

ORIGINAL

Consumo de medicamentos en el embarazo y riesgo de anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana[☆]



Clara Cavero-Carbonell^a, Silvia Gimeno-Martos^{a,b,*}, Lucía Páramo-Rodríguez^a,
María José Rabanaque-Hernández^c, Carmen Martos-Jiménez^{a,b} y Óscar Zurriaga^{a,b,d}

^a Unidad Mixta de Investigación en Enfermedades Raras, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana. Universitat de València Estudi General, Valencia, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

^c Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

^d Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Valencia, España

Recibido el 5 de abril de 2016; aceptado el 22 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 13 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Anomalías congénitas;
Preparación farmacéutica;
Embarazo;
Factores de riesgo;
Comunitat Valenciana

Resumen

Antecedentes: El consumo de medicamentos durante el embarazo se ha incrementado en las últimas décadas.

Objetivo: Identificar el riesgo de anomalías congénitas (AC) asociado a la utilización de medicamentos en atención ambulatoria en embarazadas residentes en la Comunitat Valenciana.

Métodos: Estudio de casos-controles, considerando caso a menores de un año nacidos vivos en 2009-2010 diagnosticados de AC y residentes en la Comunitat Valenciana, obtenidos del registro poblacional de AC. Los controles se seleccionaron del Registro de Metabolopatías y la medicación prescrita y dispensada se obtuvo del módulo Gestión Integral de Prestación Farmacéutica. Se calcularon las odds ratio (OR) y los intervalos de confianza al 95% y las OR ajustadas mediante regresión logística.

Resultados: Se identificaron 1.913 casos y 3.826 controles. Los grupos de medicamentos más frecuentemente prescritos y dispensados fueron: los que actúan sobre los sistemas musculoesquelético, nervioso, respiratorio, sobre la sangre y órganos hematopoyéticos, y antiinfecciosos. Los medicamentos más habituales fueron: ibuprofeno, dexketoprofeno, paracetamol, amoxicilina, sulfato de hierro y una combinación de ácido fólico. Se identificó un aumento del riesgo de anomalías congénitas significativo para los fármacos de acción sobre el sistema musculoesquelético (OR ajustada de 1,14 [intervalo de confianza al 95% 1,02-1,28]). Se observó una disminución del riesgo significativa en el grupo que actúa sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos (OR ajustada de 0,87 [intervalo de confianza al 95% 0,78-0,98]).

[☆] Presentaciones previas: Conferencia europea *Safety of Medication use in Pregnancy*, EUROmedCAT, Poznan (Polonia), febrero de 2015, y I Congreso de Biomedicina Predocs de Valencia, Valencia (España), noviembre de 2014.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gimeno_silmar@gva.es (S. Gimeno-Martos).

KEYWORDS

Congenital abnormalities;
Pharmaceutical preparations;
Pregnancy;
Risk factors;
Valencia Region

Conclusiones: Se han identificado asociaciones de medicamentos con AC en mujeres embarazadas residentes en la Comunitat Valenciana, tanto para fármacos que actúan como factores de riesgo de AC como para fármacos que actúan como factores protectores de AC.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Drugs use in pregnancy in the Valencia Region and the risk of congenital anomalies**Abstract**

Background: Despite the potential risks of drug use during pregnancy, consumption has increased in recent decades.

Objective: To identify the risk of congenital anomalies (CA) associated with the use of drugs in primary care in pregnant women residents in the Valencia Region.

Methods: A case-control study, considering a case as a less than one year old live birth in 2009-2010, diagnosed with a CA and resident in the Valencia Region, obtained from the CA population-based registry. Controls were selected from the Metabolic Disease Registry, and the drugs prescribed and dispensed from the Integral Management of Pharmaceutical Services. Crude odds ratio (OR) was calculated with its 95% confidence intervals and adjusted OR was calculated using logistic regression.

Results: A total of 1,913 cases and 3,826 controls were identified. The most frequently used drug groups were those acting on the musculoskeletal, nervous and respiratory systems, on the blood and blood forming organs, and anti-infection drugs. The most common drugs used were ibuprofen, dexketoprofen, paracetamol, amoxicillin, ferrous sulphate, and a combination of folic acid. A significantly increased risk of CA was identified for drugs acting on the musculoskeletal system (adjusted OR 1.14 [95% confidence interval 1.02-1.28]). A significantly decreased risk was observed for drugs acting on the blood and blood forming organs (adjusted OR 0.87 [95% confidence interval 0.78-0.98]).

Conclusions: Associations between drugs and CA in pregnant women resident in the Valencia Region have been identified for drugs that act as risk factors of CA, and for drugs that act as protective factors of CA.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El término de anomalía congénita (AC) incluye cualquier tipo de error del desarrollo físico, psíquico, funcional, sensorial o motor, que ocurre durante la vida intrauterina y se detecta durante el embarazo, en el parto o en un momento posterior de la vida. Incluso cabe incluir también las alteraciones moleculares y los errores congénitos del metabolismo¹.

Las AC representan un importante problema de salud pública en términos de impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, contribución a la mortalidad fetal e infantil, así como en coste emocional de las familias, y costes médicos, sociales y educacionales necesarios para mejorar la calidad de vida tanto de los afectados como de sus familias².

La etiología de las AC es desconocida, si bien se considera que son el resultado de interacciones entre factores genéticos y ambientales, sin que se haya establecido su interacción y la importancia relativa de cada uno^{3,4}.

Desde el descubrimiento del efecto teratogénico de la talidomida⁵ se ha avanzado en la investigación de los efectos teratogénicos que determinados medicamentos, por

diversos mecanismos, pueden tener sobre el feto, principalmente si son consumidos durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, los resultados obtenidos no son siempre concluyentes⁶. Así, medicamentos utilizados en el tratamiento del hipertiroidismo, como carbimazol y metimazol, se han asociado a AC como la atresia de coanas y el onfalocele⁷, aunque no en todos los estudios se evidencia⁸.

Los antibióticos han sido ampliamente investigados, encontrándose diferencias entre ellos. Penicilinas, eritromicina y cefalosporinas no se han asociado a AC. Fisuras orales y faciales se han encontrado asociadas al consumo de amoxicilina durante los primeros meses del embarazo. Las sulfamidas y las nitrofurantoínas se han asociado a AC graves como la anencefalia y a AC cardíacas, así como a atresia de coanas, fisuras orales y faciales y hernia diafragmática^{9,10}.

Los resultados obtenidos para otros grupos de medicamentos como los antiepilépticos son discordantes^{11,12}, o no se han encontrado evidencias concluyentes sobre la asociación con AC¹³. Otras veces es difícil diferenciar el posible efecto teratogénico del medicamento y el de la enfermedad de base^{14,15}.

A pesar de los riesgos potenciales del consumo de medicamentos durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, en las últimas décadas este consumo se ha incrementado más del 60%, utilizándose al menos un medicamento en el 50% de las gestaciones¹⁶. Además, se prescribe a veces medicación potencialmente teratogena sin el adecuado consejo contraceptivo¹⁷. Se estima que el 1% de las mujeres embarazadas están expuestas a medicación potencialmente teratogena, y el 0,6% en el primer trimestre¹⁸.

La existencia en la Comunitat Valenciana (CV) del módulo de Gestión Integral de Prestación Farmacéutica (GAIA)¹⁹, que forma parte del Sistema de Información de la Asistencia Ambulatoria, hace posible llevar a cabo estudios de utilización de medicamentos, ya que registra la prescripción farmacológica del facultativo en la consulta ambulatoria, permitiendo su posterior explotación.

Además, la reciente creación del registro poblacional de AC de la CV, que recoge los casos de menores de un año residentes en la CV que han sido diagnosticados con alguna AC siguiendo los criterios y controles de calidad de la Red Europea de Registros Poblacionales para la Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas²⁰, permite disponer de datos validados de las AC en la CV. Y la existencia del Registro de Metabolopatías de la CV, que contiene la información de los nacimientos que se producen anualmente en la comunidad mediante el registro de estos al realizarse las pruebas de enfermedades metabólicas en los recién nacidos, permite disponer de información de los nacidos no incluidos en el registro poblacional de AC.

El objetivo es identificar en mujeres embarazadas residentes en la CV el riesgo potencial de AC asociado a la prescripción y dispensación de medicamentos en atención ambulatoria, como indicadores del consumo de medicamentos durante el embarazo.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio epidemiológico de casos y controles con recogida de información retrospectiva a partir de fuentes secundarias.

Se definieron como casos los menores de un año nacidos vivos en los años 2009-2010, diagnosticados de una AC (definición de la Red Europea de Registros Poblacionales para la Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas²⁰) durante el primer año de vida y residentes en la CV, y como controles, los menores de un año nacidos vivos en los años 2009-2010, no diagnosticados de una AC durante el primer año de vida y residentes en la CV. Se utilizaron 2 controles por caso y la selección de estos se realizó aleatoriamente por frecuencias (asegurando que la distribución de controles y casos fuera la misma para: sexo, mes y año de nacimiento y provincia de residencia).

Del nacido vivo se incluyó: número de tarjeta sanitaria, mes y año de nacimiento, sexo, multiparidad, tipo de parto, peso y edad gestacional al nacimiento, y tipo de AC (casos). De la madre se incluyó: número de tarjeta sanitaria, edad y municipio de residencia en el momento del parto, país de nacimiento, y medicación prescrita y dispensada durante el embarazo.

Las fuentes de información utilizadas fueron: registro poblacional de AC (se seleccionaron los casos y se obtuvieron sus variables de estudio y las de sus madres –excepto la medicación–), Registro de Metabolopatías (se seleccionaron los controles y se obtuvieron sus variables y las de sus madres –excepto la medicación–) y GAIA (se obtuvo para casos y controles la medicación prescrita y dispensada en atención ambulatoria a la madre).

Utilizando el número de tarjeta sanitaria del nacido vivo se ha podido integrar la información de las distintas fuentes y se ha podido identificar a la madre de cada menor. En los datos de medicación de la madre, el número de tarjeta sanitaria estaba encriptado y el número de tarjeta sanitaria de la madre incluido en la base de datos de casos y controles fue encriptado, mediante el mismo algoritmo, para poder integrar la información de medicación. En el análisis no se identificó a los participantes, ya que la base de datos final con la que se realizó el estudio, utilizando el programa Stata 12²¹, fue anonimizada de manera irreversible.

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de los medicamentos prescritos y dispensados a las madres tanto de los casos como de los controles. Para ello, se consideró como periodo de exposición el comprendido entre los 30 días anteriores a la fecha de inicio de la gestación y la fecha de nacimiento del niño. Se incluyeron los 30 días anteriores para asegurar que el periodo de exposición fuera durante el embarazo. La fecha inicial se calculó restando a la fecha de nacimiento del niño las semanas de gestación al nacimiento. Los medicamentos prescritos y dispensados se codificaron y agruparon siguiendo la clasificación Anatómica, Terapéutica y Química²². Se consideraron de manera individualizada tantas exposiciones de la madre como a fármacos diferentes estuvo expuesta. La descripción se realizó por grupos, identificando los medicamentos más frecuentemente prescritos y dispensados, en casos y controles.

Según la residencia de la embarazada se analizaron las posibles diferencias en la prescripción y dispensación por grupos de medicamentos entre los diferentes departamentos de salud. Se identificaron las diferencias significativas con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. El análisis se realizó separadamente para casos y controles.

Se realizó un análisis bivariante exploratorio para detectar asociaciones de cada grupo de medicamentos y los fármacos más frecuentes prescritos y dispensados en casos y controles. Se calcularon las odds ratio (OR) brutas y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). El análisis multivariante se realizó para aquellos medicamentos o grupos de medicamentos para los que se encontraron diferencias significativas.

Se obtuvieron las OR ajustadas utilizando un modelo de regresión logística. Se ajustó teniendo en cuenta las siguientes variables, ya descritas como confusoras en la literatura: la edad de la madre (< 20, 20-35, > 35 años), el peso al nacimiento (≥ 2.500 g, < 2.500 g), la edad gestacional (≥ 37 , < 37 semanas de gestación), multiparidad (No/Sí), el país de origen de la mujer (nacidas en España/no nacidas en España) y el departamento de salud (1 al 23). Se hicieron pruebas de diagnóstico del modelo comprobando la colinealidad entre las variables de ajuste (utilizando el factor de inflación de la varianza). El análisis se realizó tanto para el conjunto de las AC como para cada grupo de anomalías.

Tabla 1 Características de los nacidos vivos y de las madres, según el grupo al que pertenecen los menores

	Controles		Casos	
	n	(%)	n	(%)
Nacido vivo				
<i>Año de nacimiento</i>				
2009	1.948	(50,9)	974	(50,9)
2010	1.878	(49,1)	939	(49,1)
<i>Sexo</i>				
Hombre	1.957	(51,2)	1.058	(55,3)
Desconocido	0	(0,0)	1	(0,1)
<i>Multiparidad</i>				
Sí	141	(3,7)	126	(6,6)
Madre				
<i>Edad, años</i>				
< 20	106	(2,8)	72	(3,8)
20-35	2.872	(75,1)	1.304	(68,2)
> 35	844	(22,1)	505	(26,4)
Desconocida	4	(0,1)	32	(1,7)
<i>Provincia</i>				
Valencia	1.920	(50,2)	862	(45,1)
Alicante	1.443	(37,7)	804	(42,0)
Castellón	459	(12,0)	246	(12,9)
Desconocida	4	(0,1)	1	(0,1)
<i>País</i>				
España	2.818	(73,7)	1.340	(70,0)
No España	968	(25,3)	524	(27,4)
Desconocido	40	(1,0)	49	(2,6)

Resultados

Durante los años 2009-2010, se identificaron 1.913 casos nacidos vivos menores de un año diagnosticados de AC durante el primer año de vida y residentes en la CV. Se seleccionaron 3.826 controles nacidos vivos residentes en la CV y sin diagnóstico de AC durante su primer año de vida. En la [tabla 1](#) se presentan las características de los nacidos vivos y de sus madres según el grupo al que pertenecen.

De las 27.712 recetas prescritas y dispensadas, el 33,2% correspondieron a madres de casos y el 66,8% a madres de controles. El 14,0% de las madres de casos y el 15,1% de las madres de controles tenían datos de medicación.

En casos y controles los grupos de medicamentos más frecuentes fueron los mismos: los que actúan sobre los sistemas respiratorio, nervioso, musculoesquelético, sobre la sangre y órganos hematopoyéticos, y antiinfecciosos.

Se produjo únicamente un cambio en la proporción del grupo de los antiinfecciosos, que pasó de la cuarta posición en la prescripción a la primera en la dispensación. Y los grupos de medicamentos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos y el sistema musculoesquelético intercambiaron posiciones al comparar casos y controles, identificándose una mayor proporción de los primeros en los controles y una mayor proporción de los segundos en los casos.

Los medicamentos más habituales, coincidiendo también en casos y controles, fueron: ibuprofeno, sulfato ferroso, amoxicilina, la combinación de ácido fólico con yoduro potásico y cianocobalamina, paracetamol y dexketoprofeno.

En los 2 grupos, y tanto en prescripción como en dispensación, el medicamento más frecuente fue el ibuprofeno. Algunos fármacos presentaron una proporción diferente en la prescripción y la dispensación; por ejemplo, en la prescripción el segundo en frecuencia fue el sulfato ferroso (3,0%), y en la dispensación, la amoxicilina (3,0%). No se identificaron diferencias entre casos y controles al comparar separadamente prescripción y dispensación.

Se realizó el análisis de la prescripción y la dispensación por departamentos de salud y solo se encontraron diferencias significativas en los casos: en la prescripción y la dispensación para el grupo de medicamentos que actúan sobre el sistema genitourinario y hormonas sexuales ($p=0,008$ y $p<0,001$, respectivamente), y además, en la dispensación para el grupo que actúa sobre el sistema respiratorio ($p=0,03$).

Se obtuvo la proporción de recetas prescritas y dispensadas por 100.000 habitantes en los diferentes departamentos de salud para casos y controles por separado. Los departamentos con mayor proporción de recetas sobre el total de habitantes fueron los mismos y en el mismo orden en los casos para prescripción y dispensación. Lo mismo ocurrió en los controles, pero con departamentos diferentes.

El riesgo de AC tanto en la prescripción como en la dispensación no fue significativo para el conjunto de todos los medicamentos.

Al realizar el análisis por grupos de medicamentos prescritos, se obtuvo un mayor riesgo de AC estadísticamente significativo para el grupo de fármacos de acción sobre el sistema musculoesquelético, con una OR de 1,13 (IC95%

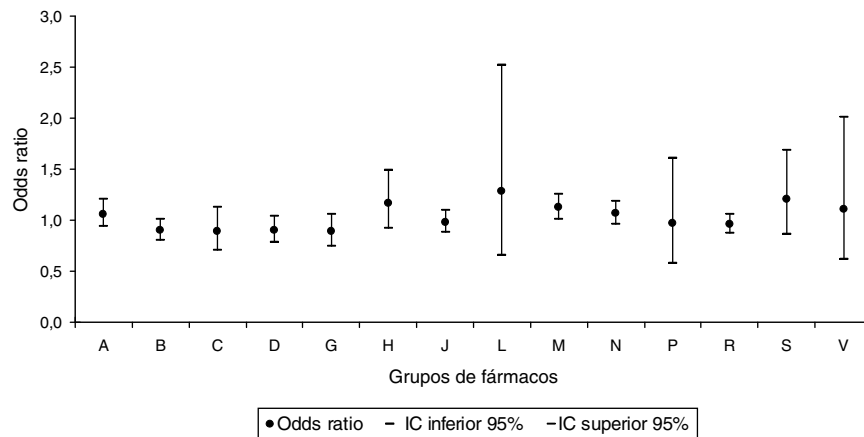


Figura 1 Odds ratios de anomalías congénitas por grupos de fármacos en la prescripción.

A: tracto alimenticio y metabolismo; B: sangre y órganos hematopoyéticos; C: sistema cardiovascular; D: dermatológicos; G: sistema genitourinario y hormonas sexuales; H: preparados hormonales sistémicos; IC: intervalo de confianza al 95%; J: antiinfecciosos de uso sistémico; L: antineoplásicos y agentes inmunomodulares; M: sistema musculoesquelético; N: sistema nervioso; P: productos antiparásitos, insecticidas y repelentes; R: sistema respiratorio; S: sistema sensorial; V: varios.

1,01-1,26) (fig. 1). Se observó un efecto protector de AC para la dispensación del grupo de los fármacos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos, con una OR de 0,88 (IC95% 0,79-0,99) (fig. 2).

El riesgo de AC tampoco fue significativo para ninguno de los medicamentos más frecuentes, ni en la prescripción ni en la dispensación.

Por último, se realizó el análisis multivariante de los 2 grupos de medicamentos en los que se habían encontrado diferencias significativas para casos y controles. Se ajustó la OR por peso y edad gestacional al nacimiento, multiparidad, y edad, departamento de salud y país de origen de la madre. Al comprobar la colinealidad entre las covariables se obtuvo un factor de inflación de la varianza menor de 3 en todos los casos.

En la prescripción del grupo de fármacos de acción sobre el sistema musculoesquelético se mantuvo el aumento del riesgo de AC significativo, con una OR ajustada de 1,14 (IC95% 1,02-1,28), y también permaneció la disminución significativa del riesgo de AC para la dispensación del grupo de los fármacos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos, con una OR ajustada de 0,87 (IC95% 0,78-0,98).

Al realizar el análisis por grupos de AC, únicamente se identificó para las AC del sistema circulatorio un aumento significativo con una OR ajustada de 1,18 (IC95% 1,01-1,37) en la prescripción del grupo de fármacos de acción sobre el sistema musculoesquelético (fig. 3). No se identificó relación significativa en ninguno de los grupos de AC para la dispensación del grupo de los fármacos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos (fig. 4).

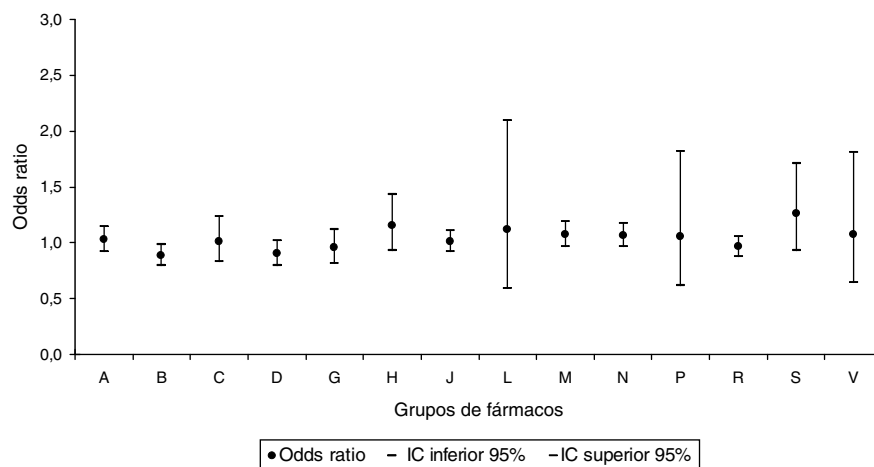


Figura 2 Odds ratios de anomalías congénitas por grupos de fármacos en la dispensación.

A: tracto alimenticio y metabolismo; B: sangre y órganos hematopoyéticos; C: sistema cardiovascular; D: dermatológicos; G: sistema genitourinario y hormonas sexuales; H: preparados hormonales sistémicos; IC: intervalo de confianza al 95%; J: antiinfecciosos y agentes inmunomodulares; M: sistema musculoesquelético; N: sistema nervioso; P: productos antiparásitos, insecticidas y repelentes; R: sistema respiratorio; S: sistema sensorial; V: varios.

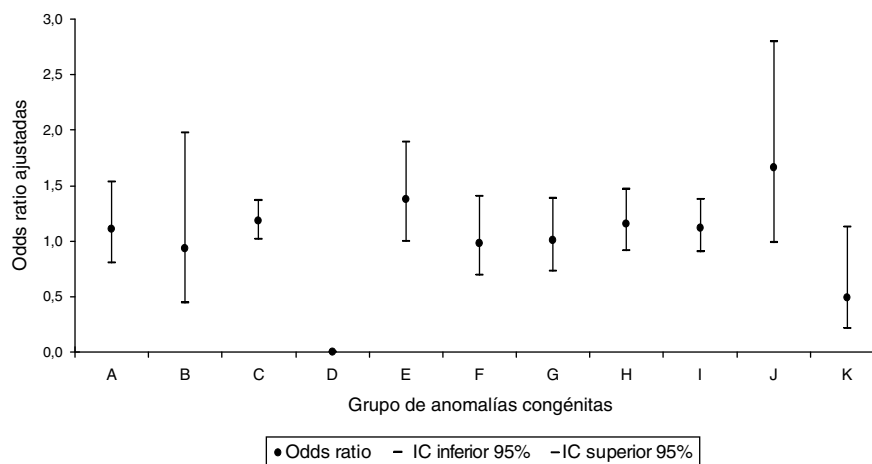


Figura 3 Odds ratios ajustadas de anomalías congénitas por grupos de anomalías congénitas en la prescripción del grupo de fármacos de acción sobre el sistema musculoesquelético.

A: sistema nervioso; B: ojo, oído, cara y cuello; C: sistema circulatorio; D: sistema respiratorio; E: labio leporino y paladar hendido; F: sistema digestivo; G: órganos genitales; H: sistema urinario; I: sistema musculoesquelético; IC: intervalo de confianza al 95%; J: otras malformaciones; K: anomalías cromosómicas.

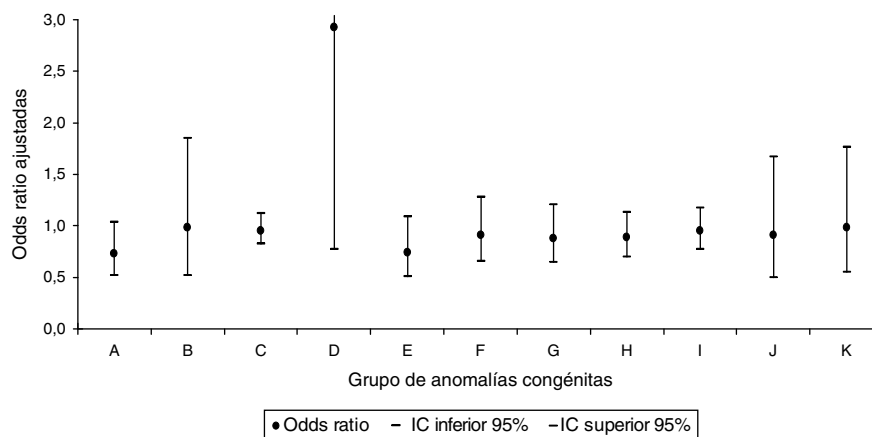


Figura 4 Odds ratios ajustadas de anomalías congénitas por grupos de anomalías congénitas en la dispensación del grupo de los fármacos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos.

A: sistema nervioso; B: ojo, oído, cara y cuello; C: sistema circulatorio; D: sistema respiratorio; E: labio leporino y paladar hendido; F: sistema digestivo; G: órganos genitales; H: sistema urinario; I: sistema musculoesquelético; IC: intervalo de confianza al 95%; J: otras malformaciones; K: anomalías cromosómicas.

Discusión

El consumo de medicación fue mayor en los controles, con un 15% de embarazadas que consumieron fármacos frente a un 14% en los casos. Estos datos son inferiores a los descritos en otros estudios, en los que se identifican consumos muy variados (desde un 37 hasta un 81%)^{16,23,24}.

La frecuente utilización de medicamentos en embarazadas se debe principalmente al hecho de que el consumo no siempre es evitable. Existen casos en los que es necesario, y los beneficios son mayores que el riesgo teratogénico al que se exponen²⁵. Ante esta situación, lo más importante es valorar el balance riesgo/beneficio antes de la prescripción, administrar la mínima dosis eficaz durante el tiempo más corto posible, usar el menor número de fármacos posible y recurrir a fármacos con amplia experiencia clínica. Esta evaluación se tiene que hacer para cada embarazada

y se debe evitar la utilización de fármacos en el primer trimestre²⁶.

Los medicamentos más utilizados en este estudio coinciden con los identificados como de uso más frecuente en otros estudios^{24,27}, diferenciándose 2 tipos: aquellos cuya administración se recomienda durante el embarazo y los utilizados para tratar enfermedades que se presentan en la gestación.

Los análisis realizados sobre las posibles diferencias entre departamentos de salud no han permitido establecer ningún patrón geográfico. Es necesario el planteamiento de investigaciones que permitan identificar posibles diferencias geográficas en la utilización de los medicamentos y las causas que las desencadenan, ya que a nivel internacional se ha descrito la existencia de una notable variación²⁸ y, además, en la CV se ha identificado un patrón geográfico en la prevalencia y la distribución de algunas AC²⁹.

La prescripción a embarazadas de fármacos que actúan a nivel musculoesquelético, sobre todo de 2 antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (ibuprofeno y dexketoprofeno), aumenta significativamente el riesgo de AC en el hijo (OR ajustada 1,14) y, concretamente, el de AC del sistema circulatorio (OR ajustada 1,18). Esto coincide con otros estudios en los que la OR ajustada del conjunto de AC y de AC cardíacas mostraba una asociación perjudicial con el uso de AINE³⁰, aunque también existen otras investigaciones en las que no se evidencia³¹.

El mayor riesgo de AC identificado puede deberse a que uno de los principales efectos adversos de los AINE en el feto es el cierre prematuro del ductus arterioso, provocando una sobrecarga del ventrículo derecho con hipertrofia y dilatación de este, a lo que se le asocia una insuficiencia tricuspídea y un cortocircuito auricular de derecha a izquierda³². Además, la disminución del flujo de la arteria renal y del líquido amniótico revierte cuando se suspende el tratamiento con AINE³³, y estos pueden provocar hipertensión pulmonar y aumento del sangrado cutáneo e intracraneal en el feto, partos más largos y con mayores pérdidas de sangre y anemias más severas en la madre³⁴.

Otra situación se da en la dispensación a embarazadas de los fármacos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos (sobre todo sulfato ferroso y la combinación de ácido fólico, yoduro potásico y cianocobalamina), ya que se ha observado una disminución significativa del riesgo de AC en el hijo (OR ajustada 0,87). No se ha identificado un efecto protector para ningún grupo de AC en concreto, pese a ser ampliamente conocida la acción preventiva del ácido fólico, asociado con multivitaminas, en las anomalías congénitas del tubo neural³⁵ y en otros grupos de malformaciones³⁶. Además, el hierro es fundamental para prevenir la anemia, ya que durante la gestación retrasa el crecimiento del feto y aumenta la posibilidad de pérdida del bebé, malformaciones genéticas y del sistema nervioso, bajo peso y frecuencia de partos prematuros³⁷.

Al tratarse de un estudio de casos y controles poblacional con recogida de información retrospectiva a partir de fuentes secundarias, se minimizó el sesgo de selección de un estudio no poblacional y el sesgo de información diferencial entre casos y controles de la recogida de información por encuesta de un estudio no poblacional. También se minimizaron los sesgos derivados de las no respuestas.

Una de las limitaciones del proyecto es la calidad de los datos en las fuentes secundarias. En el caso del registro poblacional de AC, por no constar el número de tarjeta sanitaria del 13,1% de las madres no se pudieron integrar los posibles datos de medicación existentes. Y en el caso de GAIA existe un subregistro, ya descrito en otros estudios^{38,39}, al no incluir recetas de medicamentos no financiados por el Sistema Nacional de Salud, medicamentos que no necesitan receta para su dispensación y recetas prescritas por facultativos privados. Además, con los medicamentos de bajo precio existe la posibilidad de que prefieran comprarlos directamente en lugar de conseguir la receta. Este infrarregistro no es probable en los medicamentos más caros, que requieran ajustes de dosis o necesiten un mayor control médico³⁸. No obstante, esta fuente de información, con sus limitaciones, nos permite realizar una aproximación del consumo de fármacos en la CV que sería infinitamente más costosa utilizando otras técnicas.

Otra limitación es que se ha considerado la prescripción y la dispensación en GAIA como utilización del medicamento por la embarazada y que no ha sido posible diferenciar la exposición en función del trimestre de embarazo. Además, por el tipo de diseño planteado no se pueden identificar los medicamentos como factores etiológicos inequívocos de las AC, pero sí se puede valorar el riesgo asociado a estos. Para ello se tendrían que considerar otros posibles factores causales (ambientales, genéticos, socioeconómicos, etc.).

No obstante, la monitorización de la prescripción y la dispensación de medicamentos durante el embarazo puede ser utilizada como aproximación del consumo de medicamentos por las gestantes. El disponer de la exposición a medicamentos hace posible la identificación de aquellos fármacos potencialmente teratogénos, permitiendo la identificación de sus asociaciones con las AC tanto como factor de riesgo como protector. Además, servirá como base para establecer pautas de actuación clínicas y administrativas que permitan realizar farmacoterapias individualizadas efectivas y seguras en la gestación, y para iniciar la vigilancia sistemática de los riesgos farmacológicos de las AC a partir de las fuentes utilizadas.

Financiación

Esta investigación ha sido financiada por el Instituto Médico Valenciano, por el proyecto del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS PI10/01676) y por la Spanish Rare Diseases Registries Research Network (SpainRDR) con el apoyo del International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) y del Instituto de Salud Carlos III (PR11/122).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Martínez-Frías ML. Características generales de los defectos congénitos, terminología y causas. *Semergen*. 2010;36:135-9.
2. EUROCAT [Internet]. The status of health in the European Union: Congenital malformations [aprox. 2 pantallas]. June 2009 [consultado 17 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/memberreg/>
3. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. En: Posada M, Groft S, editores. *Rare diseases epidemiology. Avances in Experimental Medicine and Biology*. Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer Science and Business Media B. V.; 2010. p. 349-74.
4. Graham JM, Shaw GM. Gene-environment interactions in rare diseases that include common birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73:865-7.
5. Martínez-Frías ML. Talidomida: 50 años después. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:25-32.
6. Van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update*. 2010;16:378-94.
7. Clementi M, di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiaco P. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:E337-41.
8. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Clementi M. Pharmacologic treatment of hyperthyroidism during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94:612-9.

9. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:978–85.
10. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology*. 2012;23:699–705.
11. Adab N. Birth defects and epilepsy medication. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:833–45.
12. Dolk H, Jentink J, Loane M, Morris J, de Jong-van den Berg LT. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology*. 2008;71:714–22.
13. Watts DH, Huang S, Culnane M, Kaiser KA, Scheuerle A, Mofenson L, et al. Birth defects among a cohort of infants born to HIV-infected women on antiretroviral medication. *J Perinat Med*. 2011;39:163–70.
14. Caton AR, Bell EM, Druschel CM, Werler MM, Lin AE, Browne ML, et al. Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations. *Hypertension*. 2009;54:63–70.
15. Gentile S. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of birth defects. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123:266–75.
16. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:51.e1–8.
17. Schwarz EB, Santucci A, Borrero S, Akers AY, Nikolajski C, Gold MA. Perspectives of primary care clinicians on teratogenic risk counseling. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85:858–63.
18. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: A population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:1125–32.
19. Dirección General para la Prestación Farmacéutica. GAIA: Gestor Integral de Prestación Farmacéutica. *Boletín Farmacoterapéutico Valenciano*. 2002;1:51–4.
20. EUROCAT [Internet]. EUROCAT Guide 1.3 and reference documents. Instructions for the registration and surveillance of congenital anomalies. [aprox. 2 pantallas]. September 2005 [consultado 23 Jun 2015]. Disponible en: http://www.eurocat-network.eu/aboutus/datacollection/guidelinesforregistration/guide1_3instructionmanual
21. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP; 2011.
22. WHO [Internet]. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013 [aprox. 3 pantallas]. Oslo: WHO; 2012 [consultado 29 Jun 2015]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/
23. Baraka M, Steurbaut S, Coomans D, Dupont AG. Determinants of medication use in a multi-ethnic population of pregnant women: A cross-sectional study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2014;19:108–20.
24. Bérard A, Sheehy O. La cohorte des grossesses du Québec: prévalences et conséquences de l'utilisation des médicaments durant la grossesse. *Thérapie*. 2014;69:71–81.
25. Wiebe S. Managing women with epilepsy. *BMJ*. 2000;320:3–4.
26. Larrubia Muñoz O, Pérez Domínguez FJ. *Fármacos y embarazo*. Jano. 2010;1762:66–71.
27. Marín GH, Cañas M, Homar C, Aimetta C, Orchuela J. Uso de fármacos durante el período de gestación en embarazadas de Buenos Aires, Argentina. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2010;12:722–31.
28. Dawn JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:895–902.
29. Caveró Carbonell C, Zurriaga O, Pérez Panadés J, Barona Vilar C, Martos Jiménez C. Variación temporal y distribución geográfica: cardiopatías congénitas en la Comunitat Valenciana. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:149–56.
30. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2006;77:268–79.
31. Nielsen G, Sorensen H, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001;322:266–70.
32. Chacón Aguilar R, Menéndez Hernando C, Chimenti Camacho P, Franco Sánchez ML, Sánchez Luna M. Hipertensión pulmonar neonatal grave tras ingestión de antiinflamatorios no esteroideos durante el embarazo. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:357–60.
33. Sawdy RJ, Lye S, Fisk NM, Bennett PR. A double-blind randomized study of fetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac and nimesulide for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:1046–51.
34. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician*. 2009;80:1371–8.
35. López-Camelo JS, Orioli IM, da Graça Dutra M, Nazer-Herrera J, Rivera N, Ojeda ME, et al. Reduction of birth prevalence rate of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet A*. 2005;135:120–5.
36. Richard-Tremblay AA, Sheehy O, Bérard A. Annual trends in use of periconceptional folic acid and birth prevalence of major congenital malformations. *Curr Drug Saf*. 2013;8:153–61.
37. Sacsquispe Contreras S, Ortiz L. Prevalencia de labio y/o paladar fisurado y factores de riesgo. *Rev Estomatol Herediana*. 2004;14:54–8.
38. Sanfélix-Gimeno G, Ferreros I, Librero J, Peiró S. Caracterización de la suplementación de folatos en el embarazo a partir de la combinación de sistemas de información sanitaria. *Gac Sanit*. 2012;26:512–8.
39. Grau Rubio MA, Albelda Puig C, Díaz Mondéjar R, García Herrera JL. Utilización de hormona de crecimiento en la Comunidad Valenciana durante el periodo 2003–2007. *Rev Esp Salud Publica*. 2008;82:711–7.