



1. MEDICAMENTOS Y EMBARAZO.

2. RESULTADOS DEL ESTUDIO EVITA: PROGRAMA PREVENCIÓN EMBARAZOS CON ISOTRETINOÍNA.

1. MEDICAMENTOS Y EMBARAZO.

La utilización de medicamentos durante el periodo gestacional es una circunstancia habitual, bien porque la mujer los deba tomar por presentar alguna patología crónica, o bien por tener que iniciar nuevos tratamientos debido a situaciones que aparecen durante el embarazo.

Diversos estudios ponen de manifiesto que más del 80% de las embarazadas toman algún tipo de fármaco durante el embarazo; un estudio realizado por la OMS encontró que el 86% de las gestantes tomaba algún medicamento y que el promedio de fármacos consumidos era de 2,9 por gestante; otro estudio realizado en España detectó que el 92,4% de las gestantes tomaba algún medicamento a lo largo del embarazo, que cerca de la mitad habían tomado tres o más y que más de la mitad habían tomado algún fármaco durante el primer trimestre de gestación¹.

Sin embargo, el riesgo real de la exposición a un fármaco durante el embarazo es desconocido para la mayoría de los medicamentos, un estudio de los medicamentos aprobados por la FDA de 2000 a 2010 encontró que el riesgo teratogénico en el embarazo humano era indeterminado para el 98% de los fármacos aprobados para uso humano², esto es debido a que los programas de ensayos clínicos, por cuestiones éticas y legales, raramente incluyen mujeres embarazadas.

La mayor parte de la información disponible sobre el riesgo y/o seguridad del uso de los fármacos durante el embarazo proceden de estudios no clínicos, en animales de experimentación o epidemiológicos. Por ello, el principal objetivo de la farmacovigilancia, con respecto a las mujeres embarazadas, es recopilar información sobre la

seguridad durante el embarazo, identificando agentes nocivos para el desarrollo fetal.

Según los distintos datos publicados, la incidencia de malformaciones congénitas de importancia acontece en el 2-5% de los embarazos siendo el origen genético el principal factor causal y estando relacionadas con la toma de fármacos algo menos del 5% de las mismas. Se entiende como fármaco teratogénico aquel que administrado durante el periodo embrionario o fetal es capaz de producir, directa o indirectamente, una alteración morfológica o funcional (alteraciones bioquímicas, metabólicas, hormonales, inmunológicas, del crecimiento y del comportamiento) en el embrión, el feto o, incluso, en el niño después del nacimiento¹.

La red de agencias europeas de medicamentos, coordinadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publicó en 2008 las pautas para la evaluación de los riesgos de los medicamentos en la reproducción humana, garantizando un marco científico y legal para la clasificación de los riesgos en el embarazo y lactancia. En estas pautas se describen los procesos de integración de datos clínicos y no clínicos y se esquematiza la forma de recoger en las fichas técnicas autorizadas la información disponible y las recomendaciones sobre cómo usar los medicamentos³.

Información sobre teratogenicidad de medicamentos.

Fichas técnicas, disponibles en [Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA](#)

Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE) del Instituto de Salud Carlos III 9108222435

Drugs in pregnancy and breastfeeding.
www.perinatology.com/exposures/druglist.htm

Propositus. <http://www.fundacion1000.es/boletines-ecemc>

Tipos de efectos en función de la fase de desarrollo fetal

Efecto teratogénico (malformativo)	Exposición al principio del embarazo (el primer trimestre es el periodo de mayor riesgo), podría dar lugar a la pérdida embrionaria.
Efecto fetotóxico	Efectos como retraso del crecimiento o efectos adversos a nivel histológico o funcional de los órganos, el mayor riesgo comienza durante el segundo trimestre y continúa todo el embarazo.
Efecto farmacológico en el recién nacido	Asociado con la exposición al final del embarazo o durante el parto.

La clasificación de los riesgos de teratogenicidad utilizada por la FDA es quizá la más conocida y aplicada a nivel mundial, establece distintas categorías designadas con las letras A, B, C, D y X, en orden creciente de riesgo estimado. Los medicamentos de la categoría A son considerados usualmente seguros en el embarazo, y los de la categoría X están contraindicados.

Categorías de la FDA de riesgo de los medicamentos du-

Categoría A	Estudios controlados no han demostrado riesgo
Categoría B	No hay descritos riesgos para el feto humano
Categoría C	No puede descartarse riesgo fetal
Categoría D	Hay indicios de riesgo fetal
Categoría X	Contraindicado en el embarazo

Plan de Prevención de Embarazos (PPE)

Para algunos medicamentos de conocido potencial teratogénico, como por ejemplo la isotretinoína, se diseñan planes específicos de prevención de embarazos (PPE).

Estos programas comprenden un conjunto de intervenciones destinadas a evitar el embarazo durante el tratamiento, minimizando el riesgo de malformaciones fetales y facilitando el cumplimiento de los tratamientos mediante una prescripción y dispensación seguras.

El objetivo principal de los PPE es asegurar que la mujer no esté embarazada al inicio del tratamiento, así como que no quede embarazada durante el mismo y/o hasta cierto tiempo después del fin de la terapia. Esto también podría afectar al hombre cuando el uso de un medicamento por el padre biológico puede tener un efecto negativo en el resultado del embarazo.

A través de los PPE se lleva a cabo la divulgación del riesgo de teratogénesis, el PPE incluye instrumentos educativos, acciones para minimizar los riesgos como orientación sobre el uso de métodos anticonceptivo, información para el paciente sobre cuánto tiempo debe evitar el embarazo después del tratamiento, acceso controlado a nivel de prescripción o dispensación para asegurar que se realice una prueba de embarazo, por ejemplo estableciendo una prescripción limitada a un máximo de 30 días de tratamiento, así como consejo en caso de embarazo involuntario y evaluación del resultado de embarazos accidentales.

Desde el punto de vista de la farmacovigilancia, se deben notificar al Centro Autonómico de Farmacovigilancia, la exposición materna durante el embarazo de aquellos fármacos que tengan incluido en su Plan de gestión de Riesgos la notificación expeditiva de los embarazos, por ejemplo isotretinoína, talidomida,...así como los casos de embarazos con anticonceptivos o las interacciones en las que se considere que otro medicamento ha disminuido la eficacia de una anti-conceptivo. Y, todos aquellas exposiciones durante el embarazo que conlleven un daño bien para la madre bien para el

feto. Los titulares de la comercialización de los medicamentos (TAC) registran las exposiciones durante el embarazo que le notifican de sus medicamentos.

En los últimos años se ha publicado nueva información de seguridad en el embarazo con fármacos ya utilizados, algunas notas informativas emitidas por la AEMPS y que informan de estos riesgos son:

- [NI 09/2015](#): **Micofenolato mofetilo** y **Micofenolato sódico**: riesgo de malformaciones congénitas y aborto espontáneo.
- [NI 16/2014](#): **Ácido Valproico**: recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación.
- [NI 23/2013](#): **Agonistas beta-adrenérgico de acción corta** en obstetricia: restricciones de uso.
- [NI 08/2008](#): 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**).
- [NI 05/2006](#): Uso de **Lamotrigina** durante el embarazo: riesgo de fisuras orales.

Dentro de las distintas estrategias de prevención de riesgos, se va a implantar en OMI, más información acerca de la teratogenia de los medicamentos. Actualmente en OMI se informa del riesgo sólo para aquellos medicamentos cuyo principio activo está incluido en la Guía Semfyc; esta información se va a hacer extensiva al resto de medicamentos clasificados en la categoría X, así como en la categoría D, en cualquier caso es fundamental leer la ficha técnica, la cual tiene un apartado expreso dedicado a ello, el apartado 4.6. La ficha técnica se dirige al profesional sanitario y contiene toda la información científica esencial del medicamento, en base a los datos obtenidos en los estudios realizados. Con ello se pretende aportar al profesional toda la información que debe de conocer para realizar una prescripción adecuada (apoyada en datos de estudios en seres humanos si los hubiere o, mas frecuentemente, en animales). También se dan recomendaciones sobre el uso del fármaco en mujeres en edad de concebir así como, en su caso, los consejos respecto a su uso durante el embarazo y el período de lactancia.

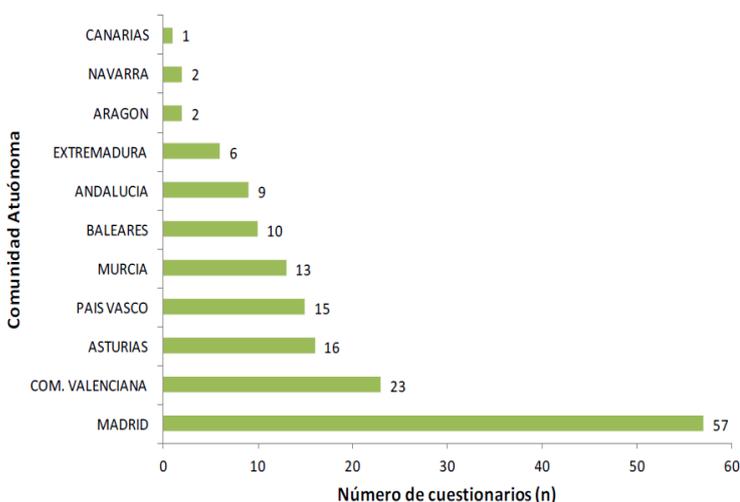
Referencias

1. Orueta Sánchez, R López Gil, M.J. Manejo de fármacos durante el embarazo. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011; 35: 107-113
2. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(3):175.
3. *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling.* Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), London, 24 July 2008.

2. Resultados Estudio EVITA: Programa de prevención de embarazos con isotretinoína

La **isotretinoína** es un retinoide que en su forma de administración oral está indicado para el tratamiento del acné grave, resistente a tratamiento convencional. El riesgo de malformaciones congénitas, estimado en el 15-30%, así como el de aborto prematuro, estimado en el 40%, es bien conocido para este fármaco, por lo que la ficha técnica y prospecto de los medicamentos que contienen isotretinoína advierten sobre la necesidad de evitar el embarazo durante el tratamiento. Además, estos medicamentos cuentan con un **Programa de Prevención de Embarazos (PPE-IST)**, coordinado a nivel europeo, y que en España comenzó a implantarse en enero de 2004. A pesar de que este programa está implantado en la gran mayoría de países de la Unión Europea se han seguido notificando casos de embarazo en pacientes que estaban recibiendo el tratamiento.

Con el objetivo de evaluar este programa, conocer el cumplimiento de las medidas preventivas, fundamentalmente el nivel de uso de métodos anticonceptivos eficaces, el control de ausencia de embarazo y el nivel de información de las pacientes respecto al riesgo de teratogenia, la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ha llevado a cabo el *Estudio EVITA: Estudio sobre la implementación y cumplimiento del programa de prevención de embarazos de isotretinoína*, un estudio observacional, de corte transversal, basado en la realización de una encuesta a las mujeres que acuden a la oficina de farmacia con una prescripción de isotretinoína, con una visita única sin seguimiento adicional de las pacientes tras la visita de inclusión. La población de estudio incluyó tanto a pacientes en edad fértil que iniciaban tratamiento en el momento de la inclusión (primera prescripción) así como pacientes que iniciaron el tratamiento con anterioridad (prescripciones consecutivas).



Resultados.

Se incluyeron un total de 154 pacientes (71 con primera prescripción y 83 con prescripción de seguimiento), entre enero de 2013 y diciembre de 2014. Participaron un total de 132 oficinas de farmacia de 11 Comunidades Autónomas, entre ellas la Región de Murcia, que aportó un total de 13 cuestionarios al estudio procedentes de 5 farmacias (8,4% de los cuestionarios cumplimentados).

Información sobre reacciones adversas.

La mayoría de las mujeres recibieron explicación sobre las posibles reacciones adversas asociadas a isotretinoína; la explicación fue realizada personalmente por el médico en el 97,2% de mujeres que acudían con una primera prescripción y en el 97,6% de mujeres que ya estaban en tratamiento y acudían con una prescripción consecutiva. En las mujeres que habían recibido isotretinoína en anteriores ocasiones el 81,9% de pacientes contestaron haber leído el prospecto. El 91,7% de mujeres encuestadas recordaban alguna posible reacción adversa asociada al tratamiento con isotretinoína, siendo las más mencionadas el riesgo de malformaciones congénitas (66) seguido de sequedad de piel y mucosas (64), alteraciones hepáticas (19) y fotosensibilidad (17). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha iniciado una revisión de los medicamentos retinoides para evaluar las medidas actualmente en vigor para la prevención del embarazo y para minimizar el posible riesgo de trastornos neuropsiquiátricos (la depresión, la ansiedad, los trastornos psicóticos y el comportamiento suicida). Las advertencias sobre este posible riesgo ya están incluidas en la información del producto para algunos de estos medicamentos. El Comité europeo revisará el alcance y la naturaleza de estas advertencias para asegurarse de que reflejan la evidencia disponible para los retinoides tomados por vía oral, así como los aplicados a la piel.

Conocimiento sobre el riesgo de embarazo

El 94,8% de las mujeres conocían que no debían quedarse embarazadas durante el tratamiento, aunque consideraban que podían hacerlo al dejar de tomarlo, sólo el 4,5% conocían la necesidad de evitar el embarazo durante el tratamiento y hasta un mes después de finalizarlo. En relación al motivo por el cual no debían quedarse embarazadas, el 85,1% declaró conocerlo y la mayoría coincidieron en que se trataba de la posibilidad de malformaciones congénitas; al 6,5% de mujeres les habían informado del motivo aunque no lo recordaban, el 8,4% declararon no conocerlo.

Confirmación de ausencia de embarazo.

Entre las 71 pacientes que tomaron isotretinoína por primera vez, el 46,5% declararon haber realizado un test de embarazo antes del inicio del tratamiento, el 25,4% respondió que el test no procedía en su caso. Respecto a las 83 mujeres que ya recibían isotretinoína al inicio del estudio el 44,6% realizaron test de embarazo al inicio del tratamiento, el 31,3% no lo realizaron y el 24,1% respondió que el test no procedía en su caso. De forma global, el 45,5% de mujeres realizaron un test de embarazo antes del inicio del tratamiento, el 29,9% no lo realizaron y el 24,7% declararon no ser procedente en su caso.

Uso de métodos anticonceptivos.

El método anticonceptivo más frecuentemente utilizado fue el hormonal (38,3%) seguido del de barrera (27,9%). Un 3,9% indicó utilizar la abstinencia (6) y el 11,7% (18) ningún método anticonceptivo. El 47,4% de mujeres comenzaron a utilizar métodos anticonceptivos antes del inicio del tratamiento con isotretinoína y el 22,1% al comienzo del mismo.

Materiales informativos y consentimiento informado.

Respecto al consentimiento informado, más de la mitad de pacientes recuerdan haber firmado el documento al comienzo del tratamiento. El 55,2% de mujeres recibieron material informativo sobre el medicamento y sobre sus posibles reacciones adversas y el 29,9% recibieron folletos sobre métodos de control de natalidad o métodos anticonceptivos. Entre las pacientes que recibieron materiales (materiales sobre el tratamiento, materiales

sobre el control de la natalidad o ambos), el 87% de mujeres en primera prescripción y el 95,7% de mujeres con prescripciones consecutivas opinaron que la información contenida en los materiales suministrados era suficiente. En cuanto a la comprensión de los materiales informativos recibidos por las pacientes, el 87% de las mujeres declararon haber comprendido el contenido recogido en los mismos.

Discusión y conclusiones.

La realización de las encuestas han permitido obtener información sobre cómo se está aplicando, y qué grado de conocimiento existe, sobre los riesgos asociados al uso de isotretinoína y sobre la aplicación del programa de prevención de embarazos. De los resultados obtenidos se deduce que es necesario incidir sobre ciertos aspectos informativos, especialmente sobre la necesidad de evitar el embarazo hasta un mes después de finalizar el tratamiento, la importancia de realizarse la prueba de embarazo antes y a lo largo del tratamiento y de seguir al menos un método anticonceptivo.

Dado que en otros países de la Unión Europea también se ha considerado necesario reforzar el programa de prevención de embarazo, teniendo en cuenta todos los retinoides, se va a proceder a revisar este asunto formalmente en el seno del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC). Una vez finalizado esta revisión, la AEMPS comunicará sobre el resultado de la misma.

Nuestro agradecimiento a los farmacéuticos de oficina de farmacia que han colaborado en el reclutamiento de

* Resumen del informe sobre el estudio sobre la implementación y cumplimiento del programa de prevención de embarazos de isotretinoína (encuesta a mujeres en tratamiento con isotretinoína- estudio EVITA de fecha 28 de julio de 2016. Autores del informe: Verónica González, Alfonso Rodríguez, Dolores Montero. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

NOTIFICACIÓN ON LINE DE SOSPECHAS DE RAM

www.notificaRAM.es

SUSCRIPCIÓN A BOLETINES

cfvmucia@carm.es

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.
Teléfono: 968 36 66 45/44 Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: C/ Pinares nº6 bajo 30001—Murcia

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud: www.murciasalud.es/ciems

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorrente Salinas, Francisco Martínez Cáovas, M^ª José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas.

ISSN: 1135-2647 - D.L.: MU-1834-1993