

Utilización de medicamentos en el embarazo

“The difference between two radically different destinies often reflects disarmingly small variations in timing and circumstance”

Shaywitz & Melton

*María Eugenia Lucas **

Resumen

El presente trabajo es un estudio de utilización de medicamentos realizado a través del relevamiento y análisis de la prescripción médica de una muestra representativa de embarazadas que tuvieron su parto o cesárea durante el año 2011 en una Institución de Asistencia Médica Colectiva de Montevideo.

Del análisis de esas prescripciones surge que el 97% de las embarazadas consumieron por lo menos un medicamento durante su gestación. El fármaco más indicado fue el hierro asociado al ácido fólico. La exposición media fue de 3.5 medicamentos/gestante. Los grupos terapéuticos (ATC) de mayor consumo fueron el B: sangre y órganos hematopoyéticos, el A: medicamentos: sistema digestivo y metabolismo, el J: antiinfecciosos de uso sistémico y el G: Aparato genitourinario y hormonas sexuales.

Los resultados encontrados se encuentran acordes a una sociedad medicalizada y un embarazo altamente institucionalizado. Los valores se asemejan a los de otros países desarrollados y el embarazo aparece como una situación vital donde la exposición de las mujeres a los medicamentos se ve incrementada.

Palabras claves: embarazo, uso de drogas, utilización de drogas

Abstract

The present work is a study of drug use conducted through survey and analysis of the medical prescription of a representative sample of pregnant women who gave birth or caesarean section in 2011 in a mutual institution at Montevideo. The analysis of data shows that 97% of pregnant women consumed at least one medication during pregnancy. The drug of choice was the association iron - folic

acid. The average exposure of pregnant women was 3.5 drugs/pregnant. The therapeutic groups (ATC) with the highest consumption were B: Blood and blood forming organs, the A: Drug: digestive system and metabolism, J: anti-infectives for systemic use and G: Genitourinary system and sex hormones.

The results are consistent with a highly medicalized society and a institutionalized pregnancy. The values are similar to those of other developed countries and pregnancy appears as a life situation where exposure of women to drugs is increased.

Key words: pregnancy, drug use, drug utilization.

Fecha de recibido: 11 de noviembre de 2013

Fecha de aceptado: 17 de diciembre de 2013

Correspondencia María Eugenia Lucas | eugenialucas@gmail.com

Introducción

Durante el embarazo la mayoría de las mujeres consume medicamentos¹⁻³, sin embargo las evidencias científicas que garantizan su eficacia y seguridad son muy escasas⁴ dificultando la toma de decisiones terapéuticas que afectan en forma simultánea a la madre y al feto. Indicar medicamentos es riesgoso, pero no indicarlos también⁵, solo el estudio sistemático y riguroso, brindará un marco adecuado para el uso racional de los medicamentos durante la gestación^{5,6}.

El presente trabajo es un estudio farmacoepidemiológico de utilización de medicamentos en el embarazo realizado en una Institución de Asistencia Médica Colectiva de Montevideo. El objetivo del mismo fue

conocer el patrón de prescripción de medicamentos en una población de embarazadas que tuvieron un parto o cesárea durante el año 2011.

Se estudió una población de 133 mujeres con una edad promedio de 31 años, que tuvieron su parto o cesárea durante el año 2011 en dicha Institución.

Los resultados muestran que la proporción de mujeres expuestas al consumo de medicamentos fue de 97%, con un promedio de indicación de 3.5 medicamentos/gestante, donde la suplementación con hierro ocupa un lugar de relevancia en el consumo. Este dato de consumo se ubica en los valores esperados dadas las características demográficas, socioeconómicas y culturales del Uruguay⁷.

Se consumieron 107 principios activos diferentes y los medicamentos más frecuentes fueron los suplementos de hierro, los fármacos para el tratamiento de los trastornos gastrointestinales y los antiinfecciosos.

No se detectaron diferencias significativas de consumo en los diferentes trimestres, aunque si se detecta un cambio en los fármacos indicados, aumentando los antiinfecciosos en el segundo trimestre.

El presente estudio pretende dar comienzo a una serie de

*Químico Farmacéutico, Magíster en Farmacología Clínica UM.

investigaciones en el área de la farmacoterapia racional en el embarazo y esbozar algunas herramientas metodológicas para facilitar un futuro diagnóstico de la situación de utilización a nivel nacional.

Marco conceptual

La salud de la mujer embarazada y el recién nacido han sido prioritarios para la autoridad sanitaria en las últimas décadas⁸, en consonancia con los lineamientos internacionales sobre prioridades en salud⁹. El trabajo en esta área ha tenido como herramienta fundamental la captación temprana y el control del embarazo y del recién nacido. Para el avance y la profundización de la salud de la embarazada y del niño es importante estudiar algunos elementos del cuidado y la atención médica como es la farmacoterapia durante la gestación^{4,6}.

Estudios internacionales muestran que en un alto porcentaje las mujeres embarazadas toman por lo menos un medicamento durante el embarazo¹⁻³ y que parte de este consumo es de fármacos con evidencias de teratogenicidad^{10,11}. La postergación de la maternidad, el cambio en el estilo de vida y la continua medicalización de la sociedad, han impulsado un aumento en las cifras de consumo de fármacos en las mujeres¹² y esto también afecta al consumo durante la gestación¹³. Estos medicamentos, utilizados para la prevención y/o el tratamiento

tanto de enfermedades crónicas pre-existentes como de enfermedades nuevas, deben realizarse en forma apropiada y racional para aumentar las probabilidades de logros positivos en la salud de la madre y del feto¹⁴.

Durante el embarazo se evidencian cambios en la fisiología materna que modifican la farmacocinética y la farmacodinamia de muchos medicamentos, pudiendo dosis habituales tornarse insuficientes o tóxicas durante el mismo. Por otra parte los principios activos pueden alcanzar al feto y provocarle daños, muchos de los cuales pueden ser irreversibles¹⁵.

La no inclusión de las embarazadas en los estudios clínicos por razones éticas y el no desarrollo de modelos alternativos para la búsqueda de evidencia científica, es una barrera para la construcción del uso racional de medicamentos (URM) en el embarazo ya que la extrapolación desde modelos animales no siempre es valedera¹⁶.

El URM, surge como necesario para consolidar la salud de la madre y del feto^{4,6}. Para desarrollar estrategias que promuevan el URM es importante investigar sobre las características de utilización, identificar y analizar los problemas relacionados con los medicamentos específicos de las gestantes y proponer acciones directas que se ajusten a la realidad.

Cambios fisiológicos en el embarazo

Desde las primeras semanas de gestación ocurren cambios anatómicos y fisiológicos que modifican el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los fármacos¹⁵.

Las modificaciones en aparatos y sistemas, cambios hormonales y enzimáticos que alcanzan a todos los tejidos y líquidos corporales, son los factores responsables de los diferentes efectos clínicos. Por otra parte, la aparición de una nueva red vascular representada por la placenta y el feto, no sólo denota un compartimiento más por donde circularán los fármacos, sino otra barrera que modifica las características de metabolismo, excreción y almacenamiento¹⁵.

Estudios de utilización de medicamentos (EUM)

Se definen como tales, aquellos estudios que tienen como objeto el análisis, la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, poniendo acento especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas¹⁷.

Finalizado el estudio será imprescindible generar programas específicos que corrijan los desvíos detectados.

Uso racional de medicamentos

Por uso racional se entiende un **uso correcto y apropiado**. El paciente tiene que recibir el medicamento adecuado

y la dosis debida, durante un periodo de tiempo suficiente, al menor costo para él y para la comunidad¹⁹. La dificultad radica en poder definir sin ambigüedades qué es **correcto** y qué es **apropiado** en un paciente particular, en una situación vital específica.

Los requisitos¹⁹ para que esto se cumpla son: el diagnóstico preciso, conocimiento de las evidencias científico-médicas de la enfermedad, el tratamiento, el conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos, aplicación de los conocimientos del medicamento en el paciente individual, expectativas razonables de una relación beneficio/riesgo positivo, plan con objetivos terapéuticos donde se explicita la eficacia y seguridad esperadas y se establezca la estrategia de la terapia.

Aplicando las bases dadas anteriormente para el uso racional de medicamentos en el embarazo, debemos entonces tener un diagnóstico preciso de la patología y cómo la misma afecta al binomio madre-hijo.

Es importante precisar que el no tratar durante el embarazo enfermedades crónicas de la madre como la epilepsia, la depresión, la hipertensión arterial, pueden tener serias consecuencias tanto en ella como en el feto. La modificación de la fisiología en el embarazo modifica la fisiopatología de muchas enfermedades, pu-

diendo algunas agravarse durante el mismo²⁰.

El segundo elemento para garantizar el uso racional es el conocimiento de las evidencias científicas de la enfermedad, su diagnóstico y tratamiento, siendo imprescindible investigar para conocer.

El uso racional de un medicamento requiere conocer su farmacocinética y su farmacodinamia. Estos dos elementos se modifican durante el embarazo en forma impredecible en la teoría dadas las muchas variables involucradas¹⁵. Sin la evidencia del uso de medicamentos en poblaciones generales de embarazadas, poco se puede hacer para aplicar el conocimiento en ese estado fisiológico de la mujer.

El uso de medicamentos en el embarazo: una realidad "off label"

Los medicamentos cuando se registran no incluyen por razones éticas estudios clínicos en mujeres embarazadas. La teratogenicidad se evalúa en modelos animales, datos que no son extrapolables a la especie humana en forma directa, pero estos datos no son trasladables a la especie humana en forma directa. Es decir que cuando un medicamento se aprueba, su uso en el embarazo, en general no se encuentra incluido. La mayoría de las indicaciones de un medicamento en el embarazo se encontrarían en un estado

"off-label", ya que los fabricantes ante la ausencia de evidencias incluyen en sus prospectos leyendas de no recomendación del uso durante la gestación²¹.

Teniendo en cuenta como mencionamos que la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos se encuentran alteradas durante el embarazo, no es posible trasladar las evidencias clínicas en poblaciones adultas fuera del embarazo²¹.

En este contexto los estudios farmacoepidemiológicos durante el embarazo adquieren especial relevancia, pues es hoy la única herramienta disponible con que contamos para conocer el verdadero valor de los medicamentos en esta etapa de la vida.

Resultados del estudio

Las características generales de la muestra de estudio se agrupan en la Tabla 1.

Consumo de medicamentos

Evaluar el consumo de medicamentos en el embarazo es la piedra fundamental para comprender la forma en que esta población se relaciona con los medicamentos. La salud de la madre y el niño se encuentran estrechamente vinculados y todas las acciones y las no acciones sobre la madre, en particular el uso de medicamentos, repercuten sobre la salud del binomio.

La exposición global a medicamentos, medida como la proporción de mujeres que tuvieron una indicación de por lo menos un medicamento en algún momento de su embarazo fue del 97% considerando al hierro y al ácido fólico dentro de esta suma, con un promedio de 3.5 medicamentos/mujer. El porcentaje de gestantes con 5 medicamentos o más fue de 26.3% (35 casos).

Este valor de consumo es similar al de países desarrollados como Francia, Italia, Alemania y a algunos de la región como Brasil y Argentina reportados por otros autores²²⁻²⁵.

Si dejamos de lado principios activos hierro/fólico, el porcentaje de mujeres que utiliza por lo menos un medicamento es del 71%. El total de consumo de fármacos se modifica levemente en cada trimestre, siendo el segundo trimestre donde se detecta mayor indicación farmacoterapéutica. Esto es algo diferente a lo visto en otros estudios donde los trimestres primero y tercero son los que presentan los valores más altos de consumo²⁵. Esto podría deberse a que en nuestro estudio no relevamos el autoconsumo que quizá sea más importante por el tipo de problemas médicos que se ven durante estos dos semestres.

En la población estudiada, el aumento del consumo del segundo trimestre se debe fundamentalmente al incremento del uso

de antiinfecciosos, mientras que en el trimestre primero y tercero son los fármacos del grupo A los que determinan los guarismos.

Cabe señalar que fármacos que normalmente se utilizan en el primer y tercer trimestre como analgésicos y productos para los malestares gastrointestinales son fundamentalmente de²⁵ venta libre y tiene valores de precio de venta al público en farmacia comunitaria menores a los valores de copagos de las instituciones de salud.

Se consumieron 107 principios activos diferentes pertenecientes a 11 grupos farmacológicos del sistema ATC. Los fármacos mayormente utilizados pertenecen a las categorías B, A, G y J, lo que resultó similar a otros estudios^{1, 22-24, 26-29}.

De las variables estudiadas detectamos una diferencia en el consumo de acuerdo a la estación del año en la que ocurre el parto. Si bien no es significativa, las cohortes cuyos partos o cesáreas ocurrieron en los meses más fríos del año mostraron mayor consumo que aquellas que tuvieron su bebé en primavera o verano. Este hecho debe tenerse en cuenta metodológicamente para no introducir sesgos muestrales.

El consumo también se relaciona con la edad, al igual que el trabajo de Marin,²⁵ las mujeres más añosas consumen más medicamentos que las mujeres entre 25-29 años. El consumo y las

gestas previas también parece relacionarse, el consumo disminuye con el aumento de las gestas previas, probablemente debido a un auto aprendizaje que trasladó el consumo hacia el autoconsumo³⁰

El riesgo teratogénico global fue 6%, se detectaron 8 casos de mujeres expuestas a medicamentos categoría D ó X durante la gestación. Los medicamentos X fueron todos utilizados en el primer trimestre. Es interesante recordar que si bien el primer trimestre es catalogado como "de todo o nada", los fármacos teratogénos humanos no pueden inducir a defectos congénitos en el primer mes de gestación porque la activación específica de ADN en las células madre y la diferenciación de las células específicas, comienza a los 29 días de gestación (o el 15 día postconception). El día 29 de gestación se superpone con los primeros días de amenorrea cuando las mujeres en general pueden reconocer el embarazo. Por lo tanto, los factores ambientales impactan en forma relevante en la período de organogénesis, desde el día 29 al día 70 de gestación. La evaluación del primer mes no contribuye al análisis ya que sólo el segundo y el tercero mes representan el período crítico de la mayoría de los principales defectos congénitos, aunque algunos defectos de estos se concretan en un estado más avanzado de la gestación. Por ejemplo, la etapa crítica para la fisura palatina es entre la semana

12 y la 14, para el hipospadias entre la semana 14 y la 16, para el no descenso testicular entre las 34 y 39 semanas y para el cierre del Ductus Arterioso el final de la gestación y para el cierre del ductus arterioso es al final del embarazo³¹.

En los meses previos al embarazo el 27% de las mujeres

tenían indicado por lo menos un medicamento. Los medicamentos respondieron a 26 principios activos diferentes y pertenecían a los grupos terapéuticos M, J y N. El embarazo es una circunstancia biológica que determina un aumento del consumo de 27% a 97% y modifica las características del mismo pasando de los gru-

pos M, J y N a los grupos B, A, G y J. De todas formas, existe relación significativa entre consumo previo y consumo en embarazo, siendo el consumo previo al embarazo un predictor ($p=0.01$) de consumo en la gestación.

Variable	Valor
Edad promedio de las mujeres	30 ± 1 años
Partos vaginales	41.4%
Cesáreas	58.6%
Gestas previas promedio	1
Número de casos en que fue 1a.gesta	38%
Nulíparas	65%
Embarazo planificado	70%
Sexo recién nacido	femenino (47.7%) y masculino (52.3%)
Peso medio del recién nacido	3.3 ± 0.1Kg/RN
Edad gestacional	38.4 ± 0.4 semanas
Defectos congénitos	3 casos graves
Semana de captación del embarazo	9.6 ± 0.7 semanas

Conclusiones

Cuando se pasa raya, y se piensa que casi la totalidad de las mujeres (97%) durante una etapa fisiológica y natural, no de enfermedad, sino de vida, tuvo la indicación de un medicamento, nos obliga a pensar sobre el valor del medicamento para los uruguayos. La forma en la que utilizamos los mismos como sociedad habla de nosotros y de nuestro concepto de salud.

Los resultados encontrados evidencian una sociedad medicalizada y un embarazo altamente institucionalizado. Los valores se asemejan a los de otros países desarrollados y el embarazo aparece como una situación vital donde la exposición de las mujeres a los medicamentos se ve incrementada y con ello el riesgo asociado a los mismos.

Esta tendencia lejos de retroceder irá en aumento ya que la maternidad se ve postergada y las mujeres llegan a ese momento de su vida más añosas y más mórbidas. Por otra parte, las características de la vida moderna y del actual sistema de salud fuerza a que cada vez más a la embarazada a penetrar dentro de la red de servicios asistenciales y alejarse de determinantes esenciales como una buena dieta, rica en hierro, calcio, iodo y fibras; evitar el estrés, dormir bien, hacer ejercicios y en definitiva disfrutar de ese momento único.

El bienestar del binomio madre-hijo es esencial para la salud de ambos y debemos trabajar con ahínco para mejorar nuestras prácticas de promoción de salud y por supuesto cuando se requiera poder brindar terapias racionales que contemplen riesgos y beneficios para la mamá y su bebé.

Nuestro desafío futuro es continuar la investigación sobre las características de uso de medicamentos en el embarazo a nivel público, en el interior del país y determinar la magnitud del autoconsumo. Por otro lado es esencial profundizar en la importancia del uso racional de medicamentos en la gestación, brindando bases de evidencia para mejores prácticas.

Bibliografía

1. BONATI M, BORTOLUS R, MARCHETTI F, ROMERO M, TOGNONI G. DRUG use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1990; 38(4): 325-8.
2. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1992; 39(3): 185-96.

3. DAW JR, HANLEY GE, GREYSON DL, MORGAN SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20(9): 895-902.
4. HAAS DM, GALLAURESI B, SHIELDS K, ZEITLIN D, CLARK SM, HEBERT MF, et al. Pharmacotherapy and pregnancy: highlights from the Third International Conference for Individualized Pharmacotherapy in Pregnancy. *Clinical And Translational Science.* 2011; 4(3): 204-9.
5. BÁNHINDY F, LOWRY RB, CZEIZEL AE. Risk and Benefit of Drug Use during pregnancy. *Intenational Journal of Medical Science.* 2005; 2(3): 100-6.
6. HAAS DM, HEBERT MF, SOLDIN OP, FLOCKHART DA, MADADI P, NOCON JJ, et al. Pharmacotherapy and pregnancy: highlights from the Second International Conference for Individualized Pharmacotherapy in Pregnancy. *Clinical And Translational Science.* 2009; 2(6): 439-43.
7. OMS. Informe de situación de salud Uruguay. Disponible en http://www.paho.org/spanish/dd/ais/cp_858.htm.
8. MSP, Salud. DGdl. Programa Nacional prioritario de salud de la mujer y género. Disponible en: www.msp.gub.uy/andocasociado.aspx?5684,21588. 2007.
9. OMS. Objetivos de salud del milenio. Disponible en <http://www.who.int/whr/2003/en/Chapter2-es.pdf>.
10. COOPER WO, HICKSON GB, RAY WA. Prescriptions for contraindicated category X drugs in pregnancy among women enrolled in TennCare. *Paediatric And Perinatal Epidemiology.* 2004; 18(2): 106-11.
11. WEN SW, YANG T, KREWSKI D, YANG Q, NIMROD C, GARNER P, et al. Patterns of pregnancy exposure to prescription FDA C, D and X drugs in a Canadian population. *Journal Of Perinatology: Official Journal Of The California Perinatal Association.* 2008; 28(5): 324-9.
12. MINTZES B. Las mujeres y la promoción de medicamentos: la esencia de la feminidad se halla ahora en forma de comprimido. *Boletín de Medicamentos esenciales.* 2002; 31: 12-3.
13. MITCHELL A, GILBOA S, WERLER M, KELLEY K, LOUIK C, HERNANDEZ-DIAZ S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2011; 205: 51-8.
14. YATES LM, THOMAS SHL. Prescribing medicines in pregnancy. *Medicine.* 2012; 40(7): 386-90.

15. BRIGGS G, FREEMAN R, YAFFE S. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ninth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2011. 1728 p.
16. ALLESEE L, M.GALLAGHER C. Pregnancy and Protection: The ethics of Limiting a Pregnant Woman's Participation in Clinical Trials. *Journal of Clinical Research & Bioethics*. 2011; 2(108): 1-9.
17. ARNAU JM, VALLANO A. Estudios de utilización de medicamentos. *Medicamentos y Salud*.78-82.
18. ALVAREZ LUNA F. Farmacoepidemiología. Estudios de utilización de medicamentos. Parte I: Conceptos y metodología. *Seguimiento Farmacoterapéutico*. 2004; 2(3): 129-36.
19. OMS. Medicamentos: Uso racional de medicamentos. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es/index.html>.
20. ACQUISTO NM, GELBARD WM. Medication Safety During Pregnancy. *Primary Care Reports*. 2011; 17(6): 49-59.
21. LYERLY AD, LITTLE MO, FADEN RR. Pregnancy and clinical research. *The Hastings Center Report*. 2008; 38(6): inside.
22. FONSECA MRCCD, FONSECA ED, BERGSTEN-MENDES G. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. *Revista de Saúde Pública*. 2002; 36: 205-12.
23. CRESPIN S, BOURREL R, HURAUULT-DELARUE C, LAPEYRE-MESTRE M, MONTASTRUC J-L, DAMASE-MICHEL C. Drug prescribing before and during pregnancy in south west France: a retrospective study. *Drug Safety: An International Journal Of Medical Toxicology And Drug Experience*. 2011; 34(7): 595-604.
24. EGEN LAPPE V, HASFORD J. Drug prescription in pregnancy:analysis of a large statutory sickness fund population. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2004; 60: 659-66.
25. MARIN GH, CANAS M, HOMAR C, AIMETTA C, ORCHUELA J. [Taking medicine during pregnancy in females living in Buenos Aires, Argentina]. *Rev Salud Publica*. 2010; 12(5): 722-31.
26. BAKKER MK, JENTINK J, VROOM F, VAN DEN BERG PB, DE WALLE HE, DE JONG-VAN DEN BERG LT. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006; 113(5): 559-68. Epub 2006/04/28.
27. BJORN AM, NORGAARD M, HUNDBORG HH, NOHR EA, EHRENSTEIN V. Use of prescribed drugs among primiparous women: an 11-year population-based study in Denmark. *Clinical epidemiology*. 2011; 3: 149-56. Epub 2011/05/25.

28. GAGNE JJ, MAIO V, BERGHELLA V, LOUIS DZ, GONNELLA JS. Prescription drug use during pregnancy:a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2008; 64: 1125-32.

29. RILEY EH, FUENTES-AFFLICK E, JACKSON RA, ESCOBAR GJ, BRAWARSKY P, SCHREIBER M, et al. Correlates of prescription drug use during pregnancy. *Journal Of Women's Health (2002)*. 2005; 14(5): 401-9.

30. VERSTAPPEN GM, SMOLDERS EJ, MUNSTER JM, AARNOUDSE JG, HAK E. Prevalence and predictors of over-the-counter medication use among pregnant women: a cross-sectional study in the Netherlands. *BMC Public Health*. 2013; 13: 185. Epub 2013/03/05.

31. BANHIDY F, LOWRY RB, CZEIZEL AE. Risk and benefit of drug use during pregnancy. *International journal of medical sciences*. 2005; 2(3): 100-6. Epub 2005/07/12.