



Teratogénesis por fármacos, implementación de un programa de prevención en un hospital pediátrico de alta complejidad

AUTORES

Casasco Romina¹, Belleri Florencia², Testard Juliana², López Paula³, Cohen Verónica⁴, Mato Roberto⁵, Bulgach Valeria³, Califano Paula⁷, Zunana Cecilia⁸, Martín Cecilia⁹, Rousseau Marcela¹⁰

INSTITUCIÓN

Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan", Comité de Farmacovigilancia.

Resumen

Introducción

Existen numerosos fármacos que actúan como agentes teratogénos alterando el crecimiento, estructura y función del embrión o feto. Nuestro hospital atiende numerosas pacientes adolescentes en riesgo potencial de embarazarse y ser afectadas por teratogénos, así el Comité de Farmacovigilancia, reconoció la necesidad de implementar un Programa de Prevención de Teratogénesis por Fármacos (PPTF), de carácter multidisciplinario, para identificar los riesgos y ofrecer asesoramiento y anticoncepción en situaciones complejas.

Objetivo

Describir la implementación del PPTF y el impacto del Consultorio de Anticoncepción en Situaciones Especiales (CASE).

Material y método

El PPTF se basó en la difusión en terreno, elaboración de un boletín informativo y la creación del CASE. Variables del CASE: especialidad médica que derivó, medicamentos expuestos en los pacientes, anticoncepción indicada y consultas a farmacovigilancia entre 9 de enero de 2018 y septiembre de 2018.

Resultados

Se dictaron 7 ateneos. El boletín contó con

65 fármacos e información clave sobre potenciales teratogénos.

En el CASE se atendieron 25 pacientes. Fueron derivadas por las siguientes especialidades: neurología(8), reumatología (5), cardiología (4) y otros (8). Los grupos terapéuticos de los fármacos a exponer fueron: inmunosupresores (14), anticuerpos monoclonales (4) y otros (6). Las consultas a farmacovigilancia fueron: interacciones y riesgo teratogénico de drogas. Se indicó preservativo como método más frecuente.

Discusión

Se observó escasa información manejada sobre teratogénos, y poco entrenamiento sobre salud sexual y reproductiva, en los pediatras. El programa implementado, si bien es incipiente, debe aún aumentar la derivación al CASE e ir incorporando otras actividades.

Conclusiones

El PPTF se está implementado con éxito y voluntad de ampliarse para lograr incorporar al mismo todas las pacientes candidatas.

Palabras claves: farmacovigilancia, edad fértil, adolescencia, medicamentos teratogénicos.



Teratogenic drugs: prevention program implementation in a high complexity pediatric hospital

Abstract

Background

There are numerous drugs that act as teratogenic agents compromising growth, structure and function of the embryo or fetus. Our hospital received many adolescent patients with potential pregnancy risk that could be affected by teratogens. Then the Hospital Pharmacovigilance Committee recognized the need to establish a Multidisciplinary Drug Teratogenesis Prevention Program (PPTF) to identify risks, offer counseling and contraception in complex situations.

Objective

To describe the implementation of the PPTF and Contraception Office in Special Situations (CASE) impact.

Material and method

The PPTF was based on the creation of CASE, a newsletter with information of potential teratogens and dissemination. Variables measured in CASE were: referring medical specialty, medication exposure, indicated contraception and pharmacovigilance consultations between January and September 2018.

Results

7 medical sessions took place. The newsletter contains 65 drugs and key information on potential teratogens. 25 patients were controlled in CASE,

referred by the following specialties: neurology (8), rheumatology (5), cardiology (4) and others (8). Patients were exposed to the follow therapeutic drug groups: immunosuppressants (14), monoclonal antibodies (4) and others (6). Pharmacovigilance consultations were: drug interactions and teratogenic risk. Condom was indicated as the most frequent contraception method.

Discussion

There was little information on teratogens, and little training on sexual and reproductive health in pediatricians. The implemented program, although incipient, must still increase the referral to CASE and incorporate other activities.

Conclusions

The PPTF has been successfully implemented and we hope to expand it to achieve incorporation of all candidate patients

Introducción

Existen numerosos fármacos que actúan como agentes teratogénos, son aquellos que actúan alterando el crecimiento, la estructura o la función del embrión o feto en desarrollo. El término “exposición teratogénica” comprende no solo al agente sino también el nivel de exposición (dosis), consideraciones de tiempo y vía de administración. La mayoría de los agentes químicos teratogénos llegan al feto a través de la sangre materna, por lo tanto, la exposición embrionaria y fetal depende de factores como: edad gestacional, absorción de la droga, niveles séricos maternos, clearance materno y placentario¹. Por otro lado, es muy importante el aporte genético tanto de la madre como del feto y podrían existir determinantes genéticos maternos que predispongan a variaciones en el riesgo de malformaciones ante la exposición a las mismas drogas, por ejemplo, al variar la capacidad de detoxificar metabolitos.¹

La “exposición teratogénica” implica una exposición que incrementa el riesgo de un punto final llamado “teratogenicidad”, que incluye malformaciones y otros tipos de toxicidades del desarrollo, como deficiencia funcional, restricción del crecimiento, o disminución de la viabilidad.

En la literatura mundial se ha estimado que aproximadamente el 3% de los recién nacidos vivos presenta alguna anomalía congénita grave que requiere atención médica y, de estos, uno de cada tres tiene una condición que amenaza su vida. Si bien las causas que conducen a las mismas en un 50% son desconocidas, aquellas producidas por medicamentos, se estiman entre un 2 a un 5% y son objetivo primordial en la prevención.³

La clásica clasificación de la FDA (Food and Drug Administration) de 5 letras (A; B, C, D, X) está basada en el conocimiento y la calidad de las investigaciones.²

Sin embargo, sólo el 1% de los medicamentos pertenece a la categoría A, la mayoría de los medicamentos pertenece a la categoría C, muchos de las categorías C y D son teratogénos humanos conocidos o tienen efectos adversos fetales severos y algunas drogas de categoría X no están absolutamente contraindicadas en el embarazo. Por lo tanto, estas categorías suelen ser subóptimas para poder ser utilizadas siempre y en forma exclusiva en el cuidado de pacientes embarazadas o lactantes.

Por ello FDA, estableció que se modifique esta clasificación, para lo cual se está desarrollando un sistema más completo del riesgo y que reemplazara la anterior.^{4 5}

El riesgo teratogénico es indeterminado en el 97,7% de los medicamentos introducidos entre 2000 y 2010; de los medicamentos aprobados entre 1980 y 2000 sólo un 5% cambió de categoría en los últimos 10 años debido a estudios publicados; y el tiempo promedio que lleva que una droga pase de riesgo indeterminado a uno más preciso es de 27 años.

La falta de información necesaria para evaluar la seguridad de los tratamientos farmacológicos durante el embarazo sigue siendo un problema serio de salud pública⁵ y es necesario un abordaje más activo para la vigilancia post-comercialización de los efectos teratogénicos.

El consumo de medicamentos durante el embarazo es elevado: entre el 60-90% de las mujeres toma algún fármaco durante el

embarazo, por prescripción médica o por automedicación.⁵

Teniendo en cuenta que la mayoría de los embarazos no son planificados (alrededor del 65% en EEUU y Sudamérica)^{6,7}, existe la posibilidad de exposición inadvertida a fármacos teratogénicos sobre todo en el primer trimestre de embarazo que coincide con la embriogénesis (período de mayor riesgo). Entre los grupos etarios que más frecuentemente se da esta exposición inadvertida están las adolescentes, junto con mujeres en edad avanzada en la vida reproductiva.⁸

En 2010 la OMS manifiesta que en los sistemas de salud deberían establecerse intervenciones para prevenir defectos de nacimiento y la salud de los niños con anomalías congénitas.⁹

El Hospital de Pediatría Juan p Garrahan, es de alta complejidad y realiza por lo tanto tratamientos de enfermedades graves, catastróficas y poco frecuentes. El Comité Interdisciplinario de Análisis y Monitoreo de Reacciones Adversas a Medicamentos (Farmacovigilancia) tiene como objetivo fomentar el uso racional medicamentos, asegurar su utilización segura, racional y costo-efectiva y prevenir o disminuir las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), a través del análisis y monitoreo de RAM fomentando el reporte voluntario y centralizando actividades, es Efecto Periférico del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, ANMAT.

Dicho comité se interesó por el concepto de prevención de teratogénesis causada por medicamentos, dado la situación de riesgo actual de pacientes adolescentes que trata a diario el hospital.

Según un Informe de Unicef¹⁰, el 15% de los partos corresponden a madres menores de 20 años y el 0.4% de los partos corresponden a madres menores de 15 años, esto representa que en Argentina hay entre 2800 a 3200 nacidos por año de madres menores 15 años. En provincias como Chaco o Formosa, la cifra es más alta: 23% de los nacimientos corresponden a madres menores de 20 años y entre 1.3 y 1.4% a menores de 15 años, en Ciudad de Buenos Aires la cifra es 6.6 y 0.1 lo que denota una gran desigualdad entre provincias.

La tendencia es desalentadora, la edad promedio de inicio de relaciones sexuales (IRS) es de 15, 5 años, más de la mitad de los jóvenes que mantienen relaciones sexuales, no usan ningún método anticonceptivo. La tasa de fecundidad adolescente en Argentina muestra un incremento acumulado del 11% en los últimos 20 años, 5% en la adolescencia precoz y 1% en la tardía.¹¹

En una investigación realizada entre los pediatras de la Sociedad Argentina de Pediatría en 6 ciudades del país, se concluyó que existe consenso entre los profesionales para caracterizar el embarazo adolescente como un problema, pero que el abordaje de las consultas en Salud Sexual y Reproductiva es complejo, ya que abarca componentes sociales y psicológicos, y no sólo biofísicos, para los cuales no tienen capacitación específica. Muchos indicaron que la atención con este grupo etario necesita ser optimizada, e inclusive algunos reconocieron haberse sentido frustrados frente a embarazos adolescentes de sus propios pacientes.¹²

Un estudio previo en el Hospital Garrahan de 2016, mostró que un 10 % de los

internados son pacientes femeninas en edad fértil, de ellas un 10 % recibe drogas teratogénicas de las categorías D y/o X. (Clasificación FDA) y sólo el 1.4% recibe anticoncepción. La población expuesta anual estimada, solo en pacientes internadas es aproximadamente de 205.

A partir de esta situación el Comité de Farmacovigilancia, estableció la necesidad de trabajar en un Programa de Prevención de Teratogénesis por Fármacos (PPTF), de carácter multidisciplinario, para identificar los riesgos y ofrecer asesoramiento y anticoncepción en situaciones complejas, además de educar sobre el riesgo al pediatra.

Objetivo

- Describir la implementación del programa de prevención de teratogénesis por fármacos (PPTF)
- Evaluar su impacto a través del perfil de pacientes que fueron atendidas en el CASE. (Consultorio de Anticoncepción en Situaciones Especiales).

Material y método

El PPTF, comenzó a implementarse en marzo de 2017, y continúa en la actualidad 30 de mayo de 2019.

El PPTF se basó primeramente en la elaboración y publicación de una GUIA PARA LA PREVENCIÓN DE TERATOGÉNESIS CAUSADA POR MEDICAMENTOS¹³, realizada para contar con una revisión de la situación de riesgo de los medicamentos usados en el hospital según su formulario terapéutico¹⁴, en materia de riesgo teratogénico. Esta se realizó mediante búsqueda bibliográfica en Google académico, Google, PUBMED, Micromedex¹⁵, utilizando las palabras claves: medicamento teratogénico, embarazo y drogas, malformaciones

congénitas y teratógenos, en español y en inglés.

Otro punto de PPTF fue la difusión en terreno de la problemática, mediante la realización de ateneos presenciales en Servicios del Hospital, cursos, congresos, las Jornadas de Farmacia del Hospital Garrahan en agosto de 2017 y Jornadas de becarios y residentes de 2018.

Otro hito en el PPTF fue la creación de un Consultorio de Anticoncepción en Situaciones Especiales (CASE), para la atención de pacientes femeninas en edad fértil en las que es necesario prevenir el embarazo, además de su condición de adolescente dada alguna situación patológica o relacionada a los tratamientos médicos. El consultorio fue creado por Disposición del Consejo de Administración del hospital, asignando recursos humanos a cargo de Ginecología, Adolescencia y Farmacéuticos del equipo de Farmacovigilancia, funciona a partir de octubre de 2017.

Para analizar el impacto de las pacientes atendidas en el CASE, entre 9 de enero de 2018 y 02 de septiembre de 2018, se evaluaron: especialidad médica que derivó, medicamentos expuestos, patología de base del paciente, inicio de relaciones sexuales, anticoncepción indicada y consultas a Farmacovigilancia.

Otro punto en la implementación del programa fue la redacción de dos consentimientos informados: uno para los pacientes que se nieguen a recibir anticoncepción en situaciones de riesgo y otro antes de administrar un medicamento con sospecha de teratogénesis para los pacientes y sus padres.

Resultados

La GUIA PARA LA PREVENCIÓN DE TERATOGENESIS CAUSADA POR MEDICAMENTOS¹³ fue realizada por 9 autores del hospital, integrantes del Comité de Farmacovigilancia y una de ANMAT. Se diagramó según la siguiente estructura:

1. Introducción.
2. Drogas teratogénicas.
3. Desarrollo embrio-fetal y períodos de riesgo.
4. Farmacovigilancia.
5. Categorías de riesgo FDA y ACPM.
6. Asesoramiento a pacientes expuestos
7. Listado de medicamentos: categorías y efectos asociados.
8. Sitios de consulta.
9. Conclusiones.
10. Análisis de impacto.
11. Referencias bibliográficas.

En el punto 6 se detalló el FLUJOGRAMA DE ATENCIÓN DE PACIENTES CON RIESGO POTENCIAL DE TERATOGENESIS EN EL HOSPITAL, como guía para actuar en circunstancias de tener que tratar a un paciente en edad fértil que recibirá medicamentos potencialmente teratógenos.

El listado cuenta con 65 medicamentos o grupos de medicamentos utilizados en el hospital, que pertenecen a las categorías D ó X principalmente según clasificación de teratogenidad de FDA y del Sistema australiano (ACPM), con la correspondiente descripción de las malformaciones conocidas que pueden causar.

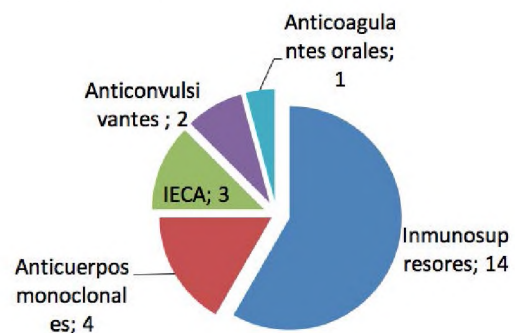
La guía fue terminada en abril de 2018, aunque versiones anteriores quedaron a disposición en Intranet, fue publicada como un Boletín CIME (Centro de información de medicamentos) estando disponible en Intranet e Internet.

Para la difusión de la problemática planteada se dictaron 7 ateneos internos en el hospital que llegaron a 280 profesionales, en: Coordinación de pacientes ambulatorios, Neurología, Dermatología, Cardiología, Coordinación de CIM (salas de cuidados intermedios y moderados) y 8 de estas salas y Farmacia. Se incluyó la temática en el curso de Farmacovigilancia Hospitalaria, 2018, que el comité dictó en forma presencial, en las Jornadas de Farmacia, circunscriptas en las Jornadas del Hospital Garrahan, durante agosto de 2018, en el Congreso Nacional de Farmacovigilancia, Ministerio de Salud Pública, Montevideo, Uruguay, (sept. 2018) y en el XVIII Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria, Córdoba, noviembre 2018.

En el CASE se atendieron 25 pacientes, cuya edad promedio fue 15 años (12-18), de ellas el 28 % había iniciado relaciones sexuales.

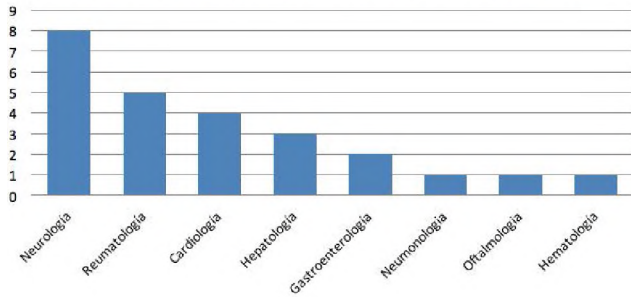
Los grupos terapéuticos de los fármacos que motivaron la consulta pueden observarse en el Grafico 1, 10 de estas pacientes fueron interconsultadas con el Equipo de Farmacovigilancia

Grafico 1: Pacientes atendidos CASE, drogas teratogénicas, n=25



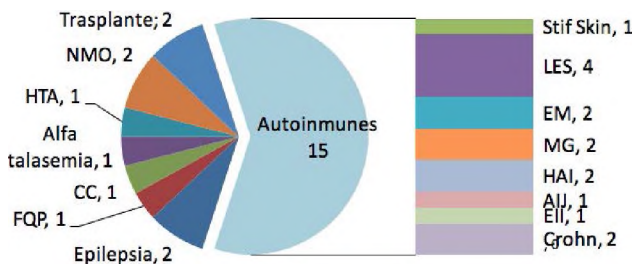
La mayoría de las pacientes fueron derivadas por las siguientes especialidades: neurología y reumatología como puede visualizarse en el Grafico 2.

Grafico 2. Pacientes CASE, especialidad que derivó, n=25



Las patologías de base se muestran en el grafico 3, siendo en su mayoría autoinmunes.

Grafico 3 Pacientes atendidos CASE Patología de Base , n=25



***Abreviaturas, Grafico 3**

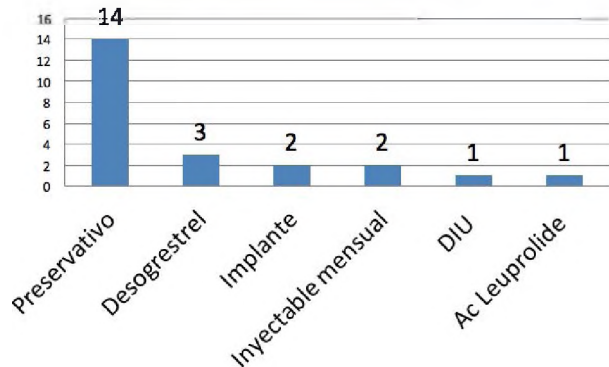
- NMO: Neuromielitis Óptica
- HTA: Hipertensión
- CC: Cardiopatía Congénita
- MG: Miastenia Gravis
- FQP: Fibrosis Quística del Páncreas
- LES: Lupus Eritematoso Sistémico
- EM: Esclerosis Múltiple
- AIJ: Artritis Idiopática Juvenil
- EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

En el grafico 4, se detalla que método anticonceptivo fue prescrito, en el CASE. Las consultas más frecuentes del CASE a las farmacéuticas de Farmacovigilancia, fueron: interacciones de la farmacoterapia con anticonceptivos orales (ACO), por ejemplo del micofenolato, que está

descrito que puede disminuir los niveles en sangre de los ACO por lo que se recomienda utilizar un método adicional, o del Alentuzumab, un anticuerpo monoclonal, que no tiene estudiadas interacciones con ACO, pero del que se sabe que al ser degradado por proteasas no interfiere con el metabolismo por el citocromo P450 hepático de los ACO.

Otro tipo de consultas fueron las relacionadas al nivel de riesgo teratogénico de drogas que no aparecen en el CIME.

Grafico 4: Pacientes atendidos CASE, método Anticonceptivo prescrito, n= 25



Se realizaron y aprobaron por el Comité de Ética y por la Dirección del Hospital, los dos consentimientos informados, uno para los pacientes o sus padres que se nieguen a recibir anticoncepción en situaciones de riesgo y otro antes de administrar un medicamento con sospecha de teratogénesis para los pacientes y sus padres. Ambos fueron publicados en la Intranet del Hospital.

Discusión

La población blanco del estudio analizada en el CASE, fue semejante a la tendencia de OMS respecto al riesgo de embarazo adolescente.⁹

En general se observó durante esta implementación una escasa información



manejada sobre fármacos teratogénicos, por parte de los médicos pediatras, se suma, el poco entrenamiento que poseen sobre salud sexual y reproductiva, a pesar que la conducta sexual adolescente viene modificándose en los últimos tiempos (inicio de relaciones sexuales precoz y cifras crecientes de embarazo adolescente). El programa implementado, si bien es incipiente, cubre un vacío en la seguridad del paciente e involucra al médico y a los farmacéuticos clínicos en la derivación al CASE

Por otro lado aun es necesario medir el impacto global del programa con respecto al estudio inicial de 2016 y desde el aspecto externo al hospital sería importante la integración del programa a un sistema de alcance nacional con ANMAT que contemple el riesgo de toda la población expuesta.

En cuanto a programas similares encontramos que si bien existen a nivel de ministerios de salud y agencias sanitarias regulaciones para determinadas drogas teratogénicas que proveen información y anticoncepción adecuada no existen a nivel hospitalario o institucional. Algunos países cuentan con registros centralizados en los que se invita a mujeres embarazadas recibiendo ciertos grupos de medicamentos a participar de manera tal de contribuir a generar evidencia de riesgo teratogénico. Un ejemplo es el registro de drogas antiepilépticas de América del Norte.

En un estudio retrospectivo en el que se analizaron las indicaciones de medicamentos teratogénicos (de las categorías D y X de la FDA) a adolescentes de entre 14 y 25 años al alta o en atención ambulatoria en un centro pediátrico en

Estados Unidos se observó que sólo en un 28.6% de los casos estaba documentada la prescripción de anticoncepción. Si bien este porcentaje de cobertura es significativamente superior al encontrado en nuestro hospital en los estudios previos a la implementación del programa de prevención, los autores señalan que la provisión de anticoncepción para este grupo de pacientes es aún insuficiente, aunque no proponen acciones de mejora concretas.¹⁶

En otro estudio donde se evalúa la realización de test de embarazo previo a la indicación de medicamentos teratogénicos en el departamento de emergencias de un hospital pediátrico de Washington se observó que sólo se le realizó al 22% de las pacientes en edad fértil.¹⁷

De esta forma otros autores coinciden en el diagnóstico de situación de falta de abordaje apropiado de este aspecto de la seguridad de los medicamentos en pacientes adolescentes. En consonancia con la premisa “medicamentos sin riesgos” (OMS 2017)¹⁸, nuestro equipo seguirá trabajando para ir incrementando las pacientes que se favorezcan con el programa y se espera un gran crecimiento dado el gran número de pacientes candidatos.

Conclusiones

El PPTF se está implementado con éxito y voluntad de ampliarse para lograr incorporar al mismo todas las pacientes candidatas.

Referencias bibliográficas

- ¹ Petracchi, F. Actualización sobre agentes teratógenos. Sociedad Argentina de Diagnóstico Prenatal y Tratamiento (SADIPT) 2015.
- ² Običan S, Scialli AR. Teratogenic exposures. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157C(3):150-169
- ³ Abad Gimeno FJ, Pons Cabrera J, Micó Mérida M et al. Categorías de riesgo de los medicamentos utilizados durante el embarazo: Guía rápida de consulta. *Farmacia de Atención Primaria* 2005; 3(2):49-61.
- ⁴ Bastow B, Isaacs C. *Teratology and Drug Use During Pregnancy*. Medscape, 2016
- ⁵ 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):175-182.
- ⁶ Gadow, E. C., Paz, J. E., López-Camelo, J. S., Dutra, M. D. G., Queenan, J. T., Simpson, J. L Castilla, E. E. (1998). Unintended pregnancies in women delivering at 18 South American hospitals. NFPECLAMC Group. *Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations. Human Reproduction*, 13(7), 1991-1995.
- ⁷ Finer, L. B., & Zolna, M. R. (2011). Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception*, 84(5), 478-485
- ⁸ Schwarz, E. B., Parisi, S. M., Handler, S. M., Koren, G., Shevchik, G., & Fischer, G. S. (2013). Counseling about medication-induced birth defects with clinical decision support in primary care. *Journal of Women's Health*, 22(10), 817-824.
- ⁹ de la Salud, Asamblea Mundial. *Defectos Congénitos: Informe de la secretaría*. No. A63/10. Organización Mundial de la Salud, 2010.
- ¹⁰ Ministerio de Salud de la Nación, OPS y OMS. *Primer informe nacional de relevamiento epidemiológico SIP-Gestión*. 2013
- ¹¹ SAJIG. *Ginecología Infanto Juvenil. Un abordaje interdisciplinario*. 2014. Ed. Jornal-
- ¹² Schufer M, De Luca A, Herrero C, Martellini P, et al. Conocimiento y actitud de los profesionales de la salud frente a la Ley de Salud Sexual y Procreación Responsable y su Programa de Ejecución, Parte II, Buenos Aires: Ministerio de Salud y Ambiente, Comisión Nacional de Programas de Investigación Sanitaria 2006; Págs. 117-283
- ¹³ Rousseau Marcela, Florencia Belleri, Paula Califano, Romina Casasco, Verónica Cohen, María Marta Katsicas, Paula López, Cecilia Martín, Roberto Mato. *Guía Preliminar para la prevención de Teratogénesis causada por medicamentos*. (2018) *Boletín CIME (Centro de Información de Medicamentos)*, 11(42), 1-18 Fundación Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan. Disponible en <http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/cime/junio2018.pdf>, con acceso marzo 2019



¹⁴ FORMULARIO FARMACOTERAPEUTICO 2008, HOSPITAL GARRAHAN, 2008, COMITÉ DE DROGAS, MEDICAMENTOS Y FARMACOVIGILANCIA, Hospital Garrahan. Editorial IRAP. ISBN 978-987-9322-52-9

¹⁵ In DRUGDEX Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics; 2017 [cited 11 may 2017]. Available from: www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.

¹⁶ Stancil SL, Miller M, Briggs H, et al. Contraceptive. Provision to Adolescent Females Prescribed Teratogenic Medications. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20151454

¹⁷ Goyal, M. K., Hersh, A. L., Badolato, G., Luan, X., Trent, M., Zaoutis, T., & Chamberlain, J. M. (2015). Underuse of pregnancy testing for women prescribed teratogenic medications in the emergency department. *AcademicEmergency Medicine*, 22(2), 192-196.

¹⁸ World Health Organization. (2017). Medication without harm (No. WHO/HIS/SDS/2017.6). WorldHealthOrganization.