. A la taula 26 es poden veure els motius de les pèrdues fetals.

Taula 26. Motius de les pèrdues fetals dels embarassos i nombre de fetus perduts

Motiu de la pèrdua fetal	Embarassos n (%)	Fetus n (%)
Avortament espontani o mort intrauterina	18 (29)	19 (27,5)
Interrupció de l'embaràs per malaltia materna	16 (25,8)	16 (23,2)
Interrupció de l'embaràs per voluntat pròpia de la dona	12 (19,4)	14 (20,3)
Interrupció de l'embaràs per exposició a teratògens	8 (12,9)	8 (11,6)
Interrupció de l'embaràs per malaltia materna i teratògens	4 (6,5)	6 (8,7)
Reducció fetal per embaràs múltiple	2 (3,2)	4 (5,8)
Interrupció de l'embaràs per patologia fetal	2 (3,2)	2 (2,9)
Total	62 (100)	69 (100)

5.9.3 Anàlisi dels naixements: Dades del part

Es van produir 174 parts de 178 nounats vius. Tots menys un, que es va produir en el domicili de la pacient, van ser parts assistits en centres hospitalaris.

En 90 (51,7%) casos els parts van ser eutòcics, 61 (35,1%) van ser per cesària, 20 (11,5%) van requerir extracció del fetus amb fòrceps o vacum. En tres casos (1,7%) no es va poder obtenir aquesta dada.

La majoria dels parts es van produir amb presentació cefàlica dels fetus (159; 89,3%), 17 (9,6%) van ser en podàlica i en dos casos no es va saber aquesta dada.

5.10 Anàlisi descriptiva dels nadons.

5.10.1 Característiques demogràfiques dels nadons: gènere, edat gestacional, pes, talla i perímetre cranial al néixer.

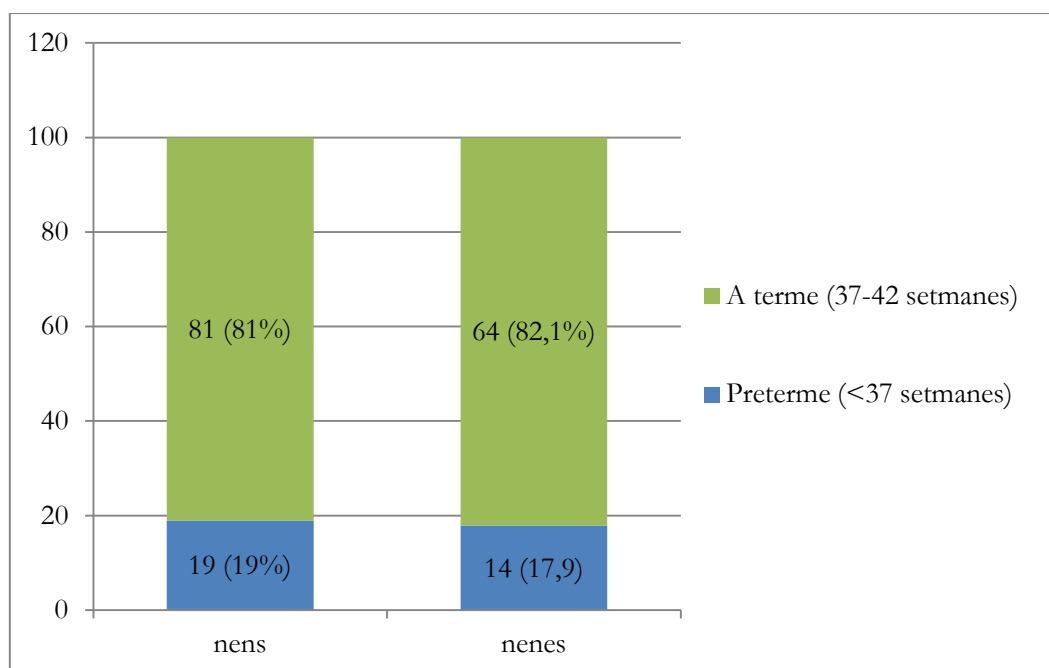
Gènere dels nadons

Dels 178 nascuts vius, el 56,2% (100) van ser de gènere masculí i el 43,8% (78) van ser del gènere femení.

Edat gestacional

La majoria dels nounats van néixer a terme (145; 81,5%) i 33 (18,5%) van ser prematurs. A la figura 12 es pot veure la distribució del pes dels nadons segons el gènere. No hi van haver diferències entre gèneres ($\chi^2 = 0,032$; $p = 0,508$).

Figura 12. Edat gestacional dels nadons per gènere



La mediana d'edat gestacional dels nounats va ser de 39 setmanes i un dia (25-41⁶). A la taula 27 es pot veure que les nenes van néixer amb una major edat gestacional que els nens, però les diferències no van ser significatives.

Taula 27. Setmanes de gestació al néixer segons gènere

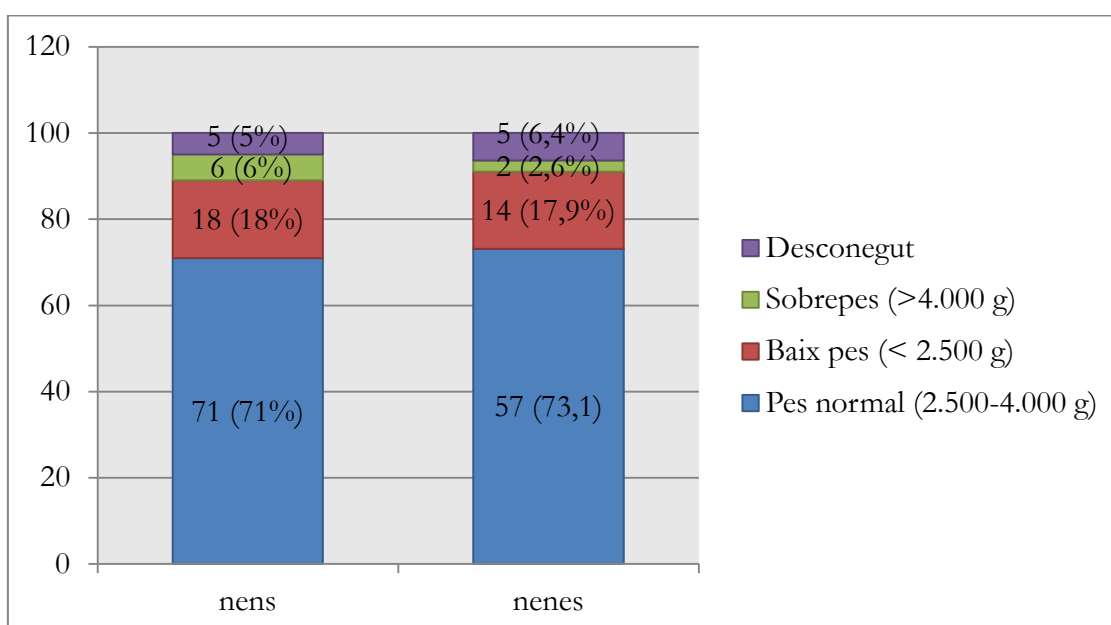
	Nens	Nenes
Mitjana(DS)	38 ¹ (±3 ¹)	38 ⁵ (±2 ⁶)
Mediana (mínim-màxim)	39 (25-41 ⁶)	39 ⁴ (25-41 ⁶)
Percentils 25	37 ⁴	38 ¹
50	39 ⁴	39
75	40	40 ⁴

Pes dels nadons.

El 71,9% (128) dels nadons va néixer amb un pes normal (2.500-4.000 g), el 18% (32) amb baix pes (< 2.500 g) i el 4,5% (8) amb sobrepès (>4.000 g). De 10 (5,6%) nadons no es va saber el pes.

A la figura 13 es representa la distribució del pes dels nadons segons el gènere. Tampoc no hi van haver diferències ($\chi^2 = 1,333$; $p = 0,705$).

Figura 13. Distribució del pes segons el gènere dels nadons



La mediana del pes dels nadons va ser de 3.105 (600-4.440) g. A la taula 28 es pot veure les característiques del pes dels nadons distribuït per gèneres i a la 29 distribuït per l'edat gestacional.

Taula 28. Característiques del pes (g) dels nadons per gènere

	Nens n = 95	Nenes n = 73
Mitjana(DS)	3.022,3 ($\pm 791,3$)	3.003,1 (± 682)
Mediana (mínim-màxim)	3.110 (600-4.440)	3.080 (625-4.180)
Percentils 25	2.695	2.630
50	3.110	3.080
75	3.565	3.525

Taula 29. Característiques del pes dels nadons segons l'edat gestacional

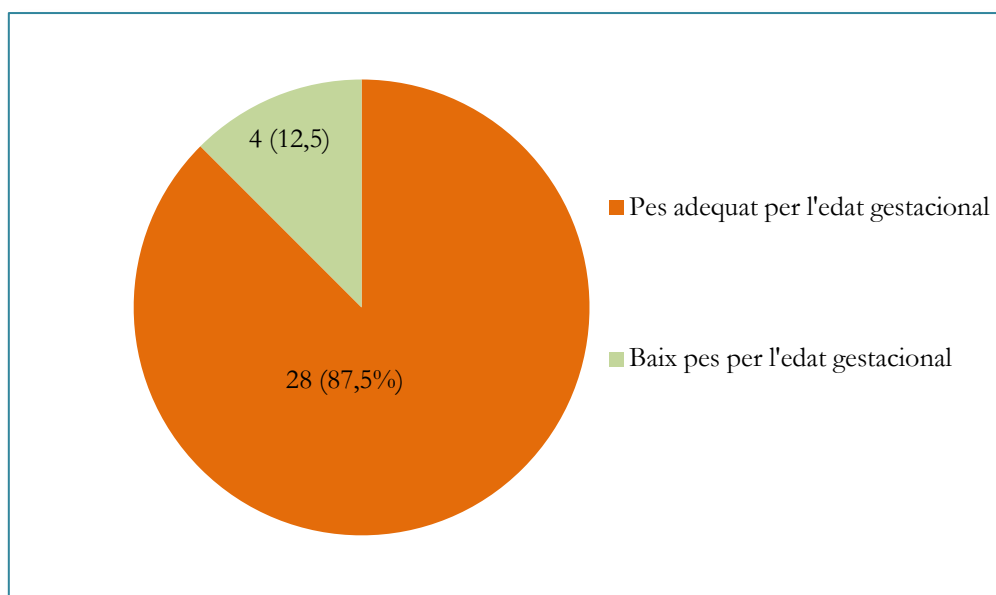
	Nadó a terme (37-42 setmanes) n = 136	Nadó preterme (< 37 setmanes) n = 32
Mitjana(DS)	3.250 ($\pm 493,3$)	2.011 (± 798)
Mediana (mínim-màxim)	3.245 (1.870-4.440)	2.022,5 (600-3.750)
Percentils 25	2.950	1.462,5
50	3.245	2.022,5
75	3.617	2.597,5

A la taula 30 i la figura 14 es poden veure les característiques dels nounats amb baix pes al néixer, que es van ponderar per edat gestacional, gènere i tipus d'embaràs (únic, doble, triple).

Taula 30. Pes dels nens amb pes baix en néixer

Pes	N (%)
500-999 g	3 (9,4)
1.000-1.499 g	5 (15,6)
1.500-2.499 g	24 (75)
Total	32 (100)

Figura 14. Característiques del pes dels nens amb baix pes en néixer



Talla dels nadons

La mediana de la talla dels nounats en néixer va ser de 49,3 (31-55) cm. A les taules 31 i 32 es mostra la distribució de la talla per gèneres i per setmanes de gestació, respectivament.

Taula 31. Característiques de la talla (cm) dels nadons segons el gènere

	Nens n = 66	Nenes n = 54
Mitjana(DS)	48,5 (\pm 3,8)	48,6 (\pm 3,4)
Mediana (mínim-màxim)	49 (36,5-55)	50 (31,5-53)
Percentils 25	48	47,4
50	49	50
75	51	50,3

Taula 32. Talla (cm) dels nadons segons l'edat gestacional

	Nadó a terme (37-42 setmanes) n = 98	Nadó preterme (< 37 setmanes) n = 22
Mitjana(DS)	49,7 (± 2)	43,6 (± 5)
Mediana (mínim-màxim)	50 (43-55)	44 (31,5-52)
Percentils 25	48	39
50	50	44
75	51	48

Perímetre cranial dels nadons.

La mediana del perímetre cranial dels nadons en néixer va ser de 34 (20,5-37) cm. A les taules 33 i 34 es mostra la distribució del perímetre cranial per gèneres i per setmanes de gestació, respectivament.

Taula 33. Característiques del perímetre cranial dels nounats segons el gènere

	Nens (n = 65)	Nenes (n = 54)
Mitjana(DS)	33,4 ($\pm 2,4$)	33,4 ($\pm 2,2$)
Mediana (mínim-màxim)	34 (25-37)	34 (20,5-37)
Percentils 25	32,5	33
50	34	34
75	35	34

Taula 34. Perímetre cranial (cm) dels nadons segons l'edat gestacional

	Nadó a terme (37-42 setmanes) n = 96	Nadó preterme (< 37 setmanes) n = 23
Mitjana(DS)	34,1 ($\pm 1,2$)	30,5 ($\pm 3,4$)
Mediana (mínim-màxim)	34 (31-37)	32 (20,5-34)
Percentils 25	33	28
50	34	32
75	35	33

5.11 Descripció de les anomalies observades en els nadons al néixer.

5.11.1 Malformacions o anomalies congènites.

En total 153 (86%) nens van néixer sense anomalies o malformacions i a 25 (14%) se'ls va diagnosticar algun tipus de malformació o anomalia major o menor. A la taula 35 es detallen aquestes malformacions.

Taula 35. Malformacions observades en els nadons

Malformació	n	(%)
Defecte del septe ventricular (Q21.0)	6	(25)
Hemangioma (D18)	3	(12)
Plagiocefàlia (Q67.3)	2	(8)
Diverses anomalies cardiovasculars o cardiopatia complexa (Q20-28)	2	(8)
Conducte arteriós persistent, nadó < 37 setmanes de gestació (Q20.0)	1	(4)
Forat oval persistent (Q21.11)	1	(4)
Bloqueig auriculoventricular congènit (Q24.6)	1	(4)
Estrabisme (H49)	1	(4)
Retrognàtia (M26.19)	1	(4)
Ptosi palpebral (Q10.0)	1	(4)
Altres malformacions de l'oïda (hipertrofia de l'hèlix) (Q17.0)	1	(4)
Fissura del paladar amb llavi fes unilateral (Q37.1)	1	(4)
Anquiloglossia (Q38.1)	1	(4)
Testicle no descendit (criptorquídia) bilateral (Q53.2)	1	(4)
Maluc displàsic unilateral (Q65.80)	1	(4)
Clinodactília 5 ^a dit (Q68.10)	1	(4)
Total	25	100

5.11.2 Altres alteracions observades en els nadons.

Dos nadons van morir a les poques hores de néixer i 24 nadons van presentar algunes alteracions com destret respiratori (9 casos), hipoglucèmia (3), síndrome d'abstinència (3) i altres que es poden observar a la taula 36.

Taula 36. Alteracions postnats

Patologia o simptomatologia	n	(%)
Destret respiratori	9	34,6
Hipoglucèmia	3	11,5
Síndrome d'abstinència	3	11,5
Mort postnatal	2	7,7
Paràlisi braquial	2	7,7
Alteracions de la conducta (síndrome alcohòlica fetal mínim)	1	3,8
Episodis d'apnees	1	3,8
Dermatitis	1	3,8
Hemorràgia cerebral subependimària	1	3,8
Icterícia que va requerir fototeràpia	1	3,8
Pneumònia per aspiració de meconi	1	3,8
Reflux gastrointestinal	1	3,8
Total	26	100

5.12 Anàlisi comparativa del desenllaç dels embarassos i les alteracions postnats en funció de les característiques de les dones.

5.12.1 Relació entre el desenllaç de l'embaràs i les característiques de les dones embarassades.

S'ha analitzat la possible relació entre les característiques maternes (edat, IMC, antecedents patològics i obstètrics, hàbits tòxics) i de l'embaràs (complicat o no) amb el desenllaç dels embarassos (pèrdua dels fetus i nascuts vius amb o sense anomalies).

A la taula 37 es pot observar que en els casos en que es van produir pèrdues fetals les dones presentaven més antecedents patològics, més antecedents d'avortaments previs i tenien més hàbits tòxics (fumadores, ingesta d'alcohol i consum de drogues) que les dones amb nounats vius (amb o sense anomalies).

En el grup de dones que van tenir un nadó amb anomalies van ser més freqüents els antecedents d'avortaments previs i les complicacions de l'embaràs que en el grup de nadons sense anomalies.

No obstant, aquestes diferències només van ser significatives en el cas de les complicacions de l'embaràs.

Taula 37. Desenllaç de l'embaràs en relació a les característiques maternes

	Pèrdua fetal n = 69	Nadó sense anomalies n = 153	Nadó amb anomalies n = 25	Valor de p
Edat ¹	32 (17-42)	32 (17-45)	33 (16-44)	0,742
IMC ¹ (Kg/m ²)	22,9 (16-61,4)	23,5 (16,6-61,4)	23,7 (19-53,4)	0,723
Antecedents patològics	64 (92,8)	129 (84,3)	16 (64)	0,003
Avortaments previs	36 (52,2)	64 (41,8)	12 (48)	0,344
Hàbit tabàquic	24 (34,8)	46 (30,1)	5 (20)	0,384
Ingesta d'alcohol	4 (5,8)	4 (2,6)	0	0,291
Consum de drogues	6 (8,7)	12 (7,8)	1 (4)	0,714
Complicacions de l'embaràs	5 (7,2)	48 (31,4)	10 (40)	< 0,001

¹mediana (mínim-màxim)

5.12.2 Relació entre les alteracions postnatales i les característiques de les dones embarassades.

Per l'anàlisi d'aquestes variables s'han tingut en compte només els nadons que van néixer vius (n = 178).

A la taula 38 es descriu la possible relació entre les característiques maternes i les alteracions postnatales que van presentar els nadons. Es pot observar que de manera significativa les dones consumidores de drogues i les dones en les que es va complicar l'embaràs van tenir més fills amb alteracions postnatales.

Taula 38. Alteracions postnatales en relació a les característiques maternes

	Sense alteracions postnatales n = 152	Amb alteració postnatal n = 26	Valor de p
Edat ¹	32,2 (16-45)	32,8 (21-40)	0,666
IMC ¹ (Kg/m ²)	23,6 (16,6-61,4)	22,7 (17,1-39,8)	0,899
Antecedents patològics	121 (79,6)	24 (92,3)	0,124
Avortaments previs	66 (43,4)	10 (38,5)	0,637
Hàbit tabàquic	45 (29,6)	6 (23,1)	0,496
Ingesta d'alcohol	3 (2)	1 (3,8)	0,552
Consum de drogues	8 (5,3)	5 (19,2)	0,011
Complicacions de l'embaràs ²	44 (28,9)	14 (53,8)	0,014

¹mediana (mínim-màxim); ²en dos ocasions no es va disposar d'aquesta dada.

A la taula 39 es representen amb més detall els casos amb alteracions postnatales en relació amb l'hàbit tòxic matern i/o les complicacions aparegudes durant l'embaràs.

Taula 39. Alteracions postnatsals, hàbits tòxics materns i complicacions durant l'embaràs

Alteració postnatal	Hàbit tòxic	Complicació de l'embaràs
Destret respiratori (5)	cap	Amenaça del part prematur (2), diabetis mellitus (1), preeclàmpsia (1), sagnat vaginal (1)
Hipoglucèmia (2)	cap	Anorèxia (1)
	Tabac (> 5 c/d)	Retard creixement intrauterí (1)
Mort postnatal (2 bessons)	cocaïna, cànnabis, heroïna, amfetamines	Empitjorament de la toxicomania (1)
Hemorràgia cerebral (1)	cap	Preeclàmpsia (1)
Icterícia (1)	cap	Insuficiència cardíaca materna (1)
Paràlisi braquial (1)	cap	Rebuig de l'empelt (1)
Síndrome d'abstinència (2)	cànnabis	Diabetis mellitus (1)
	cocaïna	Cap (1)
Dermatitis (1)	cap	Còlic nefrític (1)
Alteració de la conducta (1)	alcohol, cocaïna	Cap (1)

La resta de casos de nens amb alteracions posnatsals no van estar exposats a hàbits tòxics materns declarats, ni es van produir complicacions afegides durant l'embaràs i són els següents:

- Destrés respiratori (4)
- Pneumònia per aspiració de meconi (1)
- Síndrome d'abstinència (1). La dona tenia antecedents previs de drogoaddicció però va negar l'hàbit durant l'embaràs.
- Paràlisi braquial (1)
- Apnees (1)
- Reflux gastroesofàgic (1)
- Hipoglicèmia (1)

5.13 Anàlisi comparativa del desenllaç dels embarassos i les alteracions postnatsals en funció de les exposicions.

S'ha analitzat la possible relació entre el desenllaç dels embarassos i les exposicions a medicaments i/o a altres productes. En aquesta anàlisi no s'ha tingut en compte el cas de la dona sobre la que es va consultar per si es podia realitzar una prova d'al·lèrgia donat que no va estar exposada a cap producte. Va tenir una nena sana a les 39 setmanes i dos dies de gestació.

5.13.1 Relació entre els desenllaç de l'embaràs i les exposicions a medicaments durant l'embaràs.

S'han analitzat de forma global les exposicions a medicaments en qualsevol trimestre de l'embaràs i de manera més específica les exposicions durant el primer trimestre i també si havien estat consultades o no.

Les exposicions més freqüents en qualsevol trimestre de l'embaràs i en els tres grups analitzats (pèrdua fetal, nadó sa i nadó amb anomalies) van ser als fàrmacs actius sobre el sistema nerviós central, però aquesta freqüència va ser major en el grup dels embarassos amb pèrdua fetal (58; 34,9%), que en el de nadó sense (157; 28,8%) o amb anomalies (31; 27,7%).

També en el grup amb pèrdues fetals les exposicions a antiinfecciosos sistèmics (31; 18,7%) van ser freqüents que en els altres dos grups (61; 11,2% en els nadons sans i 8; 7,1% en els nadons amb anomalies), així com als fàrmacs per a la teràpia antineoplàstica [(19; 11,4), 37; 6,8), 5; 4,5)] i als antiparasitaris [(4; 2,4), (9; 1,7), (1; 0,9)].

Per contra, en el grup dels nadons amb anomalies, les exposicions als fàrmacs actius sobre l'aparell digestiu i el metabolisme van ser més freqüents (25; 22,3%) que en el grup dels nadons sans (66; 12,1%) i que en el grup amb pèrdues fetals (14; 8,4%).

Aquestes i la resta d'exposicions per grups i en funció de si els fàrmacs havien estat consultats o no es representa a la taula 40.

Els fàrmacs consultats als que van estar exposats en qualsevol trimestre de l'embaràs amb més freqüència un grup en comparació amb els altres dos van ser: en el grup dels embarassos que van acabar en pèrdua fetal el J (27; 19,6%), l'L (19; 13,8%) i l'H (5; 3,6%). En els dels nadons sense anomalies l'M (27; 8,7%) i el D (14; 4,5%) i en els de nadons amb anomalies l'A (11; 16,8%), el C (5; 7,6%), l'R (3 (4,5%) i l'S (2; 3%).

El fàrmacs no consultats als que amb més freqüència van estar exposats els embarassos que van acabar en pèrdua fetal van ser l'R (4;14,3%) i el G (2; 7,1%), en els que van acabar amb nadons sans l'N (39; 16,7%), el D (5; 2,1%) i l'S (3; 1,3%) i en els de nadons amb anomalies l'A (14; 30,4%), el B (12; 26,2%), l'M (2; 4,3%), el P (1; 2,2%) i la V(1; 2,2%).

Taula 40. Desenllaç en relació a l'exposició a medicaments, consultats i no consultats, en qualsevol trimestre.

	Pèrdua fetal n = 69		Nadó sense anomalies n = 153		Nadó amb anomalies n = 25	
	Consultat	No consultat	Consultat	No Consultat	Consultat	No consultat
Sistema Nerviós (N)	54 (39,1)	4 (14,3)	118 (37,9)	39 (16,7)	26 (39,4)	5 (10,9)
Antiinfecciosos Sistèmics (J)	27 (19,6)	4 (14,3)	27 (8,7)	34 (14,5)	6 (9,1)	1 (2,2)
Teràpia Antineoplàstica (L)	19 (13,8)	0 (0)	29 (9,3)	8 (3,4)	3 (4,5)	2 (4,3)
Aparell Digestiu i Metabolisme (A)	10 (7,3)	4 (14,3)	27 (8,7)	39 (16,7)	11 (16,8)	14 (30,4)
Sang i Òrgans Hematopoietics (B)	4 (2,9)	7 (25)	7 (2,3)	48 (20,5)	1 (1,5)	12 (26,2)
Teràpia Hormonal (H)	5 (3,6)	2 (7,1)	9 (2,9)	10 (4,3)	2 (3)	3 (6,5)
Aparell Locomotor (M)	6 (4,4)	0 (0)	27 (8,7)	7 (3)	4 (6,1)	2 (4,3)
Aparell Cardiovascular (C)	4 (2,9)	1 (3,6)	20 (6,4)	6 (2,6)	5 (7,6)	2 (4,3)
Aparell Respiratori (R)	0 (0)	4 (14,3)	6 (1,9)	23 (9,8)	3 (4,5)	1 (2,2)
Antiparasitaris (P)	4 (2,9)	0 (0)	9 (2,9)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)
Teràpia Genitourinària (G)	1 (0,7)	2 (7,1)	13 (4,2)	11 (4,7)	3 (4,5)	2 (4,3)
Teràpia Dermatològica (D)	2 (1,4)	0 (0)	14 (4,5)	5 (2,1)	0 (0)	0 (0)
Diversos (V)	2 (1,4)	0 (0)	4 (1,3)	1 (0,4)	0 (0)	1 (2,2)
Òrgans dels Sentits (S)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	3 (1,3)	2 (3)	0 (0)
Total*	138 (100)	28 (100)	311 (100)	234 (100)	66 (100)	46 (100)

*Un fetus/nadó podia haver estat exposat a més d'un medicament

Pel que fa referència a l'exposició a medicaments en el primer trimestre de l'embaràs, el perfil global de les exposicions és similar al de les exposicions en qualsevol trimestre, es a dir les exposicions més freqüents en els tres grups (pèrdua fetal, nadó sa i nadó amb anomalies) van ser als fàrmacs actius sobre el sistema nerviós central, però aquesta freqüència va ser major en el grup dels embarassos amb pèrdua fetal (58; 37,2%), que en el de nadó sense (128; 35,3%) o amb anomalies (27; 30,7%).

També en el grup amb pèrdues fetals les exposicions a antiinfecciosos sistèmics (27; 17,3%) van ser freqüents que en els altres dos grups: 32 (8,8%) en els nadons sans i 6 (6,8%) en els nadons amb anomalies, així com als fàrmacs per a la teràpia antineoplàstica [(18; 11,5%), 30; 8,3%), 4; 4,5%]. Per contra, els nadons amb anomalies van estar més exposats als fàrmacs del grup A (19; 21,6%) que els nadons sense anomalies (39; 10,7%) i els embarassos que van acabar en pèrdua fetal (13; 8,3%).

Les exposicions a medicaments durant el primer trimestre dels tres grups analitzats i en funció de si havien estat consultats o no es poden veure a la taula 41 i s'observen alguns canvis respecte de les descrites anteriorment per a les exposicions en qualsevol trimestre.

Els fàrmacs consultats als que van estar exposats en el primer trimestre de l'embaràs amb més freqüència un grup en comparació amb els altres dos van ser: en el grup de les pèrdues fetals l'N, el J, l'L, el B i el P. En els dels nadons sense anomalies l'M i el D, i en els de nadons amb anomalies l'A, el C, el G, l'R i l'S.

El fàrmacs no consultats als que amb més freqüència van estar exposats els embarassos que van acabar en pèrdues fetals van ser el G i l'R; en els que van acabar amb nadons sans l'N, l'M, el D i l'S, i en els de nadons amb anomalies l'A, l'H, el C, el P i la V.

Taula 41. Desenllaç en relació a l'exposició a medicaments, consultats i no consultats, durant el 1er trimestre.

Grup farmacològic	Pèrdua fetal n = 69		Nadó sense anomalies n = 153		Nadó amb anomalies n = 25	
	Consultat	No consultat	Consultat	No Consultat	Consultat	No consultat
Sistema Nerviós (N)	54 (40,6)	4 (17,4)	113 (39,4)	15 (19,7)	25 (38,5)	2 (8,7)
Antiinfecciosos Sistèmics (J)	25 (18,8)	2 (8,7)	25 (8,7)	7 (9,2)	6 (9,2)	0 (0)
Teràpia Antineoplàstica (L)	18 (13,5)	0 (0)	27 (9,4)	3 (3,9)	3 (4,6)	1 (4,3)
Aparell Digestiu i Metabolisme (A)	9 (6,8)	4 (17,4)	25 (8,7)	14 (18,4)	11 (16,9)	8 (34,8)
Aparell Locomotor (M)	6 (4,5)	0 (0)	26 (9,1)	5 (6,6)	4 (6,2)	1 (4,3)
Teràpia Hormonal (H)	5 (3,8)	2 (8,7)	9 (3,1)	6 (7,9)	2 (3,1)	3 (13)
Sang i Òrgans Hematopoietics (B)	4 (3)	4 (17,4)	4 (1,4)	11 (14,5)	1 (1,5)	4 (17,4)
Aparell Cardiovascular (C)	4 (3)	1 (4,3)	18 (6,3)	1 (1,3)	5 (7,7)	2 (8,7)
Antiparasitaris (P)	4 (3)	0 (0)	9 (3,1)	0 (0)	0 (0)	1 (4,3)
Teràpia Dermatològica (D)	2 (1,5)	0 (0)	9 (3,1)	3 (3,9)	0 (0)	0 (0)
Teràpia Genitourinària (G)	1 (0,8)	2 (8,7)	13 (4,5)	1 (1,3)	3 (4,6)	0 (0)
Diversos (V)	1 (0,8)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (4,3)
Aparell Respiratori (R)	0 (0)	4 (17,4)	5 (1,7)	9 (11,8)	3 (4,6)	0 (0)
Òrgans dels Sentits (S)	0 (0)	0(0)	1 (0,3)	1 (1,3)	2 (3,1)	0 (0)
Total*	133 (100)	23 (100)	287 (100)	76 (100)	65 (100)	23 (100)

*Un fetus/nadó podia haver estat exposat a més d'un medicament

5.13.2 Relació entre les alteracions postnatales i les exposicions a medicaments durant l'embaràs.

En aquest cas s'ha fet també l'anàlisi global de les exposicions a medicaments en qualsevol trimestre de l'embaràs en funció de si havien estat consultats o no, dels nadons que van

presentar o no alteracions postnatales. S'ha fet de manera més específica una valoració de les exposicions durant el tercer trimestre de l'embaràs.

El primer grup farmacològic al que van estar exposats tots els nadons va ser l'N, però els nadons amb anomalies postnatales ho van estar amb més freqüència (28; 35,4%) que els nadons que no van presentar alteracions postnatales (160; 27,7%). També van estar exposats amb més freqüència als grups C, D, P, S i V. A la taula 42 es poden veure les exposicions d'aquests nadons i si els fàrmacs havien estat consultats o no.

Taula 42. Alteracions postnatales i exposició a medicaments, consultats o no, en qualsevol trimestre.

Grup farmacològic	Nadó amb alteracions postnatales		Nadó sense alteracions postnatales	
	Consultat	No consultat	Consultat	No Consultat
Sistema Nerviós (N)	25 (50)	3 (10,3)	119 (36,4)	41 (16,3)
Aparell Cardiovascular (C)	5 (10)	1 (3,4)	20 (6,1)	7 (2,8)
Antiinfecciosos Sistèmics (J)	3 (6)	2 (6,9)	30 (9,2)	33 (13,1)
Aparell Respiratori (R)	3 (6)	1 (3,4)	6 (1,8)	23 (9,2)
Teràpia Dermatològica (D)	3 (6)	2 (6,9)	11 (3,4)	3 (1,2)
Aparell Digestiu i Metabolisme (A)	2 (4)	9 (31)	36 (11)	44 (17,5)
Teràpia Antineoplàstica (L)	2 (4)	0 (0)	30 (9,2)	10 (4)
Òrgans dels Sentits (S)	2 (4)	1 (2)	1 (0,3)	2 (0,8)
Aparell Locomotor (M)	1 (2)	0 (0)	30 (9,2)	9 (3,6)
Teràpia Genitourinària (G)	1 (2)	1 (3,4)	15 (4,6)	12 (4,8)
Teràpia Hormonal (H)	1 (2)	1 (3,4)	10 (3,1)	12 (4,8)
Antiparasitaris (P)	1 (2)	1 (3,4)	8 (2,4)	0 (0)
Diversos (V)	1 (2)	0 (0)	3 (0,9)	2 (0,8)
Sang i Òrgans Hematopoiètics (B)	0 (0)	7 (24,1)	8 (2,4)	53 (21,1)
Total*	50 (100)	29 (100)	327 (100)	251 (100)

*Un fetus/nadó podia haver estat exposat a més d'un medicament

A la taula 43 estan representats els grups farmacològics als quals van estar exposats els nadons en el tercer trimestre en relació a si van ser consultats o no. S'aprecia que en els nadons amb alteracions postnatales, el grup de fàrmacs consultats als que van estar exposats amb més freqüència en comparació amb els nadons sense anomalies va ser novament el grup N (8; 44,4%), seguit del grup D (3; 16,7%). En canvi entre els fàrmacs no consultats, els del grup A seguit dels del grup B, van ser els més freqüents als que van estar exposats els nadons amb anomalies en comparació amb els nadons sense anomalies.

En el grup dels nadons amb anomalies altres fàrmacs consultats amb més freqüència van ser els dels grups H, J i M, i entre els no consultats van ser els dels grups D, P i S.

Taula 43. Alteracions postnatales i exposició a medicaments, consultats o no, en el 3er trimestre.

Grup farmacològic	Nadó amb alteracions postnatales		Nadó sense alteracions postnatales	
	Consultat	No Consultat	Consultat	No consultat
Sistema Nerviós (N)	8 (44,4)	1 (4,3)	20 (41,7)	23 (15)
Teràpia Antineoplàstica (L)	2 (11,1)	0 (0)	7 (14,6)	3 (2)
Aparell Digestiu i Metabolisme (A)	0 (0)	9 (39,1)	6 (12,5)	29 (18,8)
Aparell Cardiovascular (C)	2 (11,1)	1 (4,4)	6 (12,5)	6 (3,9)
Sang i Òrgans Hematopoiètics (B)	0 (0)	7 (30,4)	5 (10,4)	44 (28,6)
Teràpia Hormonal (H)	1 (5,6)	1 (4,4)	1 (2,1)	11 (7,1)
Antiinfecciosos Sistèmics (J)	1 (5,6)	0 (0)	1 (2,1)	15 (9,7)
Aparell Locomotor (M)	1 (5,6)	0 (0)	1 (2,1)	5 (3,3)
Aparell Respiratori (R)	0 (0)	0 (0)	1 (2,1)	10 (6,5)
Teràpia Dermatològica (D)	3 (16,7)	2 (8,7)	0 (0)	1 (0,6)
Òrgans dels Sentits (S)	0 (0)	1 (4,4)	0 (0)	0 (0)
Teràpia Genitourinària (G)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (3,9)
Antiparasitaris (P)	0 (0)	1 (4,4)	0 (0)	0 (0)
Diversos (V)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)
Total*	18 (100)	23 (100)	48 (100)	154 (100)

5.13.3 Relació entre l'exposició a altres productes i el desenllaç dels embarassos i alteracions posnatsals.

La dona exposada a metiletilcetona, amoníac, texanol, i White spirit va tenir un avortament espontani. No va estar exposada a medicaments.

L'exposada a alfacipermetrina, benzè, dimentè i nafta tampoc va prendre medicaments. Va tenir un nadó sa a terme.

L'exposada a Zotal, també ho va estar a dexclorfeniramina, loratadina, ferro, ranitidina, epinefrina, prednisona (tots els medicaments excepte la ranitidina, que la va prendre en el primer trimestre, els va prendre durant el tercer trimestre i estan inclosos en les taules anteriors corresponents). Va tenir un fill sa a terme.

L'exposada a endosulfan, espinosad, espiromesifèn, hortrilon, imidacloprid, metiltiofanat, metiocarb, metomil, miclobutanil, teflubenzuró, triadimenol i zoberaminol, va prendre paracetamol durant el tercer trimestre i es va aplicar una pomada amb sulfadiazina també en el tercer trimestre. A l'ecografia del tercer trimestre es va observar retard del creixement intrauterí però el nen finalment va tenir un pes normal al néixer i no va presentar cap malformació o anomalia, amb l'excepció de que va patir un episodi d'hipoglucèmia del que es va recuperar.

La dona amb la pròtesi de maluc, exposada a alliberació de cobalt, crom i molibdè, va prendre cianocobalamina durant el segon i tercer trimestres i *Ginkgo biloba* durant el tercer. Va tenir un fill sa a terme.

5.14 Resum descriptiu de les característiques dels casos amb malformacions exposats a medicaments durant el primer trimestre de l'embaràs.

A la taula 44 es descriuen els 25 casos dels nadons que van néixer amb anomalies congènites. Es poden observar les característiques de les dones (edat, pes, antecedents obstètrics, hàbits tòxics) així com de les patologies, prèvies o aparegudes de nou durant

l'embaràs, el tipus de part i els fàrmacs als que van estar exposats aquests casos durant el primer trimestre de l'embaràs.

- La mediana d'edat de les dones va ser de 33 anys (16-44).
- Catorze (56%) tenien un pes normal i 11 (44%) no. D'aquestes 5 tenien sobrepès, 3 obesitat tipus II, 2 obesitat tipus I i 1 obesitat mòrbida.
- Tretze (52%) tenien antecedents d'avortaments previs i 12 no (48%).
- Catorze (56%) tenien fills i 11 (44%) no.
- Cinc dones (20%) fumaven i 20 no (80%).
- Només una (4%) consumia drogues (cànnabis i cocaïna).
- Tots els embarassos van ser espontanis.
- El 96% dels embarassos van ser d'un únic fetus. Només un embaràs va ser múltiple (de tres fetus: dos sense anomalies i un amb foramen oval permeable).
- La cesària va ser el tipus de part més freqüent (14; 56%), seguit dels parts eutòcics (8; 32%) i els parts amb fòrceps (3; 12%).
- El fàrmac al que van estar exposats més casos va ser l'omeprazol (5 casos), seguit de merformina (3), tramadol (3), àcid acetil salicílic (2), àcid valproic (2), diazepam (2), duloxetina (2), ibuprofèn (2), insulina (2) i levotiroxina (2). Per a la resta de fàrmacs l'exposició va ser d'un cas per a cadascun.
- Només un cas va estar exposat a raigs X a més dels fàrmacs corresponents.

Taula 44. Característiques i patologies maternes, tipus de part i fàrmacs als que van estar exposats durant el 1er trimestre els nadons amb anomalies congènites.

Característiques maternes	Patologia materna o complicacions	Part	Fàrmacs
Defecte del septe ventricular (6 casos)			
37 a. Obesitat mòrbida. Un fill sa a terme Tabac: > de 5 cigarretes/dia	Hepatitis autoimmune, prolactinoma, fibromiàlgia, diabetis tipus II, extrasistòlies, hipercolesterolèmia, gastroparèsia	Cesària	simvastatina, metformina , propafenona, ibuprofèn , mirtazapina, tramadol , zolpiden, cinitaprida, domperidona, azatioprina, rabeprazol, cabergolina
21 a. Sobrepès. Primigesta	-	Cesària	misoprostol
37 a. Pes normal. Dos avortaments Tabac: > de 5 cigarretes/dia, cànnabis i cocaïna	Depressió, dolor posttraumatisme, anèmia	Eutòcic	alprazolam, clotiapina, paroxetina, tetrazepam, AAS , condroitina, duloxetina , gabapentina, ibuprofèn , tramadol , omeprazol , ferro
33 a. Sobrepès. Dos avortaments. Dos fills sans	Tuberculosis pulmonar	Eutòcic	isoniazida, rifampicina
38 anys. Obesitat I. Tres avortaments (un per fetus acrani) Dos fills sans (un prematur)	Diabetis II. Hipertensió arterial	Cesària	glicacida, insulina , metformina , enalapril
16 a. Pes normal. Primigesta	-	Cesària	Vacunes meningitis i xarampió
CIV + coartació d'aorta (1)			
36 a. Obesitat tipus II. Primigesta	Diabetis tipus II. RCIU	Eutòcic	metformina (+ Rx de tòrax)
Foramen oval permeable+insuficiència mitral+estenosis arterial pulmonar esquerra+septe ventricular engrossit (1)			
29 a. Sobrepès. Un avortament Tabac: > de 5 cigarretes/dia	Esquizofrènia. Hipotiroïdisme. Diabetis gestacional.	Cesària	insulina , àcid valproic , aripiprazol, liti, lormetazepam, quetiapina, levotiroxina

Forat oval permeable (1)			
21 anys. Pes normal. Un fill sa	Amenaça part prematur	Cesària	ciproterona
Conducte arteriós persistent, nadó < 37 setmanes de gestació (1)			
34 a. Pes normal. Cinc avortaments Tabac: < de 5 cigarretes/dia	Corioamnionitis	Eutòcic	levonorgestrel
Bloqueig cardíac congènit (1) (més hipoglucèmia al néixer)			
39 a. Pes normal. Tres avortaments previs (un per trisomia)	Síndrome de Sjogren	Cesària	AAS , dexametasona, hidroxicloroquina, omeprazol , carbòmer, hipromelosa
Hemangioma (3)			
27 a. Pes normal. Un avortament	Hipertiroïdisme. anèmia	Cesària	carbimazol, propiltiouracil, propranolol, levofolinat
40 a. Obesitat tipus I. Un fill sa Tabac < 5 cigarretes/dia	Trastorn bipolar	Cesària	àcid valproic
31 a. Pes normal. Primigesta	Nefropatia per IgA	Forceps	ramipril
Plagiocefàlia (2)			
27 a. Pes normal. Primigesta	Malaltia de Crohn	Eutòcic	adalimumab, metotrexat, lactulosa, <i>plántago obata</i>
35 a. Pes normal. Un fill sa i dos avortaments previs (un per trisomia 18)	Dolor per osteopatia pubis	Cesària	dexketoprofèn
Estrabisme (1)			
31 a., Obesitat tipus II. Un avortament	Depressió, epilèpsia (convulsió durant l'embaràs), hipotiroïdisme i hipoparatiroidisme	Eutòcic	citalopram, diazepam , levetiracetam, calci, calcitriol, cianocobalamina, levotiroxina
Retrognàtia (1)			
25 a. Pes normal. Tres avortaments	-	Eutòcic	Vacuna antigripal
Ptosi palpebral (1)			
32 a. Pes normal. Un fill sa	Miocardiopatia (amb insuficiència cardíaca en l'embaràs), RCIU	Cesària	atenolol, digoxina, enoxaparina

Hipertròfia de l'hèlix (1)			
37 a. Sobrepès. Un fill sa	Asma, fibromiàlgia, RCIU	Cesària	beclometasona, budesonida, formoterol, amitriptilina, diazepam, duloxetina, pregabalina, tramadol, omeprazol
Llavi fes i fenedura palatina unilateral (1)			
36 a. Sobrepès. Un fill sa	Mastitis. Diabetis gestacional	Cesària	prednisona, omeprazol
Anquilòglòssia (1)			
21 a. Pes normal. Primigesta	Trombocitopènia	Fòrceps	anagrelida
Criptorquídia bilateral (1)			
39 a. Pes normal. Dos fills sans	Traumatisme	Cesària	metamizol, paracetamol, omeprazol
Displàsia de maluc unilateral (1)			
44 a. Obesitat II. 3 fills sans, dos avortaments	Epilèpsia, diabetis gestacional	Eutòcic	topiramata
Clinodactília 5º dit (1)			
31 a. Pes normal. Un avortament	Trasplantament hepàtic amb episodi de rebuig de l'empelt	Fòrceps	lamivudina, tacrolimús

5.15 Resum descriptiu de les característiques dels casos amb anomalies postnatales exposats a medicaments durant el tercer trimestre de l'embaràs.

A la taula 45 es poden veure les característiques dels nadons que van néixer amb anomalies postnatales. Es poden observar les característiques de les dones (edat, pes, antecedents obstètrics, hàbits tòxics) així com de les patologies, prèvies o aparegudes de nou durant l'embaràs, el tipus de part i els fàrmacs als que van estar exposats aquests casos durant el tercer trimestre de l'embaràs.

- La mediana d'edat de les dones va ser de 36 anys (25-40).
- 9 (52,9%) tenien un pes normal i 8 (47,1) no. D'aquestes 5 tenien sobrepès, una obesitat tipus I, una obesitat tipus II i una pes baix.
- 12 (70,6%) no tenien antecedents d'avortaments previs i 5 (29,4%) si.
- 14 (82,4%) no tenien fills i 3 (17,6%) si.
- 13 dones (76,5%) no fumaven i 4 si (23,5%).
- Cap va notificar que tenia hàbits de consum de tòxics.
- Només un dels embarassos van ser amb tècniques de reproducció assistida.
- Tots els embarassos va ser d'un únic fetus.
- La cesària va ser el tipus de part més freqüent (8; 47,1%), seguit dels parts eutòcics (5; 29,4%) i els parts amb fòrceps (4; 23,5%).
- El fàrmac al que van estar exposats més casos va ser l'enoxaparina (3 casos), seguit de l'àcid acetilsalicílic a dosis baixes (2). Per a la resta de fàrmacs l'exposició va ser d'un cas per a cadascun.
- Cap va estar exposat a raigs X.

Taula 45. Característiques dels casos amb anomalies postnats exposats durant el 3er trimestre.

Característiques maternes	Patologia materna o complicacions	Part	Fàrmacs
Destrés (6 casos)			
33 a. Pes normal. Primigesta	Neuroblastoma. Amenaça part prematur	Eutòcic	hidrocortisona
29 a. Pes normal. Primigesta	Malaltia de Crohn	Cesària	adalimumab
40 a. Sobrepès. Un avortament	Càncer de tiroides. Mola	Cesària	timolol ocular, levotiroxina
37 a. Sobrepès. Un fill viu	Fibromiàlgia. Preeclàmpsia. DM	Cesària	enoxaparina, insulina
36 a. Sobrepès. Un avortament i un fill	Epilèpsia	Eutòcic	levetiracetam
37 a. Pes normal. Un avortament Tabac < 5 cigarretes al dia	Ansietat. Acne	Cesària	lormetazepam, betametasona, gentamicina, iodo tòpic
Hipoglucèmia (3 casos)			
39 a. Baix pes. Primigesta	Tetraplegia. Anorèxia	Cesària	lactulosa, baclofèn, enoxaparina, oxicodona, pregabalina, calci, magnesi
39 a. Pes normal. 3 avortaments	S. de Sjogren	Cesària	omeprazol, àcid acetilsalicílic, dexametasona, hidroxicloroquina
36 a. Pes normal. Primigesta. Tabac > 5 cigarretes al dia	Asma. Retard del creixement intrauterí. Dolor	Fòrceps	paracetamol, sulfadiazina tòpica
Paràlisis braquial (2)			
31 a. Pes normal. Un avortament	Transpl. hepàtic amb rebuig	Fòrceps	lamivudina, tacrolimus
32 a. Obesitat tipus I. Un fill	Hepatitis virus B crònica	Eutòcic	ferro
Pneumònia per aspiració de meconi (1)			
31 a. Obesitat tipus II. Primigesta. Tabac > de 5 cigarretes al dia	Hipertensió arterial. Trastorn psiquiàtric	Cesària	clonazepam, fluoxetina, labetalol, imiquimod tòpic
Síndrome d'abstinència (1)			
39 a. Pes normal. Primigesta Tabac > 5 cigarretes al dia	Exadicció a drogues	Fòrceps	metadona

Icterícia que va requerir fototeràpia (1)			
29 a. Sobrepès. Primigesta	Valvulopatia reumàtica. I. Cardíaca	Eutòcico	flecainida, sulfat de magnesi, metoclopramida, almagat, enoxaparina, ranitidina
Dermatitis (1)			
25 a. Pes normal. Primigesta	Al·lèrgica. Còlic nefrític	Eutòcic	tramadol
Hemorràgia cerebral subependimària (1)			
37 a. Sobrepès. Primigesta	HTA. Preeclàmpsia	Cesària	Metildopa
Reflux gastroesofàgic (1)			
31 a. Pes normal. Primigesta	Nefropatia per IgA	Fòrceps	Àcid acetilsalicílic, dosis baixes

6. Discussió

6.1 Característiques generals i procedència de les consultes incloses.

El nombre de consultes incloses en la fase retrospectiva de recollida de dades (2010-2012) ha estat superior al de la fase prospectiva de recollida de dades (2012-2014). Aquest descens en el nombre de les consultes sobre embaràs procedents de l'HUVH també es va observar, si bé en una magnitud menor, en el total de consultes rebudes sobre aquesta població procedents d'altres àmbits com l'atenció primària, consultes privades i altres. El total de consultes sobre embaràs rebudes de qualsevol àmbit va ser de 1.721 de les quals 901 (52,4%) es van rebre en el primer període i 820 (47,6%) en el segon.

La causa d'aquesta reducció no ha estat objecte d'anàlisi però podria estar influïda per diversos motius com per exemple, la disminució general del nombre d'embarassos que es pot deduir de manera indirecta per la davallada del nombre de naixements que hi va haver a Catalunya a l'any 2009 en que van néixer 85.347 nadons vius i que va suposar una disminució de gairebé 4.000 naixements en comparació al 2008. Aquesta disminució va continuar fins al 2014 en que es van produir 71.634 naixements³⁹.

També pot ser degut al canvi en la legislació sobre la interrupció voluntària de l'embaràs a Espanya, la qual es regula en el *Título II de la Ley Orgánica 2/2010 de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo*⁴⁰. Aquesta llei despenalitza la pràctica de la interrupció voluntària de l'embaràs durant les primeres 14 setmanes de l'embaràs. La llei va entrar en vigor el 5 de juliol de 2010. La regulació anterior⁴¹-*Ley Orgánica 9/1985*-despenalitzava l'avortament només en diversos supòsits, un dels quals era “*que se presume que el feto habrá de nacer con graves taras físicas o psíquicas*”, la qual cosa podia ser a causa o com a conseqüència de l'exposició a un teratogen.

Gairebé totes les consultes incloses a l'estudi les van fer metges obstetres (99,6%). Això és d'esperar atès que, a banda de que majoritàriament són els professionals que atenen de manera específica a les dones embarassades, només es van incloure en l'estudi les consultes procedents de l'HUVH. Hospital referent per a procediments terciaris d'alta complexitat i que té un àrea sanitària d'influència d'una població de més 450.000 habitants. De fet, si es

comparen amb les consultes sobre embaràs que es van rebre al Servei de Farmacologia de l'HUVH en el mateix període procedents d'altres àmbits diferents a l'HUVH el perfil varia, de manera que els metges van representar el 70,6% dels consultors, seguits de les llevadores (22,3%), altres consultors (6,1%)-la majoria van ser les pròpies dones embarassades-i els farmacèutics (1%).

Aquests darrers percentatges són més representatius del ventall de professionals que atenen les dones embarassades, ja que les llevadores són les que les solen assistir en primera instància i sovint fan consultes. També hi ha un percentatge no menyspreable de dones embarassades que fan consultes.

El perfil de la procedència de les consultes observat a l'estudi també contrasta amb el d'altres Centres d'Informació sobre Teratògens. Per exemple, les consultes que es van rebre el 2010-2011 al TIS del Regne Unit (UKTIS)⁴²- un centre nacional on s'atenen preguntes sobre teratògens per via telefònica dels professionals sanitaris-les van formular majoritàriament farmacèutics hospitalaris (35%), seguit de metges d'atenció primària (28%) i d'hospital (15%). Aquesta procedència va ser similar a la que els autors descriuen pel període 2013-14 (31,5%; 29,3% i 17,4%, respectivament). Els autors justifiquen la baixa freqüència de les consultes dels metges d'hospital a que aquests les fan a través dels farmacèutics hospitalaris.

L'explicació d'aquestes diferències es pot deure a que a l'HUVH des de fa anys hi ha una implicació molt important dels facultatius del servei de Farmacologia clínica per assessorar als professionals de l'hospital sobre la seguretat dels medicaments en general i en particular durant l'embaràs. S'assisteix periòdicament a les reunions que es fan per avaluar el risc dels embarassos en els que se sospita un possible risc materno-fetal. L'existència d'aquestes reunions va estar motivada per la llei, abans esmentada, de despenalització de l'avortament en determinats supòsits (*Ley Orgánica 9/1985*). Més similar al perfil de consultors descrit al present estudi, és el que consta a les memòries del SITE al 2010. En aquest centre la majoria de les consultes les van plantejar els metges (67,5%) i les llevadores (26,4%). Només el 6,1% restant les van fer els farmacèutics⁴³.

La demanda assistencial més sol·licitada al nostre estudi va ser, amb diferència, l'avaluació del risc teratogènic, que va representar el 95,4% de les consultes rebudes. Aquesta també

ho és, i en proporcions similars, en altres TIS^{42,43}, la qual cosa està en concordança amb el fet que la majoria de les consultes (75%) s'han plantejat abans de la setmana 16 de gestació. El primer trimestre de l'embaràs és el període en el que té lloc l'organogènesi i per tant és en el que hi ha un major risc que l'exposició produeixi malformacions congènites. Aquesta era la **primera hipòtesi** plantejada en l'estudi.

Durant l'estudi, 25 (10,5%) casos consultats es van perdre i no es van poder analitzar les característiques dels embarassos ni el seu desenllaç. Aquestes pèrdues es van produir perquè o bé no es van recollir les dades identificatives de la pacient en el moment que es va fer la consulta, o bé perquè les dones no van tornar als controls dels embarassos a l'HUVU, per canvi de domicili o canvi de metge. Aquest percentatge de pèrdues és similar a l'observat en altres TIS com en el de Berlin (11%)²² o inferior al d'alguns dels estudis col·laboratius de l'ENTIS (23%) i les causes de les pèrdues són similars: canvi de domicili de les dones, canvi de metge o manca de temps o interès en seguir participant en l'estudi⁴⁴.

6.2 Característiques de la població d'estudi sobre la que es van fer les consultes.

L'edat mitjana de les dones sobre les que es van fer les consultes va ser de 32 anys i la proporció de les pacients de 35 anys o més del 33,8%. Aquests percentatges són similars als de les dones embarassades que van tenir nadons vius a Catalunya i és el grup d'edat en el que segons les dades del registre de nadons del Programa de Salut Maternoinfantil de l'Agència de Salut Pública de Catalunya es detecta un increment continu dels embarassos. L'any 2010 el percentatge de naixements entre dones de 35 anys o més era del 29,3% i s'ha anat incrementant fins a un 36,2% al 2014³⁹. En aquesta característica es pot dir que la nostra població era representativa de la població general.

És conegut que l'obesitat materna s'associa a un major risc de complicacions durant l'embaràs, el part i el desenllaç neonatal: hipertensió, preeclàmpsia, diabetis gestacional, part prematur, necessitat de part per cesària, major índex de defectes congènits⁴⁵ i de mortalitat fetal i infantil⁴⁶. L'índex de massa corporal de les dones del nostre estudi abans de l'embaràs va ser, de mediana, de 23,4 kg/m², el qual està entre els valors de l'IMC previs a l'embaràs que s'associen a un embaràs més saludable (23 kg/m²)⁴⁵. No obstant, només el 54,7% de les dones es trobaven en el grup amb un pes normal (IMC de 18,5 a 25 kg/m²) i la resta estava en algun grup de pes que podia representar més risc de complicacions maternofetals durant

l'embaràs, o bé per baix pes (2,1%), per sobrepès (23,1%) o bé per obesitat manifesta (12,3%).

En canvi, cap de les dones embarassades incloses en l'estudi tenia com a factor de risc d'anomalies fetals una relació de consanguinitat amb la parella.

Un altre factor conegut de risc de complicacions i de desenllaç advers de l'embaràs és el consum de tòxics durant el mateix. El consum habitual de quantitats importants d'alcohol durant l'embaràs pot ocasionar problemes en la descendència de diversa magnitud que es correlacionen de manera directa amb la quantitat ingerida, no havent-hi cap quantitat de consum que es consideri segura. L'espectre de la síndrome alcohòlica fetal engloba una sèrie d'anomalies que poden ser des de malformacions fins a lesió neurològica o alteracions del comportament. Els nens poden patir trastorns de l'aprenentatge i del comportament com la síndrome d'hiperactivitat, i d'adults poden tenir problemes de relació en la feina o en les relacions socials i personals. A pesar d'això, s'estima que fins a un 25-50% de les dones embarassades a la Unió Europea continua consumint alcohol durant l'embaràs⁴⁷. Al nostre estudi, 8 (3,4%) dones van manifestar que van consumir alcohol durant l'embaràs (cinc va consumir una o menys begudes al dia i 3 més d'una).

El tabaquisme matern durant l'embaràs també es considera una causa important de morbimortalitat perinatal i neonatal. S'ha relacionat amb malformacions com llavi fes i fenedura palatina, complicacions de l'embaràs com placenta prèvia, despreniment prematur de placenta i trencament prematur de membranes i amb desenllaç advers de l'embaràs com part prematur, baix pes i síndrome de mort sobtada infantil. A pesar d'aquests efectes adversos entre un 10 i un 23% de les dones, i fins a un 59% en algunes comunitats, fuma durant l'embaràs^{48,49}. Al nostre estudi 74 (31,6%) dones fumaven (13,7% fumaven menys de 5 cigarretes al dia i un 17,9% 5 o més). Un percentatge superior al de la població catalana de referència. Al 2010 el 26,7% de les mares eren fumadores al principi de l'embaràs. Aquest percentatge ha anat disminuint i al 2014 era del 22,4%.

El risc del consum de drogues il·lícites és més difícil d'avaluar perquè els resultats dels estudis poden estar esbiaixats per l'ús concomitant de diverses drogues alhora i per les condicions socioeconòmiques desfavorables que poden envoltar a les dones consumidores. De qualsevol manera, en general es considera que la drogoaddicció comporta un major risc

de desenllaç anòmal de l'embaràs que inclou tant un increment del risc de malformacions congènites i de morbiditat neonatal com de síndrome d'abstinència, i hi ha indicis que pot tenir repercussions a llarg termini en el comportament i la capacitat d'aprenentatge dels nens exposats intraúter. Un 7,7% de les dones embarassades incloses en l'estudi consumia una o més drogues (cànnabis, cocaïna, heroïna, amfetamines). Als EEUU un 5,4% de les dones embarassades entrevistades va declarar que consumia drogues il·lícites (a més un 9,4% consumia alcohol i un 15,4% tabac)⁵⁰.

La **segona hipòtesi** de l'estudi feia referència als antecedents patològics de les dones embarassades sobre les que es farien les consultes i tal com es preveia la majoria (84,6%) de les dones en tenia un o més. La patologia més freqüent que patien eren trastorns mentals i del comportament que els presentaven el 22,7% de les dones. Aquest percentatge és més alt de l'esperat a la població general. Segons dades de l'Observatori del Sistema de Salut de Catalunya, l'any 2014 el 8,5% de la població de 15 anys o més tenia risc de patir algun trastorn mental, el 6,5% dels homes i el 10,5% de les dones⁵¹. També és més alt que el percentatge de les patologies més freqüents que van motivar les consultes al TIS de Berlin al 2004, que van ser les patologies psiquiàtriques i que van representar el 12,5% de les consultes³⁸.

Les segones patologies més freqüents van ser les malalties del sistema nerviós (16,5%) com l'epilèpsia que la patien 13 dones. Les dones amb epilèpsia tenen més risc de complicacions obstètriques durant l'embaràs com hipertensió arterial, preeclàmpsia, ruptura prematura de membranes, corioamnionitis o part per cesària. Si bé no està del tot establert si aquestes complicacions són més freqüents com a conseqüència de la malaltia o del tractament, el que sí està més establert és que els fàrmacs antiepilèptics que es prenen durant l'embaràs incrementen el risc de desenllaç anòmal (baix pes al néixer, petit per l'edat gestacional, baixa puntuació en el test d'Apgar, malformacions congènites) i alguns d'ells -sobretot l'àcid valproic- també incrementen el risc de dèficits del neurodesenvolupament⁵².

El tercer lloc dels antecedents patològics de les dones el van ocupar les malalties del sistema osteomuscular i del teixit connectiu (11,4%) com l'artritis reumatoide, una malaltia per a la qual s'estan utilitzant cada vegada més els fàrmacs biotecnològics, també en les dones en edat fèrtil. A vegades aquestes dones es queden embarassades prenent aquests fàrmacs per als quals la informació de que es disposa sobre la seva seguretat durant

l'embaràs, és escassa. Aquesta pot ser la causa que aquests fàrmacs hagin estat amb una freqüència creixent el motiu de consulta dels professionals sanitaris que atenen aquestes pacients⁵³. Això posa de manifest la necessitat de generar informació que ajudi a la pràctica clínica d'aquests professionals.

Quant als antecedents obstètrics desfavorables, el 45,3% de les dones incloses en l'estudi havia tingut un o més avortaments previs, aquest percentatge és més elevat que la taxa habitual de la població general, que es xifra en el 15%². El 0,9% pertanyia al grup de risc obstètric de gran multiparitat per haver tingut 4 o més fills previs a l'embaràs actual⁵⁴. Aquest percentatge, però, no és superior a l'observat al 2010 a Catalunya, quan l'1,9% de les dones que van parir a Catalunya tenien més de tres fills previs i al 2014 va ser de l'1,6%³⁹. També va ser inferior en l'estudi el percentatge de dones amb l'antecedent de parts preterme que va ser del 3% en comparació a la taxa de prematuritat a Catalunya en el període de 2010-2014, que va ser aproximadament del 7% i que s'ha mantingut estable en els últims anys³⁹.

6.3 Objecte de les consultes.

En l'estudi, l'objecte més freqüent de les consultes van ser els fàrmacs (> 90%), seguit de les drogues (3%) i els productes químics (2%). També els fàrmacs són l'objecte més freqüent de les consultes rebudes al SITE, que al 2010 van suposar el 66%, seguides de les exposicions a agents físics (5,5%) o a agents químics (4,2%)⁴³. Al servei de farmacologia de l'HUVH també arriben consultes sobre agents físics però habitualment procedeixen d'altres hospitals i de l'àmbit de l'atenció primària; les de l'HUVH són ateses directament pel Servei de Protecció Radiològica, per això no s'ha detectat cap consulta d'aquest tipus en el present estudi. També al l'UKTIS més del 90% de les consultes són sobre medicaments⁴².

Com és d'esperar i per les patologies de base que tenien les dones sobre les que es va consultar –patologia psiquiàtrica i neurològica- el grup farmacològic més freqüentment consultat va ser el dels fàrmacs del sistema nerviós (38,5%), que van incloure els psicolèptics (10,8%), psicoanalèptics (9,4%) i els antiepilèptics (8%). Si bé els percentatges poden variar una mica, el perfil és similar al dels subgrups consultats en SITE: psicolèptics (13,9%), psicoanalèptics (11,5%) i antiepilèptics (6,5%). També a l'UKTIS el grup

farmacològic més consultat va ser el dels fàrmacs del sistema nerviós central, en concret els antidepressius i entre ells el citalopram, la sertralina i la fluoxetina⁴².

No obstant, els dos principis actius més freqüentment consultats detectats a l'estudi van ser l'ibuprofèn i l'omeprazol, la qual cosa és degut a que els fàrmacs consultats no han estat només els que utilitzen les dones per al tractament de les patologies de base esmentades sinó també per al tractament d'una patologia intercurrent. De fet, si bé la indicació més freqüent dels fàrmacs consultats va ser el tractament de les malalties mentals i del comportament (18,6%), la segona va ser la del tractament dels factors que influeixen en l'estat de salut (13,6%), el principal dels quals va ser la profilaxi de l'úlcer gastroduodenal, el que justificaria les consultes sobre l'ús d'omeprazol, i la tercera indicació més freqüent va ser el tractament de les malalties del sistema osteomuscular i del teixit connectiu, que explicaria l'ús d'ibuprofèn. A l'UKTIS en el quart lloc dels fàrmacs més consultats es descriu un analgèsic, el paracetamol⁴².

Cal assenyalar que al vuitè lloc dels fàrmacs més consultats a l'estudi hi ha l'adalimumab, un medicament biològic dels que s'esmentaven anteriorment. En concret és un anticòs monoclonal amb acció contra el factor de necrosi tumoral (anti-TNF) indicat en diverses patologies tant en adults com en nens. L'experiència publicada amb el seu ús durant l'embaràs és escassa, si bé recentment s'està generant més informació, alguna de la qual prové d'estudis col·laboratius dels TIS⁴⁴.

Els altres objectes de les consultes van ser el productes químics als que quatre dones van estar exposades en l'ambient laboral. L'avaluació del risc per aquestes exposicions és particularment difícil, ja que la informació disponible és encara menor que la que hi ha pels medicaments. El volum de productes químics és ingent i gairebé tota la informació de que es disposa procedeix dels estudis toxicològics i a vegades d'estudis sobre els efectes en la reproducció realitzats en animals. A més, els perills de l'exposició depenen en gran mesura de les condicions del lloc de treball, especialment de les mesures de protecció que s'utilitzin, la ventilació de l'espai i les hores d'exposició.

Com a guia per a l'avaluació del risc en cada cas hi ha unes pautes que marca la Directiva de la Comunitat Econòmica Europea (Directiva 92/85 CEE del 19/10/92)⁵⁵ en matèria de salut laboral durant l'embaràs, part i puerperi i el Reial decret 298/2009⁵⁶. En aquests

documents consten les condicions considerades de risc laboral i que es refereixen a l'exposició a agents físics, biològics i químics. No obstant, la llista de substàncies químiques no és exhaustiva i consten només aquells productes per als que es coneix que són perillosos com el plom, mercuri o monòxid de carbó. També consten els codis de l'etiquetes dels productes que també poden ser potencialment perillosos o poden influir negativament en la salut de les treballadores embarassades. No obstant, en general no es disposa de dades sobre el desenllaç d'embarassos exposats a aquests o altres productes que ajudi a l'assessorament de les dones embarassades que de manera inadvertida han estat exposades. De nou reafirmar la necessitat de generar informació sobre el desenllaç d'aquests d'embarassos.

6.4 Evolució dels embarassos

La revisió de la història clínica informatitzada tant hospitalària com de l'àmbit de l'atenció primària té l'avantatge en comparació amb els estudis en que només es fa una entrevista telefònica a les dones unes setmanes després del part, que s'evita els biaix de memòria i a més es disposa d'informació sobre tots els diagnòstics i les prescripcions realitzats pels diferents professionals sanitaris que han visitat les dones, així com de les proves complementàries realitzades. Es va poder detectar que el 24,4% dels embarassos es van complicar (diabetis mellitus, sagnat vaginal, infecció d'orina, amenaça de part prematur i altres). El seguiment continuat de tots els casos és rellevant atès que no sempre les complicacions són previsibles, el 25% de les complicacions de l'embaràs es produeixen en dones en les que no s'ha pogut detectar cap factor de risc prèviament⁵⁴. També es va poder saber que 12 dones havien estat exposades a radiacions ionitzants procedents de proves diagnòstiques, les quals no van ser motiu de consulta. Per contra, aquest tipus de recollida de dades no permet detectar el possible consum de fàrmacs de venda lliure o d'altres productes de parafarmàcia o d'herbolaris, a no ser que la dona l'hagi comunicat al metge i aquest l'hagi anotat a la història clínica. Al nostre estudi es va detectar que tres dones havien pres productes de parafarmàcia.

El seguiment també ha permès detectar si alguna dona havia pres la medicació consultada (quatre dones no la van prendre) o havia pres altres productes no consultats. Respecte a aquests últims es va observar que les dones havien pres altres fàrmacs no consultats i que el seu perfil va ser diferent del dels fàrmacs consultats. Els tres primers grups farmacològics

no consultats van ser els del grup B, A i N, en lloc dels consultats N, J i L. Aquesta anàlisi diferencial no s'ha fet en altres estudis i no podem per tant fer cap comparació amb altres treballs. Es podria explicar possiblement per la diferent percepció del possible risc teratogènic dels fàrmacs i/o podria ser també pel diferent període d'exposició.

En aquest sentit, la recollida de dades ens ha permès tenir en compte el temps gestacional en el que s'han produït les diferents exposicions, hagin estat consultades o no. La qual cosa és rellevant, ja que com se sap les malformacions congènites es solen produir quan al fetus se l'exposa als possibles teratògens durant el període d'organogènesi, i algunes alteracions postnatsals solen estar més relacionades amb les exposicions durant el tercer trimestre, com per exemple, la síndrome d'abstinència. A l'estudi es va observar que la majoria (94%) dels fàrmacs consultats les dones els havien pres durant el primer trimestre de l'embaràs (en ocasions també en altres trimestres) i, en canvi, només el 40% dels no consultats els van prendre durant aquest període. Això aniria en consonància amb la por de la dona i del metge que l'exposició pogués incrementar el risc de malformacions, però també amb que la majoria dels embarassos de les dones incloses en l'estudi no van ser planificats (61,5%) i les dones els van prendre a vegades sense saber que estaven embarassades. Aquests arguments també poden ser vàlids per a l'exposició als productes químics (de les quatre dones, tres van estar exposades durant el primer trimestre i una durant tot l'embaràs) i a les exploracions radiològiques que es van fer totes al principi de l'embaràs quan la dona no sabia encara que estava embarassada.

6.5 Risc teratogènic de les exposicions

Com s'ha comentat a la introducció, el sistema de classificació del risc teratogènic dels fàrmacs en les 5 categories de l'FDA (que és la més coneguda) ha estat criticat. En general s'ha suggerit que era massa simplista i no ajudava al prescriptor a valorar la relació benefici-risc del tractament. No comunicava acuradament quin era l'efecte conegut del fàrmac durant l'embaràs i, a més, podia donar lloc a errors en la interpretació i la percepció del risc.

Per això, per classificar els fàrmacs de l'estudi es va optar per fer-ho en funció de les definicions-recomanacions de Briggs i cols⁵⁷ sobre l'ús dels fàrmacs durant l'embaràs. Les diferents recomanacions s'assignen a cada fàrmac després de fer una anàlisi de la

literatura, i es tenen en compte les dades procedents dels estudis experimentals en animals i les dades i experiència en humans. També es tenen en compte diversos aspectes com el pes molecular del fàrmac (per la possibilitat de creuar o no la placenta) i si aquest assolix concentracions rellevants en sang materna (principal determinant de les concentracions en l'embrió i el fetus), així com altres paràmetres farmacocinètics (semivida d'eliminació, metabolisme, liposolubilitat, unió a proteïnes plasmàtiques i altres).

En total Briggs i cols tenen definides 16 recomanacions que van des de la compatibilitat amb l'embaràs a la contraindicació durant el mateix, passant per la compatibilitat en funció de la relació benefici risc o la contraindicació en tots o en algun/s trimestre/s concret/s. Els fàrmacs del nostre estudi es trobaven en 11 d'aquestes recomanacions. Per atribuir la categoria als fàrmacs s'ha tingut en compte el període de gestació en que es va produir l'exposició, donat que la recomanació pot variar en funció del moment de l'exposició. Per exemple els AINE estan contraindicats en el tercer trimestre, en el primer hi ha dades suggestives d'un possible risc (avortament) i en el segon es poden administrar de manera ocasional. Si algun dels fàrmacs no es trobava a la llista de Briggs i cols (com va passar amb el metamizol) se li va assignar la categoria tenint en compte les condicions que aquests autors utilitzen per fer les recomanacions. Per millorar la comprensió, les recomanacions finalment es van agrupar en cinc grups (Taula 22).

Es va observar que la major part dels fàrmacs als que van estar exposades les dones va ser fàrmacs amb risc poc conegut o no del tot definit o desconegut, que correspondria al grup de fàrmacs per als quals “les dades en humans suggereixen risc”, “les dades en animals suggereixen risc” i “les dades són insuficients per fer una valoració del risc fetal”. Aquestes categories juntes representen el 52% (413) dels fàrmacs que van prendre les dones, seguit dels fàrmacs compatibles amb l'embaràs (327; 41,1%) i dels contraindicats (55; 6,9%) .

Per avaluar si es complien la **tercera i quarta hipòtesis** del treball: “els fàrmacs més consultats seran aquells que tinguin un risc fetal desconegut o poc conegut” i “el seguiment de l'embaràs detectarà altres fàrmacs o agents als quals estarà exposada la dona diferents als que es van consultar i que també podrien tenir risc per al fetus i

potencialment influir en el desenllaç”, es va analitzar si els fàrmacs als que havien estat exposades les dones havien estat consultats o no.

Efectivament la majoria (338; 68,7%) dels fàrmacs consultats eren fàrmacs amb un risc fetal desconegut o poc conegut. A grans trets, aquestes fàrmacs correspondrien als que en la classificació de risc teratogènic de l’FDA tindrien una categoria de risc C. Entre aquests es troben per exemple, l’omeprazol (un estudi va mostrar un petit clúster d’anomalies cardíques i altre un possible risc d’hipospàdies, però que no han estat confirmats en altres estudis)^{58,59}, l’interferó (té efectes antiproliferatius i podria incrementar el risc d’avortament i afectar el creixement fetal)^{57,60}, els antidepressius en general (alguns d’ells s’han associat a un petit augment del risc de malformacions cardíques i altres efectes adversos perinatals)^{57,60} i les benzodiazepines (no són clarament teratogèniques però en alguns estudis s’han associat a alguns defectes i també poden ocasionar problemes perinatals com la síndrome del nen amb flacciditat-"floppy infant syndrome"- i la síndrome de retirada o abstinència)^{57,60,61}.

També es va confirmar la quarta hipòtesi donat que el 24,8% dels fàrmacs no consultats pertanyen al mateix grup amb informació no del tot concloent, alguns ja citats: omeprazol, benzodiazepines i antidepressius, i altres com els antihipertensius inhibidors de l’enzim convertidora de la angiotensina, que són fàrmacs contraindicats a partir del segon trimestre però en canvi durant el primer, que es quan es van prendre, no està del tot definit el seu risc atès que les dades són contradictòries^{57,60-62}. Tampoc no es va consultar sobre 4 fàrmacs (1,3%) contraindicats durant l’embaràs^{57,60,61}, però que les dones van prendre (tres citostàtics administrats a una dona amb càncer de mama i una altra dona que va prendre metotrexat de manera periconcepcional). Tots aquests fets són rellevants, i s’han de tenir en compte a l’hora de voler trobar una possible associació entre el desenllaç de l’embaràs i les exposicions.

D’altra banda, un 41,2% dels fàrmacs que van prendre les dones estan classificats com compatibles i es poden administrar durant l’embaràs. Tots ells disposen de suficient informació per considerar que no hi ha un risc significatiu per als fetus exposats, alguns exemples són el paracetamol, amoxicil·lina, cianocobalamina, ferro i clotrimazol tòpic. Aquests fàrmacs solen ser d’elecció durant l’embaràs per al tractament del dolor, les infeccions, com antianèmics, i antifúngics tòpics, respectivament^{57,61}. Entre d’aquest grup

de fàrmacs compatibles també hi ha els fàrmacs amb una relació benefici-risc favorable com la budesonida i la isoniazida, o la combinació d'atovaquona amb proguanil i altres.

La majoria d'aquests fàrmacs considerats compatibles amb l'embaràs no havien estat consultats (73,9%), però un 20,9% sí que ho van ser. Malgrat ser fàrmacs compatibles, poden haver estat consultats per ser fàrmacs acompanyants, és a dir, fàrmacs que la dona prenia junt amb el fàrmac principal que era el motiu real de la consulta. De fet, en el 54,1% de les dones, les consultes feien referència a dos o més fàrmacs. També pot ser degut a que, per exemple, per alguns dels fàrmacs amb relació benefici-risc favorable esmentats hi continuï havent certa incertesa entre els professionals sanitaris sobre la seva seguretat perquè la informació sigui escassa o difícil d'interpretar o avaluar.

Per exemple, en el cas de la budesonida al ser un glucocorticoide pot haver-hi la percepció que l'exposició incrementi el risc de malformacions de la cavitat oral (llavi fes amb o sense fenedura palatina). No obstant, en aquest cas s'ha de tenir en compte especialment, a més del període d'exposició, la via d'administració i la dosi, ja que aquest increment del risc s'ha observat quan els glucocorticoides s'administren per via sistèmica^{57,60,63} i en el cas de la budesonida la via d'administració sol ser la via inhalada o la via tòpica: intranasal, oral o rectal.

Per a la budesonida administrada per via inhalada es disposa de suficient informació, sobretot en dones amb asma, com per descartar aquests riscos quan el fàrmac s'administra a les dosis habituals (64 o 100 mcg/24 h al matí o 50 mcg/12 h.). En canvi, a dosis altes (1.000 mcg/dosis equivalents de beclometasona) hi ha el dubte de si podria augmentar lleugerament el risc de malformacions⁶⁴. Per via tòpica i administrats a dosis altes els glucocorticoides potents s'han associat en alguns estudis amb retard del creixement intrauteri⁶⁵. En el cas concret de la budesonida l'administració per via oral a les dosis habitualment recomanades, també es considera via tòpica ja que la biodisponibilitat és baixa (10%) i les concentracions sistèmiques són menors.

Pel que fa referència al risc dels productes químics, només un d'ells, el miclobutanil, està etiquetat amb el codi H361D: "les dones embarassades no han de manegar aquest producte", i una dona va estar exposada a aquest producte durant tot l'embaràs. El

miclobutanil és un fungicida triazòlic que en alguns estudis experimentals realitzats en animals s'ha mostrat com un disruptor de l'homeòstasi de la testosterona⁶⁶.

Una altra dona va prendre *Ginkgo biloba* durant el segon trimestre. Aquest s'ha d'evitar durant l'embaràs, i especialment en el període pròxim al part, pel possible efecte antiagregant plaquetari⁶⁷. Les exploracions radiològiques que es van realitzar a les 12 dones al principi de l'embaràs estaven totes per sota dels límits de radiació ionitzant considerats de risc per al fetus⁴.

Per avaluar tota aquesta informació tant dels medicaments com d'altres productes i aplicar-la a cada cas concret, tenint en compte totes les consideracions esmentades, cal personal amb els coneixements i les habilitats adequades, per a que puguin assessorar als professionals sanitaris que atenen a les dones embarassades. També cal generar informació procedent del seguiment adequat d'aquests embarassos exposats, especialment per als fàrmacs amb dubtes sobre la seva seguretat, per tal d'evitar tant l'angoixa que pot generar a la dona el fet d'haver estat exposada com un tractament deficitari.

6.6 Característiques dels embarassos

A banda dels factors de risc previs als embarassos que van motivar les consultes i que ja s'han comentat en l'apartat de característiques de la població, hi ha altres factors del propi embaràs en curs, que també poden implicar un major risc de complicacions. Entre ells hi ha el tipus de concepció i la planificació de l'embaràs. En la majoria dels embarassos inclosos en l'estudi la concepció va ser espontània, només en l'1,3% la concepció es va fer amb tècniques de reproducció assistida. Aquests últims estarien entre l'escàs nombre (15%) d'embarassos que van ser planificats i aquest baix percentatge podria explicar el també reduït percentatge de dones que van prendre les mesures profilàctiques recomanades, com la presa d'àcid fòlic i de iode.

D'altra banda, se sap que les tècniques de reproducció assistida tenen riscos potencials tant per a la mare com per al fetus. A causa dels múltiples embrions que es transfereixen en la majoria d'aquests procediments, aquestes tècniques s'associen al risc que representa l'embaràs i els parts múltiples, a més parts per cesària, prematuritat, baix pes al néixer, mort

infantil, risc de malformacions i de discapacitat. A més els nadons, fins i tot els concebuts únics, poden tenir major risc de baix pes al néixer⁶⁸. Al nostre estudi dues dones de les tres que van concebre amb tècniques de reproducció assistida van tenir un embaràs múltiple de 3 i 4 fetus; la resta d'embarassos múltiples van ser espontanis (6 de dos fetus i un de tres). Tots aquests embarassos múltiples s'han de considerar de risc alt d'avortament, preeclàmpsia, retard del creixement intrauterí i prematuritat³⁹.

També es van detectar altres factors de risc,³⁹ alguns es poden catalogar de risc intermedi; a un 18,4% de les dones no se'ls va fer cap ecografia durant del primer trimestre de l'embaràs. Altres comporten un risc elevat: un 20% de les dones van presentar anèmia greu durant l'embaràs, un 17,5% diabetis, en un 5,1% el triple screening o cribratge bioquímic va donar un resultat sospitós de defecte congènit del fetus (en dos es va confirmar una alteració cromosòmica amb l'amniocentesi), un 8,5% van presentar un cultiu vaginal positiu a estreptococ B i un 4,7% tenia serologies positives a diversos patògens.

6.7 Desenllaç dels embarassos

El 25,6% (60) dels embarassos van acabar en avortament, però cal fer la distinció entre els avortaments espontanis i els induïts. Els espontanis van ser 18, això representa un 7,7% del total dels embarassos inclosos en l'estudi. Aquest percentatge és inferior a l'esperat en la població general que estaria la voltant del 15%². El major percentatge dels embarassos amb pèrdua fetal va ser el dels avortaments induïts per qualsevol causa (patologia materna, fetal, exposició a teratògens, reducció selectiva d'embrions, o voluntària) que va ser del 18,8% (44).

L'any 2010 a Catalunya es van produir 24.305 interrupcions de l'embaràs per diverses causes i al 2014 van ser 19.130⁶⁹. Les taxes per mil dones/any va ser de 14,7 i de 12,5 respectivament. Al llarg d'aquests anys s'ha observat una disminució del nombre total d'interrupcions dels embarassos i també ha canviat el perfil dels motius.

El motiu d'avortament més freqüent a l'any 2010 va ser el "greu perill per a la vida o la salut física o psíquica de l'embarassada" (52,6%), motiu que es va mantenir en vigor fins al canvi legislatiu. A partir d'aquest canvi, els motius més freqüents van ser "a petició de la dona" (37,6%) i el "greu risc per a la vida o la salut de l'embarassada" (7,0%). La resta de

motius van ser menys freqüents. Al 2014 el motiu més freqüent va ser “a petició de la dona” (88,7%), “greu perill per a la vida o la salut física o psíquica de l'embarassada” (7,7%) i la resta “risc fetal”, “malformacions incompatibles amb la vida” i la combinació de motius.

També és diferent i varia al llarg del temps el perfil dels motius de la interrupció segons l'àmbit en que es realitzi. Al 2010, en els avortaments hospitalaris, el “risc de greus anomalies fetals”, va ser el motiu més freqüent (74,8% dels casos) i en els extrahospitalaris ho van ser el “greu perill per a la vida o la salut física o psíquica de l'embarassada”(53,9%) seguit del motiu “a petició de la dona” (38,7%). Al 2014 el motiu principal tant en els hospitalaris com en els extrahospitalaris va ser “a petició de la dona” (61,5% i 91,4%, respectivament). El segon motiu dels hospitalaris va ser el “risc fetal”(31,8%) i en els extrahospitalaris el “greu perill per a la vida o la salut física o psíquica de l'embarassada” (8,2%). Les anomalies congènites detectades en els fetus només van ser motiu d'interrupció en els avortaments hospitalaris, essent la tercera causa d'aquests (4%).

Al nostre estudi el motiu principal va ser “greu perill per a la vida o la salut física o psíquica de l'embarassada”(33,4%) la qual cosa reflecteix el tipus de població inclosa, amb un alt percentatge de dones amb antecedents patològics i embarassos de risc. El segon motiu més freqüent va ser “a petició de la dona” (27%) i també destaca un 18,2% d'embarassos interromputs pel “risc fetal”, en el nostre estudi per exposició a teratògens.

El 74,3% dels embarassos (els 172 concebuts de manera espontània i els dos amb tècniques de reproducció assistida) van acabar en 174 parts de 178 nounats vius. El 51,7% van ser parts eutòcics, 35,1% per cesària i 11,5% fòrceps o vacum. Destaca un major percentatge de parts per cesària en comparació al nombre de cesàries realitzades a Catalunya al 2010 que va ser del 28,5% i al 2014 del 29,9%. Això pot ser degut tant al tipus de població inclosa de major risc com a un major percentatge observat de presentació de natges que al nostre estudi va ser del 9,6% i que en canvi a Catalunya ni al 2010 ni al 2014 no va arribar a l'1%.³⁹.

A la taula 46 s'han resumit les característiques demogràfiques principals dels nadons del present estudi per tal de poder-les comparar les dels nadons nascuts a Catalunya als anys 2010 i 2014. Durant els tres períodes van néixer més nadons del gènere masculí que del

femení i aquest predomini és més marcat entre els nadons del nostre estudi. A l'estudi però no es van observar diferències significatives quant a les setmanes de gestació, pes, talla i perímetre cranial al néixer, en funció del gènere.

Els nadons de les dones incloses en el present estudi tenien una edat gestacional inferior a la dels altres períodes.

La prematuritat té un origen multifactorial⁷⁰:

1. Factors en relació a l'estil de vida com el consum de tòxics (tabac, alcohol i drogues) poden influir i aquest era superior en les dones de l'estudi que en les de la població de referència. L'estat nutricional, tant el pes baix com el sobrepès abans de la gestació, pot influir negativament i més del 30% de les dones de l'estudi es trobaven en algun d'aquests grups.
2. Factors relacionats amb l'estat de salut de la dona: diabetis, hipertensió arterial crònica, malalties autoimmunitàries, malalties neurològiques, cardiopaties i altres. Més del 80% de les dones de l'estudi tenia algun d'aquests antecedents.
3. Factors obstètrics: preconceptionals, el principal dels quals és l'antecedent de part prematur. No obstant, en la població de l'estudi aquest antecedent no era especialment rellevant i era inferior al de la població de referència. El principal factor de risc postconcepció és la gestació múltiple espontània, de la que només hi van haver 7 embarassos (3%) i els embarassos concebuts per tècniques de reproducció assistida, dels quals s'en van incloure 3 (1,3%).

El pes dels nadons de l'estudi va ser menor que el de la població de referència. Hi va haver un major percentatge de nens amb baix pes. Després d'ajustar aquest pes per l'edat gestacional un 12,5% dels nadons tenia un baix pes per l'edat gestacional. Aquest grup és el de més risc de morbimortalitat perinatal i fins i tot de malaltia cardiovascular a l'edat adulta. També la talla i el perímetre cranial dels nadons nascuts preterme van ser menors en la població d'estudi.

Taula 46. Característiques demogràfiques dels nadons per períodes

Característiques dels nadons	Any 2010	Any 2014	Dades de l'estudi
Gènere			
Masculí	51,7 %	52 %	56,2%
Femení	48,3 %	48%	43,8 %
Edat gestacional			
< 37 set. (preterme)	7,3%	7,1%	18,5
37-42 set (a terme)	92,7%	92,9%	81,5%
Pes¹			
Baix pes (<2500 g)	7,4%	7,6%	19%
Pes normal (2.500-4.000 g)	86,6%	86,7%	76,2%
Sobrepès (> 4.000 g)	6,0%	5,7%	4,8%
Talla²			
< 37 set. (preterme)	45 cm	44,7 cm	43,6 cm
37-42 set (a terme)	49,5 cm	49,5 cm	49,7 cm
Perímetre cranial³			
< 37 set. (preterme)	31,8 cm	31,6 cm	30,5 cm
37-42 set (a terme)	34,5 cm	34,4 cm	34,1 cm

¹Sobre 168 nadons amb pes conegut

²Talla mitjana, sobre 120 nadons amb talla coneguda

³Mitjana, en cm, del perímetre cranial sobre 119 nadons amb perímetre cranial conegut

6.8 Anomalies observades en els nadons al néixer.

Un 14% dels nadons van néixer amb algun tipus d'anomalia. Segons els criteris de la classificació de l'European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT)²⁸, 14 (7,9%) eren anomalies menors i 11 (6,2%) van ser malformacions o anomalies majors. El percentatge d'anomalies congènites majors es superior al percentatge esperat en la població general (2-3%) i confirmaria la **quinta hipòtesi** de l'estudi.

D'aquestes malformacions majors les més freqüents van ser les cardiovasculars (9; 5% del total de 178 nounats vius). Al 2010 els defectes congènits majors detectats més freqüentment a Espanya van ser les cardiopaties congènites i anomalies de grans vasos que es van presentar amb una freqüència de 15,96 casos per cada 10.000 nounats vius (0,16%)⁷¹. A l'EUROCAT la taxa global d'anomalies cardíacques observades de 2008 a 2012, va ser de 71,88 per 10.000 (0,72%). La freqüència de llavi fes amb o sense fenedura palatina observada a l'estudi va ser del 0,6% (1 cas) i la de la població espanyola al 2010 i a l'EUROCAT (2008-2012) va ser respectivament del 0,03% i 0,08%.

La mortalitat perinatal va ser de l'1,1% (2 casos), més alta que la taxa de mortalitat precoç (< d'una setmana de vida) a Espanya (al voltant del 3 per 1.000 nascuts vius)⁷².

La freqüència observada d'altres alteracions postnatsals no s'ha pogut comparar amb altres estadístiques atès que no s'han trobat publicades dades similars. Es comentaran amb detall en l'apartat de l'anàlisi de la possible relació amb les característiques maternes i les exposicions.

6.9 Relació entre el desenllaç, les característiques de les dones i les exposicions.

S'ha analitzat la possible relació entre el desenllaç de l'embaràs i les característiques de les dones embarassades, així com de les exposicions. Per aquestes últimes l'anàlisi s'ha fet tenint en compte el temps d'exposició, i s'ha observat que les exposicions a medicaments més freqüents en els tres períodes analitzats (qualsevol trimestre de l'embaràs, el primer trimestre i el tercer trimestre) van ser els fàrmacs actius sobre el sistema nerviós central (N). Per ser més rellevant, es comentaran els resultats de l'anàlisi de les exposicions durant el primer trimestre en el cas de desenllaç amb pèrdues fetals o anomalies congènites i durant el tercer trimestre en el cas de les alteracions postnatsals.

Pèrdues fetals: Les dones que va patir les pèrdues fetals tenien més antecedents patològics, més antecedents obstètrics desfavorables i més hàbits tòxics que les dones que van tenir nounats vius (amb o sense anomalies). Això és explicable ja que, com ja s'ha comentat, aquestes circumstàncies són factors de risc per a aquest desenllaç advers.

Durant el primer trimestre, de manera proporcional aquests grups de dones van prendre més fàrmacs actius sobre el sistema nerviós central (benzodiazepines, liti, àcid valproic, ISRS), antiinfecciosos sistèmics (isoniazida, rifampicina, cotrimoxazol) i fàrmacs per a la teràpia antineoplàstica (àcid transretinoic, azatioprina, idarubicina, interferons, micofenolat de mofetil i altres), que les dones que van tenir nounats vius. Aquests, juntament també amb els fàrmacs del grup B i el P van ser els grups que més havien estat consultats, en relació als altres dos grups de dones. Per contra, els no consultats més freqüents van ser el G (clotrimazol tòpic) i R (antihistamínics i altres).

Alguns d'aquests fàrmacs han estat relacionats amb un major risc d'avortament com per exemple els interferons o el micofenolat i per tant, pot ser que en alguns casos els fàrmacs puguin haver estat la causa o poden haver contribuït a la pèrdua fetal, però també hi poden haver altres causes com les ja comentades dels factors de risc d'avortament espontani que estaven presents en aquestes dones. També l'avortament pot haver estat induït, el motiu del qual pot haver estat l'exposició a un teratogen conegut o no, i en aquest últim cas la por a que el fàrmac pugui produir malformacions congènites pot fer que l'embaràs s'interrompi de manera innecessària. Per tant, en aquests casos és rellevant la informació que es dona en resposta a les consultes sobre els risc teratogènic d'aquests fàrmacs ja que podria influir en la decisió final. D'aquí pot sorgir una nova hipòtesis de treball:

- La informació i avaluació del risc que s'aporta en les consultes sobre el risc teratogènic dels fàrmacs pot contribuir a la presa de decisions sobre si interrompre o no l'embaràs.

Nadons amb anomalies: Les dones que van tenir un nadó amb anomalies congènites tenien una edat similar a la de les dones que van tenir pèrdues fetals o nens sense anomalies, un IMC similar a aquestes últimes però més elevat que el de les dones que van tenir pèrdues fetals i un consum de tòxics menor que el dels altres dos grups. Malgrat que tenien menys antecedents patològics, van tenir més complicacions durant l'embaràs, com la diabetis o les convulsions que poden afectar de manera adversa el desenllaç. Aquest fet és rellevant i cal tenir-lo present a l'hora de recollir la informació per aquest tipus d'estudis, ja que com s'ha comentat a vegades les complicacions no són predictibles.

Les dones que van tenir nadons amb anomalies congènites van estar exposades durant el primer trimestre amb més freqüència als fàrmacs per a l'Àpares digestiu i metabolisme (omeprazol, metformina i altres) que les dones que van tenir nadons sans o amb alteracions postnats. Aquest també va ser el grup més consultat junt amb els fàrmacs de l'Àpares cardiovascular (àcid acetilsalicílic), els de la Teràpia genitourinària (G), l'Àpares respiratori i els dels Òrgans dels sentits.

No s'ha observat cap patró d'anomalies congènites en relació a un fàrmac o grups de fàrmacs, però el nombre de pacients incloses és reduït per poder detectar-ho. No obstant, es poden fer alguns comentaris en relació als fàrmacs als que amb més freqüència han estat exposats aquests nadons amb anomalies.

El primer va ser l'omeprazol, al que van estar exposats cinc casos, dos d'ells van presentar malformacions cardíques: un nadó que tenia un defecte de tancament del septe ventricular i havia estat exposat també a altres fàrmacs com la paroxetina, un fàrmac que sí s'ha associat a aquest tipus d'anomalia. Aquest risc sembla ser més elevat quan el fetus s'exposa a més d'un ISRS, en el nostre cas, havia estat exposat també a duloxetina (un inhibidor de la recaptació de serotonina i noradrenalina) i a tramadol, que també incrementaria les concentracions de serotonina. Conèixer amb major profunditat aquests fets ajudaria a l'assessorament de les dones quant a la probabilitat de repetició de l'anomalia en successius embarassos, ja que es podria assumir que evitar tota o part d'aquesta medicació podria contribuir a la disminució del risc d'aquesta anomalia.

L'altre cas amb anomalies cardíques exposat a omeprazol era un nadó amb un bloqueig cardíac congènit però la mare patia una síndrome de Sjögren i aquest tipus d'anomalia s'ha associat amb malalties autoimmunes maternes.

El segon fàrmac més freqüent al que van estar exposades les dones en el primer trimestre de l'embaràs va ser la metformina. Hi van haver tres casos d'anomalies cardíques en nadons de dones amb mal control de la diabetis durant l'embaràs. Excepte en un cas exposat només a metformina, els altres dos ho van estar a altres fàrmacs amb poques dades o incerteses sobre la seva seguretat durant l'embaràs: simvastatina, tramadol, enalapril (en primer trimestre), gabapentina i altres. Això no vol dir que aquests fàrmacs puguin haver estat la causa però s'ha de mantenir la vigilància.

D'altra banda, també s'ha observat que dos casos d'aquest grup d'embarassos que es van complicar amb diabetis gestacional, les dones havien estat exposades a fàrmacs que si bé no s'han associat directament a les anomalies que presentaven els nadons, sí que s'han associat a hiperglucèmia, com l'aripiprazol i la prednisona, la qual cosa pot contribuir a desenllaç advers.

Alguns dels casos amb anomalies han estat exposats a fàrmacs que són teratògens coneguts, si bé l'anomalia observada no sempre ha estat la més habitual:

- Defecte del septe ventricular-misoprostol
- Anomalies cardíques múltiples-liti més àcid valproic
- Hemangioma-carbimazol més propiltiouracil
- Hemangioma-àcid valproic
- Hemangioma-metotrexat
- Llavi fes-prednisona

També s'han observat anomalies en casos exposats a fàrmacs que no són o no estan considerats teratogènics o per als que la informació de que es disposa és molt escassa i en els que a més no s'han detectat altres possibles factors de risc a més dels fàrmacs. Per tant, algunes de les noves hipòtesis que es podrien generar són:

- Defecte del septe ventricular-isoniazida més rifampicina
- Defecte del septe ventricular-vacunes contra la meningitis i el xarampió
- Hemangioma-ramipril
- Anquilòglòsia-anagrelida

Nadons amb alteracions postnatales: Les dones que van tenir nadons amb alteracions postnatales tenien una edat i un IMC similar al de les dones amb nadons sense aquestes alteracions. Sí que presentaven més antecedents patològics i tenien un major hàbit enòdic, però les diferències no eren significatives. Al contrari, el consum de drogues (cocaïna, cànnabis, heroïna i amfetamines) es va associar de manera significativa a més morbimortalitat perinatal: dos nounats morts a les poques hores de néixer, dos casos de síndromes d'abstinència i un cas d'alteració del comportament. Cal insistir en la necessitat de transmetre a les dones aquests perills evitables si es deixa el consum.

També va ser significativa l'associació entre les anomalies postnals i les complicacions que es van produir durant l'embaràs.

Quant a les exposicions, les més freqüents durant el tercer trimestre de l'embaràs van ser als fàrmacs del grup N i el grup D. Aquest últim eren tres fàrmacs d'aplicació tòpica que és poc probable que fossin la causa del destret respiratori que va presentar el nadó, que podia haver estat més en relació al tipus de part (cesària) i a l'altre fàrmac, lormetazepam, al que va estar exposat. Altres casos de destret respiratori també podien estar més en relació al part per cesària. Però hi ha un cas d'exposició només a levetiracetam i amb part eutòcic, per la qual cosa en aquest cas no es pot descartar que la causa hagi estat el fàrmac o que aquest hi hagi contribuït.

En els casos d'hipoglucèmia també hi havia causes alternatives que podien explicar-la més que la pròpia exposició als fàrmacs, com l'anorèxia de la mare o el retard del creixement intrauterí d'un dels fetus.

La paràlisi braquial sol ser un trauma obstètric, de fet un cas va ser un part amb fòrceps. L'altre va ser eutòcic, però només va estar exposat a ferro i sembla poc probable que el fàrmac hi contribuís.

En el cas de la pneumònia per aspiració de meconi el part va ser per cesària però no es pot descartar que el possible efecte depressor del clonazepam al que va estar exposat el nounat, no hi contribuís.

La síndrome d'abstinència va ser per l'exposició a metadona.

La dermatitis del nadó exposat a tramadol podria ser més explicable pel component genètic, ja que la mare tenia diverses al·lèrgies. També l'hemorràgia cerebral del nadó exposat a metildopa podria estar més relacionada amb la patologia materna (preeclàmpsia) i el part per cesària que amb el fàrmac. Així com la pagliocèfalia del nadó exposat a dexketoprofèn ja que va ser un part per cesària per presentació d'un peu.

Per últim, no s'han trobat possibles causes pel cas del nadó amb icterícia exposat a diversos fàrmacs i pel cas del nadó amb reflux gastroesofàgic exposat a àcid acetilsalicílic.

7. Fortaleses i limitacions

Fortaleses

Unes de les principals fortaleses d'aquest estudi ha estat intentar demostrar que és possible aportar informació sobre les exposicions a fàrmacs o a altres productes als quals estan exposades les dones embarassades, a partir de l'activitat habitual de donar resposta a les consultes que arriben a un servei de consulta sobre l'embaràs.

El fet que la majoria dels casos s'hagin consultat al principi de l'embaràs i que la recollida de les dades durant tot l'embaràs s'hagi fet a partir de la història clínica informatitzada tant d'hospital com de primària, dóna rigor a l'estudi atès que s'evita el biaix de memòria que sol ocórrer quan la recollida es fa mitjançant una entrevista a la dona al final de l'embaràs.

També dóna fortalesa a l'estudi el fet que s'hagi recollit informació sobre els principals factors de risc (hàbits tòxics, antecedents materns, patologies intercurrents i altres fàrmacs no consultats) que poden influir de manera adversa en el desenllaç de l'embaràs, així com el temps gestacional en que s'han produït les exposicions, la qual cosa permet tenir en compte tots aquests factors a l'hora d'intentar fer possibles associacions o descartar-les.

Limitacions

Una de les principals limitacions de l'estudi per a la seva validesa externa ha estat la procedència dels casos recollits, ja que es tracta d'una població molt específica en comparació a la població general. Moltes de les pacients incloses necessitaven atenció hospitalària especialitzada per la seva patologia de base.

A pesar que la recollida de factors contributius ha estat exhaustiva no s'ha pogut obtenir informació sobre altres com per exemple l'estat socioeconòmic que també podria haver influït en el desenllaç de l'embaràs. Tampoc s'ha pogut recollir informació sobre medicació sense recepta a no ser que aquesta constés a la història clínica.

El nombre de pacients incloses no ha estat prou elevat com per poder detectar un nombre adequat d'exposicions a fàrmacs concrets per poder fer associacions amb els desenllaços.

De totes maneres aquest treball, amb totes les seves limitacions i fortaleces, obre un camí per a partir d'ara recollir d'una manera sistemàtica informació sobre els embarassos motiu de consulta al servei. A més de poder així contribuir a aportar informació sobre el seu seguiment i desenllaç i poder col·laborar amb altres centres que també duen a terme aquesta tasca.

8. Conclusions

1. El nombre de consultes rebudes durant el període d'estudi procedents de l'HUVH representa el 20% de les consultes sobre embaràs rebudes al Servei durant el mateix període.
2. El nombre de consultes rebudes durant el segon període d'estudi va ser inferior. Aquesta reducció, respecte al primer període, va anar en paral·lel amb la disminució de la taxa de natalitat a Catalunya i als canvis legislatius sobre la interrupció voluntària de l'embaràs.
3. Un 99,6% de totes les consultes incloses a l'estudi les van fer metges d'hospital. Aquest perfil de consultors és clarament diferent al dels que consulten sobre exposicions durant l'embaràs d'altres àmbits o TIS. Això pot haver estat motivat per la procedència de les consultes incloses.
4. La valoració del risc teratogènic de les exposicions durant l'embaràs ha estat la demanda d'assistència predominant de les consultes. Aquest tipus de demanda es també la més freqüent en altres TIS.
5. La majoria de les consultes (75%) s'han fet al principi de l'embaràs, abans de la setmana 16 de gestació.
6. Les dones incloses en l'estudi tenien factors de risc per patir complicacions de l'embaràs i/o del seu desenllaç. El 36,5% tenia un IMC desfavorable abans de l'embaràs i un 34,6% va referir consum de tòxics. També havien presentat més avortaments previs que les dones de la població general.
7. Un 84,6% de les dones de l'estudi tenien antecedents patològics. Els més freqüents van ser els trastorns mentals i del comportament, del sistema nerviós central i del sistema osteomuscular.
8. Com en altres TIS, l'objecte més freqüent de les consultes han estat el fàrmacs (>90%) i el grup terapèutic més consultat ha estat el dels fàrmacs actius sobre el

sistema nerviós central (38,5%). En canvi, els principis actius més consultats han estat l'ibuprofèn i l'omeprazol.

9. Durant el seguiment de l'embaràs s'han detectat altres exposicions a fàrmacs que no van ser motiu de consulta. El grup més freqüent d'aquests ha estat el dels fàrmacs de la sang i òrgans hematopoètics (21,5%) i el principis actius el paracetamol i la vitamina B12.
10. Majoritàriament (68,7%) s'ha consultat sobre fàrmacs amb un risc teratogènic no del tot definit o amb incerteses, com l'omeprazol o els interferons. Per contra, els fàrmacs no consultats eren majoritàriament compatibles amb l'embaràs, com el paracetamol o l'amoxicil·lina, tot i que un 24,8% pertanyien al grup amb un risc no del tot definit i un 1,3% eren fàrmacs contraindicats durant l'embaràs.
11. La taxa de pèrdues fetals ha estat superior en les dones de l'estudi que en la població general. No obstant, si s'analitzen per separat, la taxa d'avortaments espontanis ha estat inferior a l'esperada i la d'avortaments induïts superior.
12. Els nadons vius de les dones de l'estudi van néixer amb una menor edat gestacional, menor pes, talla i perímetre cranial que els de la població general. Així mateix van presentat una major taxa d'anomalies congènites majors (6,2%), sobretot de malformacions cardiovasculars.
13. S'han observat diferències en l'exposicions entre els tres grups analitzats de manera que, les dones que van presentar pèrdues fetals van estar més exposades durant el primer trimestre de l'embaràs als grups terapèutics N, J, L i les que van presentar nadons amb anomalies als grups A, B, G. Les dones que van tenir nadons amb anomalies postnatsals van estar més exposades durant el tercer trimestre al grups N i D.
14. No s'ha pogut descriure cap nou patró d'anomalies congènites o alteracions postnatsals en relació a una exposició concreta (fàrmac, grups de fàrmacs o altres). No obstant, sí s'han detectat algunes associacions, ja descrites, com les anomalies

cardíacues en relació a l'exposició a fàrmacs ISRS o la síndrome d'abstinència per opiàcis.

9. Reflexions

Finalment com a reflexió es pot dir que els resultats d'aquest treball ens ha permès valorar la possibilitat de fer seguiment dels embarassos sobre els que se'ns consulta. Per a partir d'ara generar informació sobre el desenllaç de les exposicions consultades i participar en treballs d'investigació col·laboratius. També ens ha permès generar altres idees per investigar, com el possible impacte de la informació que es dóna en la resposta a les consultes i la presa de decisions sobre l'embaràs.

10. Referències bibliogràfiques

1. Martínez-Fría MN, Bermejo E. Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: distribución por etiología y por grupos étnicos. Bol ECEMC. 2009;5:24-44.
2. Brent RL. Environmental Causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. Pediatrics 2004;113:957-68.
3. World Health Organization. Anomalías congénitas. 2015 Apr 28. Available from: . Consultat 20 de juliol de 2015.
4. Aguilera C, Gimeno V. Riesgo de las radiaciones ionizantes durante el embarazo. Med Clin (Barc) 2008;131:631-2.
5. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation. Obstet Gynecol. 2009;113:166-88.
6. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana, 5a ed. Barcelona: Elsevier España SL; 2008.
7. Dunn PM. Perinatal lessons from the past: Sir Norman Gregg, ChM, MC, of Sydney (1892-1966) and rubella embryopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:F513-4.
8. Piggott KD, Sorbello A, Riddle E, DeCampli W. Congenital cardiac defects: a possible association of aminopterin syndrome and in utero methotrexate exposure?. Pediatr Cardiol 2011;32:518-20.
9. Lancaster PA. Causes of birth defects: lessons from history. Congenit Anom (Kyoto) 2011;51:2-5.
10. Papaseit E, García-algar O, Farré M. Talidomida: una historia inacaba. An Pediatr (Barc) 2013;78:283-7.
11. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. Birth Defects Res Embryo Today 2015;105:140-156.
12. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (C.G.D.U.P.). Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. Int J Gynaecol Obstet. 1992;39:185-96.
13. Spain DUP workshop. Multicenter study on the use of drugs during pregnancy in Spain (II). Drugs used during pregnancy. Med Clin (Barc). 1991;96:11-5.

14. Stephansson O, Granath F, Svensson T, Haglund B, Ekblom A, Kieler H. Drug use during pregnancy in Sweden-assessed by the Prescribed Drug Register and the Medical Birth register. *Clin Epidemiol.* 2011;3:43-50.
15. Palmsten K, Hernández-Díaz SH, Chambers ChD, Moguns H, Lai S, Gilmer TP, Huybrechts KF. The most commonly dispensed prescription medications among pregnant women enrolled in the U.S. Medicaid Program. *Obstet Gynecol* 2015;0:1-9. Doi: 10.1097/AOG.0000000000000982.
16. Baylis F. Pregnant women deserve better. *Nature.* 2010;465:689-90.
17. Scialli AR. Why experimental animals studies?. REPROTOX. An Information System on Environmental Hazards to Human Reproduction and Development. Disponible en: <http://www.reprotox.org>. Consulta el 24-8-2015.
18. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Detection of toxicity to reproduction for medical products & toxicity to male fertility S5 (R2). Disponible a: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S5/Step4/S5_R2_Guideline.pdf. Consulta el 24-8-2015.
19. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011303.pdf. Consultat el 2-9-2015.
20. Law R, Bozzo P, Koren G, Einarson A. FDA pregnancy risk categories and the CPS: do they help or are they a hindrance?. *Can Fam Physician.* 2010;56:239-41.
21. Papanikolaou PN, Christidi GD, Ioannidis JP. Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and nonrandomized studies. *CMAJ* 2006;174:635-41.
22. Schaefer CH, Ornoy A, Clementi M, Meister R, Weber-Schoendorfer CW. Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome-methodological considerations. *Reprod Toxicol* 2008;26:36-41.
23. Kweder SL. Drugs and biologics in pregnancy and breastfeeding: FDA in the 21st century. *Birth Def Reser (Part A).* 2008;82:605-9.
24. Berglund F, Flodh H, Lundborg P, Prame B, Sannerstedt R. Drug use during pregnancy and breast-feeding. A classification system for drug information. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984;126(supl):1-55.

25. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification system for drug use during pregnancy. Are they a reliable source of information?. *Drug Saf* 2000;23:245-53.
26. Committee for Medical Products for human use (CHMP). Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labeling. European Medicines –Agency, 2008. Disponible a: <http://www.emea.eu.int>. Consultat el 23 de juliol de 2015.
27. Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Disponible en: <http://www.icbdsr.org/>. Consultat el 23 de juliol de 2015.
28. European Registration of Congenital Anomalies and Twins. Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/>. Consultat el 23 de juliol de 2015.
29. Estudio Colaborativo Español de Malformaciones congénitas. Disponible en: <http://www.fundacion1000.es/>. Consultat el 23 de juliol de 2015.
30. Registre de Defectes Congènits de Barcelona. Disponible en: <http://www.aspb.cat/>. Consultat el 23 de juliol de 2015.
31. Hancock R, Ungar WJ, Einarson A, Goodstadt M, Koren G. Providing information regarding exposures in pregnancy: a survey of North American –teratology Information Services. *Reprod Toxicol*. 2008;25:381-7.
32. Clementi M, Di Gianantonio E, Ornoy A. Teratology information services in Europe and their contribution to the prevention of congenital anomalies. *Community Genet* 2002;5:8-12.
33. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, Rodríguez-Pinilla E, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol*. 1996;63:83-9.
34. Mastroiacovo P, Mazzone T, Addis A, Elefant E, Carlier P, Vial T, Garbis H, et al. High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. *Teratology*. 1999;59:7-11.
35. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, Occupati B, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology*. 2001;64:262-66.
36. Koren G, Pastuszak A. Prevention of unnecessary pregnancy termination by counseling women on drugs, chemical and radiation exposure during pregnancy in the first trimester. *Teratology*. 1999;41:657-61.

37. Hancock RL, Einarson A, Koren G, Ungar WJ. The effectiveness of teratology information services. *Reprod Toxicol*. 2007;23:125-32.
38. Schaefer Ch, Hannemann D, Meister R. Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy-15 years experience of ENTIS. *Reprod Toxicol* 2005;20:331-43.
39. Generalitat de Catalunya. Agència de Salut Pública de Catalunya. Indicadors de salut maternoinfantil. Catalunya. Disponibles a: <http://canalsalut.gencat.cat>.
40. Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. BOE núm. 55, de 04/03/2010. Disponible a: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2010/BOE-A-2010-3514-consolidado.pdf>.
41. Ley Orgánica 9/1985, de 5 de julio, de reforma del artículo 417 bis del Código Penal. BOE núm. 166, de 12 de julio de 1985, páginas 22041 a 22041. Disponible a: <http://www.boe.es/boe/dias/1985/07/12/pdfs/A22041-22041.pdf>.
42. UKTIS. Annual report 2010/2011 i 2013-14. Disponibles a: <http://www.npis.org>.
43. Fernandez Martin P, Garcia-Benitez MR, Real Ferrero MM, Bermejo-Sanchez E, Martinez-Frias ML. Actividad de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SIITE y SITE) durante el año 2010. *Boletín del ECEMC. Revista de dismorfología y epidemiología* 2011;VI:164-71. Disponible a: <http://www.fundacion1000.es>.
44. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N; network of French pharmacovigilance centres, Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, et al. Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:727-39.
45. Block SR, Watkins SM, Salemi JL, Rutkowski R, Tanner JP, Correia JA, Kirby RS. Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of selected birth defects: evidence of a dose-response relationship. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013;27:521-31.
46. Tennant PWG, Rankin J, Bell R. Maternal body mass index and the risk of fetal and infant death: a cohort study from the North of England. *Hum Reprod* 2011;26:1501-11.
47. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Situación actual del consumo de alcohol en España. Disponible a: <http://www.mspsi.es>. Consultat el 12 d'abril de 2016.
48. Tong VT, Dietz PM, Morrow B, D'Angelo DV, Farr SL, Rockhill KM & England LJ 2013. Trend in smoking before, during, and after pregnancy-pregnancy risk assessment monitoring System, United States, 40 sites, 2000-2010. *MMWR. Surveillance summaries* 62:1-19.

49. Cui Y, Shooshtai S, Forget EL, Clara I, Chering KF (2014). Smoking during pregnancy: findings from the 2009-2010. Canadian community Health survey. PlosONE 9(1):e84640.doi:.....
50. Konijnenberg C. Methodological issues in assessing the impact of prenatal drug exposure. *Subst Abuse* 2015;9(suppl 2): 39-44.
51. Observatori del Sistema de Salut de Catalunya. Prevalença de risc de patir trastorn mental en adults. Disponible a: <http://observatorisalut.gencat.cat>. Consultat el 14 d'abril de 2016.
52. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9:118-29.
53. Salat D, Llop R, Aguilera C, Danés I, Bosch M, Asensio C, Castañeda F, et al. Therapeutic enquiries about biological agents as a tool to identify safety aspects and patterns of use. *Eur J Hosp Pharm* doi:10.1136/ejhpharm-2015-000770.
54. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Protocol de seguiment de l'embaràs a Catalunya. Ed: Direcció General de Salut Pública, 2^a ed. Barcelona 2005.
55. El Consejo de las Comunidades Europeas. Directiva 92/85/CEE del Consejo. Disponible a: <https://www.boe.es/doue/1992/348/L00001-00008.pdf> i modificació a: <https://www.boe.es/doue/2014/065/L00001-00007.pdf>. Consultat el 28 d'abril de 2016.
56. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Real Decreto 298/2009, de 6 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención, en relación con la aplicación de medidas para promover la mejora de la seguridad y de la salud en el trabajo de la trabajadora embarazada, que haya dado a luz o en período de lactancia. BOE nº 57 07-03-2009. Disponible a: <http://www.insht.es/>. Consultat el 28 d'abril de 2016.
57. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
58. Kallen B. Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole. *Br J Obstet Gynaecol* 105:877-881, 1998.
59. Kallen B. Use of omeprazole during pregnancy--no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:63-8.

60. REPROTOX. An Information System on Environmental Hazards to Human Reproduction and Development. Disponible ne: <http://www.reprotox.org>. Consulta el 20-5-2016.
61. Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment, 2nd ed. Great Britain: Elsevier; 2007.
62. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgos del uso durante el embarazo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II). Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/NI_2008-08_IECA_ARAII.pdf. consultat el 20-5-2016.
63. Aguilera C, Agustí A. Seguridad de los glucocorticoides durante el embarazo. *Med Clin* 2003;120:395-6.
64. Blais L, Beauchesne M-F, Lemire C, Elftouh N. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1229-34.
65. Chi CC, Kirtschig G, Aberer W, Gabbud JP, Lipozenčić J, Kárpáti S, Haustein UF, et al. Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *Br J Dermatol* 2011;165:943-52.
66. Goetz AK, Ren H, Schmid JE, Blystone CR, Thillainadarajah I, Best DS, et al. Disruption of testosterone homeostasis as a mode of action for the reproductive toxicity of triazole fungicides in the male rat. *Toxicol Sci* 2007;95:227-39.
67. Dugoua JJ, Mills E, Perri D, Koren G. Safety and efficacy of ginkgo (*Ginkgo biloba*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2006;13:e277-84.
68. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Jamieson DJ, Barfield WD; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assisted reproductive technology surveillance--United States, 2011. *MMWR Surveill Summ* 2014;63:1-28.
69. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. La interrupció voluntària de l'embaràs a Catalunya. Disponible a: http://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/dades_de_salut_i_serveis_sanitaris/interrupcio_voluntaria_de_lembaras_ive/. Consultat el 4-5-2016.
70. Generalitat de Catalunya. Agència de Salut Pública. Protocol de prevenció i atenció a la prematuritat. Disponible a: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/recursos/

protocols_i_recomanacions/17_salut_maternoinfantil/documents/protocol_prematuritat.pdf. Consultat el 6-5-2016.

67. ECEMC. Síndromes identificados. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2014; VI. Disponible a: <http://www.fundacion1000.es/boletines-ecemc>. Consultat el 9-5-2016.
72. Instituto Nacional de Estadística. Mortalidad infantil. Disponible a: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/e301/e01/l0/&file=04004.px&type=pcaxis>. Consulta el: 9-5-2016.

11. Annexos

Annex I

Informació continguda en el models antic i nou en l'apartat referent a l'ús del fàrmacs durant l'embaràs de les fitxes tècniques de l'FDA i informació continguda en el model del mateix fàrmac de la fitxa tècnica europea

ZIAGEN[®] (abacavir sulfate)

**ZIAGEN[®] (abacavir sulfate) Tablets and Oral Solution Initial U.S.
Approval: 1998**

-----**INDICATIONS AND USAGE**-----ZIAGEN, a nucleoside analogue, is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection.

Year 2010

Pregnancy

Pregnancy Category C. Studies in pregnant rats showed that abacavir is transferred to the fetus through the placenta. Fetal malformations (increased incidences of fetal anasarca and skeletal malformations) and developmental toxicity (depressed fetal body weight and reduced crown-rump length) were observed in rats at a dose which produced 35 times the human exposure, based on AUC. Embryonic and fetal toxicities (increased resorptions, decreased fetal body weights) and toxicities to the offspring (increased incidence of stillbirth and lower body weights) occurred at half of the above-mentioned dose in separate fertility studies conducted in rats. In the rabbit, no developmental toxicity and no increases in fetal malformations occurred at doses that produced 8.5 times the human exposure at the recommended dose based on AUC.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. ZIAGEN should be used during pregnancy only if the potential benefits outweigh the risk.

Antiretroviral Pregnancy Registry: To monitor maternal-fetal outcomes of pregnant women exposed to ZIAGEN, an Antiretroviral Pregnancy Registry has been established. Physicians are encouraged to register patients by calling 1-800-258-426.

Year 2015

Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry.

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ZIAGEN during pregnancy. Physicians are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry at 1-800-258-4263.

Risk Summary

Available data from the Antiretroviral Pregnancy Registry show no difference in the risk of overall major birth defects for abacavir compared with the background rate for major birth defects of 2.7% in the US reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). Abacavir produced fetal malformations and other embryonic and fetal toxicities in rats at 35 times the human exposure at the recommended clinical dose. The relevance of animal findings to human pregnancy registry data is not known.

Data

Human Data: Based on prospective reports from the Antiretroviral Pregnancy Registry of over 2,000 exposures to abacavir during pregnancy resulting in live births (including over 900 exposed in the first trimester), there was no difference between abacavir and overall birth defects compared with the background birth defect rate of 2.7% in the US reference population of the MACDP. The prevalence of defects in the first trimester was 3.0% (95% CI: 2.0% to 4.4%).

Animal Data: Studies in pregnant rats showed that abacavir is transferred to the fetus through the placenta. Fetal malformations (increased incidences of fetal anasarca and skeletal malformations) and developmental toxicity (depressed fetal body weight and reduced crown-rump length) were observed in rats at a dose which produced 35 times the human exposure based on AUC. Embryonic and fetal toxicities (increased resorptions, decreased fetal body weights) and toxicities to the offspring (increased incidence of stillbirth and lower body weights) occurred at half of the above-mentioned dose in separate fertility studies conducted in rats. In the rabbit, no developmental toxicity and no increases in fetal malformations occurred at doses that produced 8.5 times the human exposure at the recommended dose based on AUC.

Model de FICHA TÉCNICA actual de l'EMA

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como normal general, cuando se tome la decisión de utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas, y por consiguiente reducir el riesgo de transmisión vertical al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos obtenidos tanto en animales como en la práctica clínica en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para el embrión y el feto en desarrollo en ratas, pero no así en conejos. Abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales. Se desconoce la relevancia clínica de estos datos en humanos. Se ha demostrado que en humanos se produce transferencia placentaria de abacavir y/o sus metabolitos relacionados.

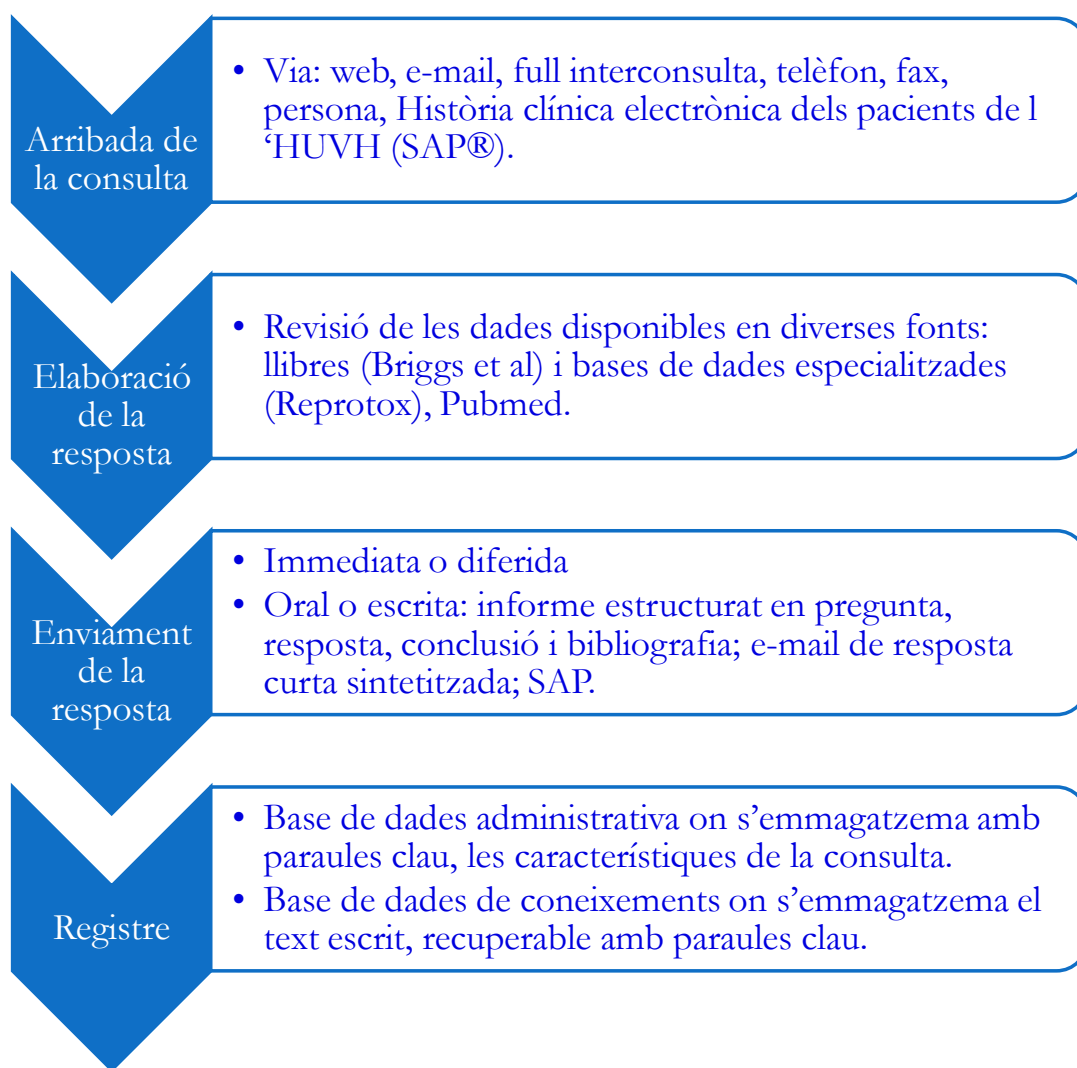
En mujeres embarazadas, después del primer trimestre de exposición, los resultados en más de 800 casos y en más de 1.000 casos después del segundo y tercer trimestre de exposición al medicamento, no indican ninguna malformación o efecto fetal/neonatal de abacavir. En base a esos datos, el riesgo de malformación es poco probable en los seres humanos.

Disfunción mitocondrial: análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado in vitro e in vivo causar un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en lactantes VIH-negativos expuestos a análogos de nucleósido en el útero y/o después del nacimiento.

Annex II

Esquema de funcionament del servei de consultes sobre terapèutica i exemple d'informe d'una consulta

Funcionament del servei de consultes sobre terapèutica



Consulta terapèutica 21200

Paraules clau

[TERATOGENS]

Fàrmacs

[L02BA01] [TAMOXIFENO]

Temàtiques

[Reacció adversa]

Poblacions

[Embaràs]

© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel: 93 428 30 29 - 93 428 31 76. Fax: 934894109. Web: <http://www.icf.uab.cat>
La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.
La informació continguda en aquest document no pot ser utilitzat per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni pot ser reproduït sense autorització escrita.



WHO Collaborating Centre
for Research & Training in Pharmacoepidemiology

Pregunta

Dona de 37 anys, embarassada de 7 setmanes i un dia, amb DUM per ecografia del 17 de juny de 2015. Està en tractament amb tamoxifèn i radioteràpia per un carcinoma de mama intervingut quirúrgicament el maig del 2015. Ens sol·liciten informació sobre el risc fetal del tamoxifèn.

Resposta

El tamoxifèn és un agent antiestrogen estructuralment relacionat amb el clomifèn. No obstant això, en alguns teixits pot tenir un efecte estrogènic. El tamoxifèn té una semivida d'eliminació de 5-7 dies, però la del seu metabòlit principal, l'n-desmetiltamoxifèn, és de 9-14 dies. En tractaments prolongats (2-3 mesos) poden requerir-se entre 6 i 8 setmanes per eliminar el tamoxifèn i els seus metabòlits, per això es recomana esperar dos mesos des que s'acaba el tractament fins a iniciar un embaràs.

El tamoxifèn és carcinogenètic en animals i en humans (càncer uterí) i genotòxic en cultius cel·lulars d'animals i d'humans. En estudis de reproducció en animals no es va observar teratogenicitat, però sí toxicitat fetal. En algunes espècies estudiades el tamoxifèn va produir retard del creixement intrauterí, avortament, part prematur i mort fetal. També en estudis en animals s'han observat canvis en els teixits uterins i vaginals similars als produïts pels estrògens. En un d'aquests estudis realitzat en ratolins als quals es va administrar tamoxifèn, clomifèn, dietilestilbestrol (DEB) o res (controls), l'administració de tamoxifèn va produir inducció de la proliferació i maduració de l'epiteli escamós vaginal, disminució de les glàndules endometrials i cervicals, alteració de la condensació i segregació del mesènquima uterí i epiteli hiperplàstic i desorganitzat en les trompes de Fal·lopi. Les anomalies induïdes pel tamoxifèn i el clomifèn van ser comparables a les induïdes per DEB i algunes d'aquestes alteracions observades experimentalment, especialment l'adenosi vaginal, són similars a les observades en dones joves que havien estat exposades intraúter a DEB. La significació clínica en humans d'aquestes troballes és desconeguda, ja que fins ara hi ha hagut poques dones exposades intraúter a qui s'hagi fet un seguiment durant un temps prolongat.

En humans les dades publicades són escasses.

En cultius de teixits de fetus humans, s'ha vist que a causa de l'acció estrogènica es produeix proliferació dels teixits del tracte genital quan s'exposen al tamoxifèn a concentracions prou altes després de les 16 setmanes de gestació. Els cultius de teixits amb una edat gestacional equivalent a 15 setmanes o menys no van mostrar aquest creixement.

Hi ha publicats alguns casos d'anomalies en els nens exposats, però sense que això impliqui necessàriament relació de causalitat, ja que no s'ha vist un patró d'anomalies.

Un d'un nen amb síndrome de Goldenhar (displàsia oculoauriculovertebral) exposat a tamoxifèn fins a la setmana 27 de gestació, però també exposat a cocaïna i marihuana (una o dues vegades a la setmana) durant les primeres 6 setmanes de gestació i a una exploració radiològica òssia amb tecneci-99. La relació causal en aquest cas sembla incerta o almenys dubtosa.

En un altre cas la mare havia pres tamoxifèn i ramelteon (un sedant que actua com agonista del receptor de la melatonina) fins a la sisena setmana de gestació. L'embaràs es va complicar en el tercer trimestre per diabetis gestacional i preeclàmpsia. Va néixer un nen amb amb peu bot, microrretognàtia, llavi fes amb fenedura palatina i glosotòsi (seqüència Pierre Robin).

En el tercer cas la mare havia rebut quimioteràpia amb dacarbazina, carmustina, cisplatí i tamoxifèn durant el dos primer trimestres de la gestació. El nen va néixer amb una microftàlmia aïllada i va ser diagnosticat d'hipermetropia greu a l'any d'edat.

El quart cas sembla més plausible: es tracta d'una nena que va néixer amb genitals ambigus i que va estar exposada fins a la setmana 20 al tamoxifèn.

Pel contrari, també hi ha publicats casos d'embarassos exposats a tamoxifèn i amb desenllaç favorable:

Dos casos de dues dones que el van rebre juntament amb bromocriptina per sengles microadenomes de la pituitària i per infertilitat. El tamoxifèn va ser retirat en conèixer els embarassos i van néixer, respectivament, una nena i un nen a terme sense anomalies.

Una dona que prenia tamoxifèn per un carcinoma de mama i que el va deixar en conèixer l'embaràs, va tenir un fill sa (27 mes d'edat de seguiment del nen).

Un altre cas és el d'una dona amb càncer de mama metastàtic i que va rebre tamoxifèn durant tot l'embaràs; va tenir una nena amb un apèndix cutani preauricular com a única anomalia.

Una dona amb adenocarcinoma d'endometri i que estava tractada amb tamoxifèn i acetat de megestrol va tenir un fill sa, un nen de 3.340 g i a terme.

També hi ha algunes dades procedents de cohorts retrospectives de pacients tractades, amb resultats contradictoris.

En una carta es notificaven 85 dones tractades amb tamoxifèn i que van tenir descendència sense anomalies.

Una altra carta que notifica el desenllaç de 50 embarassos exposats a tamoxifèn i que tenia recollits el laboratori: 19 van ser nens normals, 8 avortaments electius, 10 amb anomalies fetals o neonatals (2 amb defectes craneofacials congènits) i 13 van ser de desenllaç desconegut. La taxa d'anomalies en aquesta cohort és alta però no es poden extreure conclusions a causa de les característiques de les dades (seguiment retrospectiu i el possible biaix de que es notifiessin més els desenllaços adversos).

La sèrie més recent és una publicada el 2011 i que es va extreure de les dades publicades i les del laboratori AstraZeneca (comentades abans). Són igualment dades retrospectives i amb possibles biaixos (factores de confusió no tinguts en compte). En els exposats al tamoxifèn durant l'embaràs es van produir 16 naixements de nens vius amb malformacions congènites i un total de 122 nens vius sense malformacions. A més hi va haver: 12 avortaments espontanis, 23 interrupcions de l'embaràs (17 sense defectes fetals diagnosticats i 6 per defectes fetals), tres morts fetals (en dos casos amb defectes fetals i en un cas sense defectes) i 57 resultats desconeguts.

No hi ha dades sobre la possible repercussió a llarg termini en el desenvolupament dels nens exposats intraúter a tamoxifèn, la qual cosa és especialment rellevant si tenim en compte que les anomalies produïdes pel DEB es van detectar en l'edat adulta.

Conclusió

El tamoxifèn és un antiestrogen però que en alguns teixits pot tenir activitat estrògena. És carcinogenètic i genotòxic. No és teratogen en les espècies d'animals estudiades, però sí que ha produït retard del creixement, avortament i part prematur. També en estudis experimentals en animals produeix alteracions dels teixits reproductius similars a les observades en dones joves exposades intraúter al DEB. La rellevància clínica d'aquest fet en humans és desconeguda, bàsicament per falta de dades de seguiment a llarg termini. Per la semivida d'eliminació es recomana esperar un període de dos mesos des que s'acaba el tractament fins que s'inicia un embaràs. En dones la informació disponible és escassa i no del tot concloent. Hi ha publicats casos aïllats i cohorts en les que es descriu algun defecte congènit, però sense que fins ara s'hagi observat un patró d'anomalies característics. També hi ha molts casos de pacients tractades que han tingut descendència sense anomalies, però el nombre de pacients tractades és insuficient per poder descartar el risc fetal i especialment el possible efecte a llarg termini ja que no es disposa dels seguiments adequats.

En el cas consultat, només pel fet que el fetus hagi estat exposat fins a la setena setmana de gestació no seria un motiu per recomanar la interrupció prematura de l'embaràs ja que el risc és probablement baix. Pel contrari, no es pot descartar un possible risc fetal si es continua el tractament durant tot l'embaràs. La decisió a prendre s'ha de basar no solament en aquesta informació sinó que s'ha de valorar conjuntament tenint en compte la patologia de base i els altres tractaments concomitants que s'hagin de fer.

Bibliografia

1. Cunha GR, Taguchi O, Namikawa R, Nishizuka Y, Robboy SJ. Teratogenic effects of clomiphene, tamoxifen, and diethylstilbestrol on the developing human female genital tract. *Hum Pathol* 1987;18:1132-43.
2. Berger JC, Clericuzio CL: Pierre Robin sequence associated with first trimester fetal tamoxifen exposure. *Am J Med Genet A*

2008;146A:2141-4.

3. Li RH, Tam WH, NG PC, et al: Microphthalmos associated with Dartmouth combination chemotherapy in pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 2007;52:575-6.

4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.

5. Oksuzoglu B, Guler N: An infertile patient with breast cancer who delivered a healthy child under adjuvant tamoxifen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104:79.

6. Lai CH, Hsueh S, Chao AS, Soong YK: Successful pregnancy after tamoxifen and megestrol acetate therapy for endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:547-9.

7. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy-Case report and literature review. *Gynecologic Oncol* 2001;80: 405-8.

8. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast* 2004;13:446-51.

9. Woo J.C, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003;138:91-8.

10. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment*, 2nd ed. Great Britain: Elsevier; 2007.

11. REPROTOX. *An Information System on Environmental Hazards to Human Reproduction and Development*. <http://www.reprotox.org>.

12. Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist* 2011;16:1547-51.

13. Anònim. Use of tamoxifen in pregnancy. Disponible en: <http://www.uktis.org/docs/tamoxifen.pdf>.

Annex III

Subgrups terapèutics consultats

Taula 47. Subgrups terapèutics consultats

Subgrup terapèutic	n (%)
Psicolèptics (N05)	54 (10,8)
Psicoanalèptics (excloent fàrmacs antiobesitat)(N06)	47 (9,4)
Antiepilèptics(N03)	40 (8)
Immunosupressors (L04)	27 (5,4)
Antiinflamatoris i antireumàtics (M01)	26 (5,2)
Analgèsics (N02)	25 (5)
Antiàcids i antiulcerosos (A02)	21 (4,2)
Antibiòtics (J01)	18 (3,6)
Vacunes (J07)	15 (3)
Citostàtics (L01)	15 (3)
Corticoides sistèmics (H02)	13 (2,6)
Antiparasitaris (P01)	13 (2,6)
Hormones sexuals (G03)	12 (2,4)
Antimicobacterians (J04)	11 (2,2)
Antivírics (excloent vacunes) (J05)	11 (2,2)
Altres fàrmacs sobre el sistema nerviós (N07)	10 (2)
Antidiabètics (A10)	9 (1,8)
Anticoagulants i antiagregants plaquetaris (B01)	9 (1,8)
Fàrmacs actius sobre el sistema renina-angiotensina (C09)	8 (1,6)
Anestèsics (N01)	8 (1,6)
Antiparkinsonians (N04)	7 (1,4)
Fàrmacs per a alteracions funcionals gastrointestinals (A03)	6 (1,2)
Bloquejadors β -adrenèrgics (C07)	6 (1,2)
Antiacnèics (D10)	6 (1,2)
Immunostimulants (L03)	6 (1,2)
Miorelaxants (M03)	6 (1,2)
Tractaments cardiologia (antiarítmics, vasodilatadors coronaris (C01)	5 (1)
Fàrmacs per a patologies obstructives e les vies aèries (R03)	5 (1)
Bloquejadors dels canals del calci (C08)	4 (0,8)
Preparats dermatològics amb corticoides (D07)	4 (0,8)

Teràpia tiroïdal (H03)	4 (0,8)
Antihistamínics sistèmics (R06)	4 (0,8)
Vitamines (A11)	3 (0,6)
Antihipertensius (C02)	3 (0,6)
Diürètics (C03)	3 (0,6)
Hipolipemians (C10)	3 (0,6)
Antibiòtics i quimioteràpics per a ús dermatològic (D06)	3 (0,6)
Preparats urològics (G04)	3 (0,6)
Medicaments oftalmològics (S01)	3 (0,6)
Preparats estomatològics (A01)	2 (0,4)
Antidiarreics, antiinflamatoris i antiinfecciosos intestinals (A07)	2 (0,4)
Antianèmics (B03)	2 (0,4)
Antimicòtics sistèmics (J02)	2 (0,4)
Tota la resta de productes terapèutics (V03)	2 (0,4)
Mitjans de contrast (V08)	2 (0,4)
Productes radiofarmacèutics per a diagnòstic (V09)	2 (0,4)
Antiemètics i antinauseosos (A04)	1 (0,2)
Laxants (A06)	1 (0,2)
Suplements minerals (A12)	1 (0,2)
Antifúngics tòpics (D01)	1 (0,2)
Antipsoriàsics (D05)	1 (0,2)
Antisèptics i desinfectants (D08)	1 (0,2)
Altres productes ginecològics (G02)	1 (0,2)
Sèrums immunes i immunoglobulines (J06)	1 (0,2)
Fàrmacs per al tractament de malalties òssies (M05)	1 (0,2)
Total	499 (100)

Annex IV

Principis actius consultats

Taula 48. Principis actius consultats

Principi actiu	n (%)
ibuprofèn	15 (3)
omeprazol	10 (2)
amitriptilina	9 (1,8)
metotrexat	9 (1,8)
topiramat	9 (1,8)
àcid valproic	8 (1,6)
diazepam	8 (1,6)
adalimumab	7 (1,4)
misoprostol	7 (1,4)
citalopram	6 (1,2)
enalapril	6 (1,2)
interferons	6 (1,2)
lorazepam	6 (1,2)
quetiapina	6 (1,2)
tramadol	6 (1,2)
vacuna triple vírica	6 (1,2)
alprazolam	5 (1)
amoxicil·lina	5 (1)
liti	5 (1)
metamizol	5 (1)
metilprednisolona	5 (1)
paracetamol	5 (1)
paroxetina	5 (1)
prednisona	5 (1)
pregabalina	5 (1)
rifampicina	5 (1)
tacrolimus	5 (1)
venlafaxina	5 (1)
acenocumarol	4 (0,8)
atovacuona	4 (0,8)
azatioprina	4 (0,8)
clonazepam	4 (0,8)
diclofenac	4 (0,8)
duloxetina	4 (0,8)

fluoxetina	4 (0,8)
isoniazida	4 (0,8)
levetiracetam	4 (0,8)
lormetazepam	4 (0,8)
metformina	4 (0,8)
proguanil	4 (0,8)
zolpidem	4 (0,8)
betahistina	3 (0,6)
budesonida	3 (0,6)
dexketoprofen	3 (0,6)
doxiciclina	3 (0,6)
drospirenona	3 (0,6)
escitalopram	3 (0,6)
gabapentina	3 (0,6)
hidroxicloroquina	3 (0,6)
metadona	3 (0,6)
natalizumab	3 (0,6)
sertralina	3 (0,6)
àcid acetilsaliclic	2 (0,4)
aciclovir	2 (0,4)
atenolol	2 (0,4)
betametasona	2 (0,4)
bosentan	2 (0,4)
cabergolina	2 (0,4)
carbamazepina	2 (0,4)
cetirizina	2 (0,4)
ciclobenzaprina	2 (0,4)
cinitaprida	2 (0,4)
cotrimoxazol	2 (0,4)
deflazacort	2 (0,4)
desogestrel	2 (0,4)
digoxina	2 (0,4)
efavirenz	2 (0,4)
etanercept	2 (0,4)
fentanil	2 (0,4)
vacuna contra la febre groga	2 (0,4)
insulina	2 (0,4)

isotretinoïna	2 (0,4)
labetalol	2 (0,4)
lacosamida	2 (0,4)
lamivudina	2 (0,4)
lamotrigina	2 (0,4)
leflunomida	2 (0,4)
levodopa + carbidopa	2 (0,4)
levonorgestrel	2 (0,4)
medroxiprogesterona	2 (0,4)
mefloquina	2 (0,4)
micofelonat mofetil	2 (0,4)
midazolam	2 (0,4)
mirtazapina	2 (0,4)
morfina	2 (0,4)
nifedipina	2 (0,4)
norfloxacina	2 (0,4)
oxibutinina	2 (0,4)
oxicodona	2 (0,4)
pantoprazol	2 (0,4)
propofol	2 (0,4)
risperidona	2 (0,4)
rizatriptam	2 (0,4)
tenofovir	2 (0,4)
tetrazepam	2 (0,4)
tiamazol	2 (0,4)
iode 131	2 (0,4)
abacavir	1 (0,2)
acetazolam	1 (0,2)
àcid retinoic	1 (0,2)
tretinoïna	1 (0,2)
adapaleno	1 (0,2)
agomelatina	1 (0,2)
amantadina	1 (0,2)
amfotericina	1 (0,2)
amlodipina	1 (0,2)
anagrelida	1 (0,2)
aripripazol	1 (0,2)

atorvastatina	1 (0,2)
atropina	1 (0,2)
azitromicina	1 (0,2)
baclofèn	1 (0,2)
beclometasona	1 (0,2)
bencidamina	1 (0,2)
bilastina	1 (0,2)
biperidèn	1 (0,2)
bisoprolol	1 (0,2)
bromazepam	1 (0,2)
calcifediol	1 (0,2)
calci	1 (0,2)
calcipotriol	1 (0,2)
carbimazol	1 (0,2)
carbòmer	1 (0,2)
carbonat de magnesi	1 (0,2)
celecoxib	1 (0,2)
cianocobalamina	1 (0,2)
ciclosporina	1 (0,2)
ciproterona	1 (0,2)
claritromicina	1 (0,2)
clindamicina	1 (0,2)
clobazam	1 (0,2)
clobetasol	1 (0,2)
clomipramina	1 (0,2)
clorazepat dipotàssic	1 (0,2)
clorhexidina	1 (0,2)
clotiapina	1 (0,2)
clotrimazol	1 (0,2)
colecalfiferol	1 (0,2)
condroitina	1 (0,2)
daclizumab	1 (0,2)
dalteparina	1 (0,2)
diltiazem	1 (0,2)
domperidona	1 (0,2)
doxilamina	1 (0,2)
eletriptan	1 (0,2)

emtricitabina	1 (0,2)
enoxaparina	1 (0,2)
entacapona	1 (0,2)
entecavir	1 (0,2)
eritromicina	1 (0,2)
espironolactona	1 (0,2)
etambutol	1 (0,2)
fenofibrat	1 (0,2)
ferro	1 (0,2)
flecainida	1 (0,2)
flunarizina	1 (0,2)
flunitrazepam	1 (0,2)
fluvoxamina	1 (0,2)
fondaparinux	1 (0,2)
formoterol	1 (0,2)
furosemida	1 (0,2)
gentamicina	1 (0,2)
gestodèn	1 (0,2)
gliclazida	1 (0,2)
hidralazina	1 (0,2)
hidrocortisona	1 (0,2)
hidroxiurea	1 (0,2)
hidroxizina	1 (0,2)
hipromelosa	1 (0,2)
idarubicina	1 (0,2)
immunoglobulina humana inespecífica	1 (0,2)
indometacina	1 (0,2)
iopromida	1 (0,2)
ioversol	1 (0,2)
ketamina	1 (0,2)
levofloxacina	1 (0,2)
levofolinat sòdic	1 (0,2)
levomepromazina	1 (0,2)
levotiroxina	1 (0,2)
liraglutida	1 (0,2)
loperamida	1 (0,2)
losartan	1 (0,2)

macrogol	1 (0,2)
mercaptapurina	1 (0,2)
metilfedinat	1 (0,2)
metoclopramida	1 (0,2)
metronidazol	1 (0,2)
naproxèn	1 (0,2)
nitroglicerina	1 (0,2)
olanzapina	1 (0,2)
omalizumab	1 (0,2)
ondansetró	1 (0,2)
oxcarbacepina	1 (0,2)
oxibat de sodi	1 (0,2)
perfenazina	1 (0,2)
peròxid de benzoil	1 (0,2)
piracinamida	1 (0,2)
piridoxina	1 (0,2)
polimixina	1 (0,2)
posaconazol	1 (0,2)
procaïna	1 (0,2)
progesterona	1 (0,2)
propafenona	1 (0,2)
propranolol	1 (0,2)
piridostigmina	1 (0,2)
quinina	1 (0,2)
rabeprazol	1 (0,2)
ramipril	1 (0,2)
ranitidina	1 (0,2)
remifentanil	1 (0,2)
risedronat	1 (0,2)
rituximab	1 (0,2)
rocuroni	1 (0,2)
rotigotina	1 (0,2)
sevoflurà	1 (0,2)
sildenafil	1 (0,2)
simvastatina	1 (0,2)
sulpirida	1 (0,2)
tapentadol	1 (0,2)

terbinafina	1 (0,2)
tetrabenazina	1 (0,2)
trazodona	1 (0,2)
triamcinolona	1 (0,2)
trientina	1 (0,2)
trimebutina	1 (0,2)
vacuna antigripal	1 (0,2)
vacuna antimeningococ	1 (0,2)
vacuna antiparietària	1 (0,2)
vacuna antirubèola	1 (0,2)
vacuna antisarampionosa	1 (0,2)
vacuna antihepatitis A	1 (0,2)
vacuna antihepatitis B	1 (0,2)
vildagliptina	1 (0,2)
iode	1 (0,2)
zolmitriptam	1 (0,2)
zonizamida	1 (0,2)
zuclopentixol	1 (0,2)
Total	499 (100)

Annex V

Grups terapèutics no consultats

Taula 49. Grups terapèutics no consultats

Grup terapèutic	n (%)
Sang i Òrgans Hematopoietics (B)	65 (21,5)
Aparell Digestiu i Metabolisme (A)	57 (18,8)
Sistema Nerviós (N)	48 (15,8)
Antiinfecciosos Sistèmics (J)	37 (12,2)
Aparell Respiratori (R)	28 (9,2)
Teràpia Hormonal (H)	15 (5)
Teràpia Genitourinària (G)	14 (4,6)
Teràpia antineoplàstica (L)	10 (3,3)
Aparell Cardiovascular (C)	9 (3)
Aparell Locomotor (M)	9 (3)
Teràpia dermatològica (D)	5 (1,7)
Òrgans dels sentits (S)	3 (1)
Diversos (V)	2 (0,7)
Antiparasitaris (P)	1 (0,3)
Total	303 (100)

Annex VI

Subgrups terapèutics no consultats

Taula 50. Subgrups terapèutics no consultats

Subgrup terapèutic	n (%)
Antianèmics (B03)	44 (14,5)
Antibiòtics (J01)	35 (11,6)
Analgèsics (N02)	31 (10,2)
Antiàcids i antiulcerosos (A02)	24 (7,9)
Anticoagulants i antiagregants plaquetaris (B01)	20 (6,6)
Antihistamínics sistèmics (R06)	15 (5)
Antiinfecciosos i antisèptics ginecològics (G01)	14 (4,6)
Antidiabètics (A10)	8 (2,6)
Teràpia tiroïdal (H03)	8 (2,6)
Psicolèptics (N05)	8 (2,6)
Fàrmacs per a alteracions funcionals gastrointestinals (A03)	7 (2,3)
Corticoides sistèmics (H02)	7 (2,3)
Antiinflamatoris i antireumàtics (M01)	7 (2,3)
Psicoanalèptics (excloent fàrmacs antiobesitat)(N06)	7 (2,3)
Fàrmacs per a patologies obstructives e les vies aèries (R03)	7 (2,3)
Bloquejadors β -adrenèrgics (C07)	5 (1,7)
Citostàtics (L01)	5 (1,7)
Preparats per a la tos i el refredat (R05)	5 (1,7)
Suplements minerals (A12)	4 (1,3)
Immunosupressors (L04)	4 (1,3)
Laxants (A06)	3 (1)
Vitamines (A11)	3 (1)
Antiacnèics (D10)	3 (1)
Medicaments oftalmològics (S01)	3 (1)
Preparats estomatològics (A01)	2 (0,7)
Antiemètics i antinauseosos (A04)	2 (0,7)
Tractament per al fetge i via biliar (A05)	2 (0,7)
Antidiarreics, antiinflamatoris i antiinfecciosos intestinals (A07)	2 (0,7)
Antibiòtics i quimioteràpics per a ús dermatològic (D06)	2 (0,7)
Miorelaxants (M03)	2 (0,7)
Tota la resta de productes terapèutics (V03)	2 (0,7)

Substituts del plasma i solucions per a perfusió (B05)	1 (0,3)
Tractaments cardiologia (antiarítmics, vasodilatadors coronaris (C01)	1 (0,3)
Antihipertensius (C02)	1 (0,3)
Bloquejadors dels canals del calci (C08)	1 (0,3)
Hipolipemians (C10)	1 (0,3)
Antimicobacterians (J04)	1 (0,3)
Sèrums immunes i immunoglobulines (J06)	1 (0,3)
Immunostimulants (L03)	1 (0,3)
Antiepilèptics(N03)	1 (0,3)
Altres fàrmacs sobre el sistema nerviós (N07)	1 (0,3)
Antiparasitaris (P01)	1 (0,3)
Preparats nasals (R01)	1 (0,3)
Total	303 (100)

Annex VII

Principis actius no consultats

Taula 51. Principis actius no consultats

Fàrmac	n (%)
paracetamol	27 (8,9)
cianocobalamina	22 (7,3)
ferro	22 (7,3)
amoxicil·lina	18 (5,9)
clotrimazol	13 (4,3)
àcid acetil salicílic	10 (3,3)
enoxaparina	9 (3)
omeprazol	9 (3)
insulina	8 (2,6)
ranitidina	8 (2,6)
fosfomicina	7 (2,3)
levotiroxina	7 (2,3)
almagat	6 (2)
metoclopramida	6 (2)
doxilamina	5 (1,7)
dexclorfeniramina	4 (1,3)
prednisona	4 (1,3)
acetilcisteïna	3 (1)
calci	3 (1)
cefuroxima	3 (1)
diazepam	3 (1)
diclofenac	3 (1)
ibuprofèn	3 (1)
lactulosa	3 (1)
loratadina	3 (1)
metamizol	3 (1)
àcid ursodeoxicòlic	2 (0,7)
atenolol	2 (0,7)
azatioprina	2 (0,7)
budesonida	2 (0,7)
calcitriol	2 (0,7)
cetirizina	2 (0,7)
citalopram	2 (0,7)
dexametasona	2 (0,7)
eritromicina	2 (0,7)
fluoxetina	2 (0,7)
fluticasona	2 (0,7)
ketoconazol	2 (0,7)
labetalol	2 (0,7)
levofolinat	2 (0,7)
lorazepam	2 (0,7)
metilprednisolona	2 (0,7)
ondansetró	2 (0,7)
sertralina	2 (0,7)
tetrazepam	2 (0,7)
adalimumab	1 (0,3)
alprazolam	1 (0,3)
amorolfina	1 (0,3)

ampicil·lina	1 (0,3)
azelastina	1 (0,3)
betahistina	1 (0,3)
bromazepam	1 (0,3)
calcifediol	1 (0,3)
cefditorèn	1 (0,3)
ciclofosfamida	1 (0,3)
ciclosporina	1 (0,3)
claritromicina	1 (0,3)
cloperastina	1 (0,3)
clorazepat dipotàsic	1 (0,3)
colestiramina	1 (0,3)
dexketoprofèn	1 (0,3)
domperidona	1 (0,3)
doxorubicina	1 (0,3)
epinefrina	1 (0,3)
fenticonazol	1 (0,3)
fluouracil	1 (0,3)
gentamicina	1 (0,3)
glatiramer	1 (0,3)
guaifenesina	1 (0,3)
hidroxicloroquina	1 (0,3)
imiquimod	1 (0,3)
immunoglobulina humana inespecífica	1 (0,3)
isoniazida	1 (0,3)
levetiracetam	1 (0,3)
magnesi (suplement oral)	1 (0,3)
magnesi sulfat (iv)	1 (0,3)
mesalazina	1 (0,3)
metildopamina	1 (0,3)
metotrexat	1 (0,3)
mometasona	1 (0,3)
naproxèn	1 (0,3)
nifedipina	1 (0,3)
nistatina	1 (0,3)
norfloxacina	1 (0,3)
paclitaxel	1 (0,3)
paroxetina	1 (0,3)
propiltiouracil	1 (0,3)
propranolol	1 (0,3)
rupatadina	1 (0,3)
salbutamol	1 (0,3)
salmeterol	1 (0,3)
sertaconazol	1 (0,3)
sucralfat	1 (0,3)
sulfadiazina	1 (0,3)
terbutalina	1 (0,3)
timolol (gotes)	1 (0,3)
tinzaparina	1 (0,3)
tramadol	1 (0,3)
Total	303 (100)

