

Uso de fármacos en mujeres embarazadas y lactantes. Consecuencias en la salud de estas mujeres y en la de su descendencia

RESUM (4000 caràcters)

El uso de fármacos en el embarazo y la lactancia es una circunstancia frecuente para el control de patologías crónicas o tratar problemas médicos agudos.

A pesar de ello, la información sobre seguridad, efectividad y manejo de medicamentos en esta población no está disponible de forma rutinaria, debido a los problemas éticos que comporta la participación de mujeres gestantes y lactantes en ensayos clínicos y la dificultad de equilibrar beneficios y riesgos para ellas y su descendencia en la exposición a medicamentos.

Actualmente, gracias a los programas de prevención de embarazos establecidos por las agencias reguladoras para fármacos con efecto teratógeno y a los sistemas de monitorización de defectos congénitos e identificación de teratógenos, es difícil imaginar una nueva epidemia como la de la talidomida. Sin embargo, en la práctica asistencial los proveedores de salud continúan teniendo dificultades para interpretar y evaluar beneficios y riesgos de gran número de fármacos, y realizar la posterior decisión compartida con las mujeres embarazadas y lactantes que precisan tomar medicación.

Para mejorar la interpretación de los datos, en 2015 la *Food and Drug Administration* (FDA) implantó un nuevo modelo para categorizar los fármacos en el embarazo, *Pregnancy and lactation labelling rule (PLLR)*, con el objetivo de ayudar en la toma de decisiones en la prescripción, que incluye un narrativo que describe riesgos y consideraciones clínicas en 3 apartados: gestación y parto, lactancia y potencial reproductivo en hombres y mujeres. Es un modelo más similar a la normativa europea, donde encontramos información en la ficha técnica del producto. Además, la *European Medicines Agency* (EMA) establece en su Guía de Buena Práctica en Farmacovigilancia para poblaciones específicas; mujeres embarazadas y lactantes, que es necesario realizar estudios observacionales post autorización de seguridad en los fármacos que no puedan ser discontinuados durante el embarazo, fármacos para tratar

enfermedades propias de la gestación/lactancia o los que en estudios preclínicos han mostrado algún tipo de riesgo para la descendencia.

En los últimos años el uso de bases de datos ha permitido realizar estudios farmacoepidemiológicos relacionados con el uso de fármacos durante embarazo y lactancia, permitiendo conocer la exposición a fármacos durante estos periodos y, mediante la vinculación madre-descendencia, estudiar problemas de salud de la descendencia, así como información sobre posibles confusores.

La evaluación del uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia no se ha evaluado en nuestro ámbito mediante este tipo de estudios. Nuestro objetivo es evaluar el uso de fármacos durante embarazo y lactancia mediante un estudio de cohortes de base poblacional con datos de SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria), que incluya mujeres embarazadas y lactantes, así como detectar posibles alteraciones congénitas y otros problemas de salud en el nacimiento y la infancia que puedan ser causados por la exposición a fármacos de las madres durante el embarazo y la lactancia, lo cual permitirá generar nuevas hipótesis de causalidad para futuros estudios que permitan corroborarlas o rechazarlas.

También pretendemos explorar las creencias, experiencias y actitudes sobre el uso de fármacos en embarazo y lactancia desde la perspectiva de las mujeres y sus parejas y de los profesionales de la salud que las atienden mediante un estudio cualitativo exploratorio y un estudio observacional descriptivo mediante la realización de encuestas, para detectar si existen falsas creencias sobre el riesgo o la seguridad de los medicamentos.

Así podremos aportar información que permita mejorar la evaluación del balance beneficio-riesgo de los tratamientos farmacológicos antes de su prescripción a mujeres embarazadas o lactantes y dar soporte a los clínicos en su labor durante el tratamiento y seguimiento de sus pacientes.

RESUM PER AL PÚBLIC NO EXPERT (4000)

Con frecuencia, las mujeres embarazadas y lactantes necesitan tomar medicamentos para tratar enfermedades crónicas o agudas, a pesar de que no siempre existe información sobre cómo estos medicamentos pueden afectar a la salud de la mujer embarazada y lactante o a la del bebé, debido a que el uso de fármacos por parte de estas mujeres no está bien estudiado por razones éticas.

En la actualidad, las agencias de medicamentos establecen programas de prevención de embarazos para aquellos medicamentos que se sabe que pueden producir problemas en el feto. También existen normativas para clasificar los fármacos según si pueden entrañar riesgos para las mujeres y sus bebés. Sin embargo, los profesionales sanitarios que atienden a mujeres embarazadas y lactantes aún encuentran dificultades a la hora de decidir qué medicación pautar en el caso de que estas mujeres la necesiten.

En los últimos años se han realizado estudios con datos procedentes de la historia clínica informatizada para estudiar el uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia, aunque en Cataluña todavía no se ha estudiado.

Con este proyecto pretendemos estudiar el uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia mediante un estudio con la base de datos SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria), que recoge información de la historia clínica electrónica de Atención Primaria en Cataluña, para así poder detectar problemas de salud en las mujeres y en sus hijos e hijas en el nacimiento, así como durante la infancia, que puedan haber sido causados por la toma de fármacos por parte de las madres cuando estaban embarazadas o durante la lactancia.

Para tener una mayor información sobre la toma de medicamentos durante estos períodos, también pretendemos por un lado entrevistar a mujeres embarazadas y lactantes y a sus parejas si así lo desean, y a profesionales sanitarios sobre su experiencia, sus actitudes y la información que tienen sobre el uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia, y por otro, realizar una encuesta a mujeres embarazadas y lactantes para saber si toman correctamente la medicación en caso de necesitarla y si también toman suplementos u otros tratamientos por su cuenta.

Con toda esta información podremos valorar los beneficios que pueden aportar los medicamentos y los posibles riesgos para las mujeres y sus hijos e hijas, y ayudar a los profesionales sanitarios en su labor de toma de decisiones compartida con las mujeres sobre su tratamiento y seguimiento.

En este estudio liderado por mujeres vamos a colaborar un grupo de profesionales sanitarios de diferentes ámbitos: ginecólogas y matronas expertas en el seguimiento de mujeres embarazadas y lactantes, una farmacóloga experta en resolver consultas sobre el uso de medicamentos en diferentes situaciones, como el embarazo y la lactancia, una psicóloga experta en investigación cualitativa a través de entrevistas y en salud reproductiva de las mujeres, y farmacólogas y farmacéuticas expertas en investigación sobre medicamentos y con experiencia en estudios a partir de bases de datos de la historia clínica electrónica.

Todos los resultados que obtengamos con nuestro estudio serán publicados y difundidos.

KEYWORDS

Pregnancy; Breastfeeding; Drug Utilization; Electronic Health Records; Congenital Abnormalities; Abortion, Spontaneous.

ANTECEDENTS, HIPÒTESIS I OBJECTIUS, METODOLOGIA I RESULTATS

ESPERATS (25000 caràcters)

Antecedents

El uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia ha sido debatido y poco estudiado, sobre todo debido a los problemas éticos que comporta la participación de estas mujeres en ensayos clínicos, a pesar de que el uso o no de fármacos puede implicar riesgos para la salud de la gestante y la de su descendencia.^{1,2}

Actualmente, gracias a los programas de prevención de embarazos establecidos por las agencias reguladoras y a los sistemas de monitorización de defectos congénitos e identificación de teratógenos, es difícil imaginar una nueva epidemia como la de la

talidomida.³ Pero no solo se desconoce el riesgo de malformaciones congénitas, sino también el de aparición de otros problemas en el periodo perinatal o durante la infancia, como el dietiniletilbestrol y el riesgo de adenocarcinoma vaginal en edad puberal,⁴ o el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico con ácido valproico.⁵⁻⁷ La FDA estableció una clasificación de fármacos en 2015, *Pregnancy and lactation labelling rule (PLLR)*, que pretende ayudar en la toma de decisiones en la prescripción y en el que se incluye un narrativo que describe los riesgos y consideraciones clínicas diferenciados en: gestación (incluyendo el parto), lactancia y potencial reproductivo en hombres y mujeres.⁸

La EMA establece en su Guía de Buena Práctica en Farmacovigilancia para poblaciones específicas; mujeres embarazadas y lactantes, que es necesario realizar estudios observacionales post autorización de seguridad en aquellos fármacos que no puedan ser discontinuados durante el embarazo, fármacos para tratar enfermedades propias de la gestación/lactancia o fármacos que en estudios preclínicos han mostrado algún tipo de riesgo para la descendencia.^{1,9}

A pesar de las alertas del uso de fármacos en el embarazo, no siempre es recomendable suspender tratamientos crónicos durante el embarazo y la lactancia debido al posible aumento del riesgo de complicaciones de la enfermedad en la madre o en la descendencia. Algunas de estas condiciones serían el asma, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, diabetes pregestacionales, epilepsia o trastornos psiquiátricos. En estos casos es importante monitorizar estrechamente la evolución del embarazo, las patologías de la mujer, y las posibles consecuencias en los recién nacidos, motivo por el cual estas gestaciones se siguen en las denominadas consultas de obstetricia de alto riesgo.

Se han publicado diferentes estudios con información extraída a través de encuestas o entrevistas,¹⁰⁻¹⁴ y durante las últimas décadas se han llevado a cabo varios estudios poblacionales en Europa con bases de datos procedentes de la historia clínica electrónica, que ofrecen numerosas ventajas a la hora de estudiar la seguridad en el uso de medicamentos en la gestación y la lactancia y en la descendencia y a la vez han demostrado la necesidad de desarrollar estrategias de mejora en la seguridad de la prescripción farmacológica durante los períodos de gestación y lactancia materna.¹⁵⁻²⁰

Debido a que la historia clínica electrónica de Cataluña carece de un registro único para identificar el período de gestación de manera inequívoca, hasta la fecha, el equipo investigador ha utilizado datos procedentes de la historia clínica de Atención Primaria (AP) y datos procedentes de los registros de los equipos de Atención a la Salud Sexual y Reproductiva (ASSIR) vinculados a la historia clínica electrónica de AP para desarrollar un algoritmo de identificación de embarazo que ha permitido identificar la totalidad de mujeres con registros compatibles con embarazo desde 2011 a 2020, determinar la duración del embarazo e identificar los trimestres, y determinar el desenlace de la gestación. A continuación, pretendemos desarrollar un algoritmo de lactancia que nos permita identificar la totalidad de mujeres con registros compatibles con lactancia, mediante variables registradas en el módulo ASSIR, códigos diagnósticos asociados a lactancia y registro de lactancia en el módulo *Infància amb salut*.

También se ha conseguido vincular la descendencia a sus madres a través de los registros electrónicos de AP de salud, lo que permitirá establecer relaciones entre la exposición a fármacos de las madres y los problemas de salud en la descendencia.

Debido a los motivos expuestos, es de gran importancia llevar a cabo estudios epidemiológicos extensos en nuestro entorno que evalúen la medicación prescrita en mujeres embarazadas y lactantes para poder identificar su correlación con condiciones en su descendencia. Esta información será complementada con un estudio cualitativo para explorar las creencias, experiencias y actitudes sobre el uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia desde la perspectiva de las mujeres y de los profesionales de la salud que las atienden. También se realizará un estudio observacional descriptivo mediante encuestas a mujeres embarazadas y lactantes para poder detectar aquellos fármacos o suplementos nutricionales que tomen por su cuenta durante el embarazo y la lactancia y por lo tanto no registrados en las historias clínicas de AP o ASSIR.

Referencias bibliográficas

1. CHMP. EMEA/CHMP/313666/2005 - Guideline on the Exposure to Medicinal Products During Pregnancy : Need for Post-Authorisation Data. Eur Med Agency. 2005;(November):21
2. Briggs G et al. Drugs in pregnancy and lactation: a reference and neonatal risk.

- 10th ed. Wolters Kluwer Health, editor. Philadelphia, USA; 2015
3. Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology*. 1988 Sep;38(3):203–15
 4. Huo D et al. Incidence rates and risks of diethylstilbestrol-related clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix: Update after 40-year follow-up. *Gynecol Oncol*. 2017;146(3):566–71
 5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa: Ácido Valproico: Nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo. 2018;1–3
 6. Blotière PO et al. Dispensing of Potentially Harmful Prescription Drugs in 1.8 Million Pregnant Women in France: A Nationwide Study Based on Two Risk Classification Systems. *Drug Saf*. 2021;(3)
 7. Thomas S V et al. Malformation risk of new anti-epileptic drugs in women with epilepsy; observational data from the Kerala registry of epilepsy and pregnancy (KREP). *Seizure*. 2021;93(August):127–32
 8. FDA. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule. *Fed Regist*. 2014;79(233):72063–103
 9. EMA. Good pharmacovigilance practices. 2017. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
 10. CGDUP. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (C.G.D.U.P.). *Int J Gynecol Obstet*. 1992 Nov;39(3):185–96
 11. Amundsen S et al. Use of antimigraine medications and information needs during pregnancy and breastfeeding: a cross-sectional study among 401 Norwegian women. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(12):1525–35
 12. Mitchell AA et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jul;205(1):51.e1-51.e8
 13. Sabo A et al. Collaborative study on drug use in pregnancy: The results of the

- follow-up 10 years after (Novi Sad centre). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10(3):229–35
14. The DUP Working Group. A multicenter study of drug use during pregnancy in Spain (IV). The drugs used during lactation. The DUP Working Group Spain. *Med Clin (Barc)*. 1992 May 16;98(19):726–30
 15. Olesen C et al. Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system. A population-based study among Danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78(8):686–92
 16. Ehrenstein V et al. Oseltamivir in pregnancy and birth outcomes. *BMC Infect Dis.* 2018 Dec 16;18(1):519
 17. Engeland A et al. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106 000 pregnancies in Norway 2004-2006. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(5):653–60
 18. Cea Soriano L et al. Feasibility study to identify women of childbearing age at risk of pregnancy not using any contraception in the Health Improvement Network (THIN) database. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020;20(1):1–8
 19. Sanchez Ortiz S et al. An algorithm to identify pregnancies in BIFAP Primary Care database in Spain: Results from a cohort of 155 419 pregnancies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(1):57–68
 20. Thurin NH et al. From Inception to ConcePTION: Genesis of a Network to Support Better Monitoring and Communication of Medication Safety During Pregnancy and Breastfeeding. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Nov 26;0(0):1–11

Hipótesis

- El uso de la base de datos SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria) podría describir la utilización de fármacos durante el embarazo y la lactancia y mediante su análisis evaluar las consecuencias en la descendencia, permitiendo implementar mejoras en las herramientas de soporte a la prescripción durante el embarazo y la lactancia.
- Mediante el estudio cualitativo en mujeres embarazadas y lactantes, sus parejas y los profesionales que las atienden y la realización de encuestas a

mujeres embarazadas y en período de lactancia podremos conocer percepciones, miedos y actitudes frente al consumo de fármacos y qué fármacos utilizan fuera del circuito de prescripción electrónica de AP.

Objetivos

- I. Describir el uso de fármacos, suplementos y vacunas durante la gestación y la lactancia y sus efectos sobre la mujer embarazada y lactante y sobre su descendencia.
 - i. Desarrollar el algoritmo de lactancia para identificar a las mujeres lactantes durante el período de estudio.
 - ii. Describir el uso de fármacos, suplementos y vacunas durante la gestación y la lactancia.
 - iii. Estudiar los efectos de los fármacos sobre la gestación y su descendencia según las diferentes exposiciones.
- II. Explorar las creencias, experiencias y actitudes sobre el uso de fármacos durante el embarazo y en el proceso de lactancia desde la perspectiva de las mujeres con y sin patologías crónicas, la de sus parejas y la de los profesionales de la salud.
- III. Analizar el uso de medicamentos y la adherencia durante el embarazo y la lactancia, incluyendo medicamentos fuera del circuito de prescripción, y describir a quién acuden las mujeres embarazadas y lactantes en caso de presentar dudas sobre el uso de fármacos

Metodología

Estudio de metodología mixta compuesto por tres subestudios para evaluar los tres objetivos generales:

Objetivo 1: estudio observacional de cohortes

Período de estudio

2022: desarrollo del algoritmo de lactancia y descripción del uso de fármacos con los datos de SIDIAP disponibles (2011-2020).

2023: nueva extracción de datos de SIDIAP para el período 2013-2022, para completar los objetivos del estudio de cohortes.

Población

Mujeres en edad fértil, de 12 a 50 años, embarazadas y/o lactantes, registradas en SIDIAP. Para identificar a estas mujeres se ha elaborado previamente el algoritmo de identificación de la gestación y ahora desarrollaremos el algoritmo para la identificación de la lactancia a partir de los registros electrónicos de salud.

Fuente de datos

SIDIAP, que contiene información clínica pseudonimizada de los 279 centros de AP (CAP) del Instituto Catalán de la Salud (ICS), que prestan servicio a una población de 5,8 millones de personas (aproximadamente 80% de la población catalana).

Profesionales de medicina de familia, enfermería, pediatría, obstetricia y ginecología, trabajo social, odontología y administrativo registran en ECAP (historia clínica electrónica del ICS) las siguientes variables: datos sociodemográficos, medidas antropométricas, problemas de salud, derivaciones a especialistas, parámetros clínicos, hábitos tóxicos, datos de laboratorio, prescripciones y sus correspondientes datos de facturación de farmacia, incapacidad laboral, y fecha de muerte. El módulo ASSIR del ECAP se encuentra disponible en los centros ASSIR y es utilizado por ginecólogas y matronas para registrar las variables relativas a la salud sexual y reproductiva.

También se obtendrán datos de problemas de salud en la descendencia del conjunto mínimo de datos al alta hospitalaria de hospitalizaciones de agudos (CMBD-HA).

SIDIAP tiene vinculados los hijos con sus madres, lo que permitiría establecer una relación entre la exposición a fármacos y los problemas de salud en la descendencia.

Tamaño muestral

La muestra la compondrán todas las mujeres de entre 12 y 50 años con embarazo y/o lactancia identificados mediante los algoritmos y con prescripción de algún fármaco durante el período de gestación y/o lactancia. En 2020 había 45 542 registros de asistencia para supervisión de embarazo normal (código Z34) en el módulo ASSIR. Esta cifra supone un 78,8% de los partos en Cataluña ese año.

La muestra de descendencia la compondrán todos los hijos nacidos vivos de las mujeres embarazadas durante el período de estudio. La base de datos SIDIAP proporciona una vinculación madre-hijo/a con probabilidad cercana al 100% en un 67% de los casos de embarazo registrados.

Variables

Exposición a fármacos en el embarazo: Las mujeres incluidas se clasificarán como expuestas si tienen alguna prescripción y/o dispensación de algún fármaco desde 3 meses antes de la fecha de la última regla hasta 3 meses después de la fecha del resultado final del embarazo (aborto o parto). Se analizará la exposición según el trimestre de embarazo.

Se analizarán los desenlaces de las gestaciones expuestas a fármacos mediante las variables: fin de gestación por parto vaginal, cesárea, prematuridad, aborto espontáneo, interrupción voluntaria del embarazo, interrupción del embarazo por malformación fetal o por patología materna grave, muerte fetal, mola hidatiforme, embarazo ectópico o fin de seguimiento de la paciente, así como los problemas de salud registrados durante el embarazo.

Exposición a fármacos en la lactancia: Las mujeres incluidas se clasificarán como expuestas si tienen alguna prescripción y/o dispensación de cualquier fármaco desde 1 mes antes de la fecha del parto hasta la fecha del fin del período de lactancia (6 meses después del parto en las que tengan registro de lactancia).

Se analizarán los problemas de salud de la descendencia registrados en la historia clínica de los hijos cuyas madres han estado expuestas a fármacos durante la gestación y/o la lactancia, en lo referente a afecciones perinatales y malformaciones, así como el resto de procesos de salud que se registren.

Variables sociodemográficas de las madres: Fecha (período) de embarazo, fecha (período) de lactancia, edad, índice socioeconómico, nacionalidad, hábitos tóxicos.

Variables clínicas de las madres: Visitas médicas, comorbilidades, complicaciones de la gestación o perinatales, uso de fármacos, vacunas y suplementos durante la gestación.

Variables sociodemográficas de la descendencia: Fecha de nacimiento, sexo, variables antropométricas.

Variables clínicas de la descendencia: Alteraciones congénitas y perinatales y otras enfermedades registradas en CMBD-HA o ECAP.

Análisis estadístico

Para determinar la exposición a los fármacos de interés durante las diferentes fases de estudio: semanas previas, fecha exacta de embarazo, tres trimestres de embarazo, lactancia y primer año después del parto; usaremos modelos no paramétricos de estimación del tratamiento más probable, combinado o no, haciendo uso de los registros de prescripción electrónica y/o dispensación en farmacia.

Los datos sociodemográficos y clínicos basales de la población de estudio se describirán mediante frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas y mediante media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico para las variables continuas. En modelos univariados, se utilizarán el test de Ji-cuadrado o test exacto de Fisher para variables categóricas y el test de t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas.

La evaluación de la exposición a fármacos en las madres y el riesgo de enfermedades y alteraciones congénitas en la descendencia se realizará mediante modelos logísticos de riesgos relativos. Se determinará el ajuste por factores de riesgo según las características de la población de estudio. Para minimizar el potencial sesgo inherente en los análisis con bases de datos, se planteará el uso de métodos similares al apareamiento por puntaje de propensión. Todo análisis estadístico se llevará a cabo con el paquete estadístico R 4.1.1 o superior.

Objetivo 2: estudio cualitativo exploratorio y de aproximación fenomenológica

Período de estudio

2022: 4 meses para las entrevistas a mujeres embarazadas o lactantes y sus parejas, 2 meses para los grupos focales con profesionales sanitarios y 6 meses para la transcripción y análisis del contenido de las entrevistas.

Población

- Grupo A: Mujeres embarazadas o en proceso de lactancia.
- Grupo B: Parejas de mujeres gestantes o lactantes.
- Grupo C: Profesionales de salud que atienden a mujeres embarazadas o lactantes del ámbito de AP y hospitalario.

Ámbito de estudio: Centros ASSIR, CAP y hospitales de Catalunya.

Reclutamiento

El reclutamiento será a partir de informantes clave del ámbito de la AP y hospitalaria. Se seleccionarán los perfiles mediante la historia clínica electrónica y el informante clave (persona con acceso a la historia clínica) y se invitará a las mujeres y a sus parejas a participar en el estudio (información telefónica o presencial en la consulta). Se le entregará (consulta presencial) o se le explicará (contacto telefónico) la hoja de información del estudio y el consentimiento informado. El informante clave hará las explicaciones correspondientes sobre el estudio a la mujer y se dejará espacio para responder todas las preguntas que puedan surgir.

Muestreo y tamaño de muestra

Se realizará un muestreo intencional, razonado y de tipo teórico para los dos grupos de participantes.

- Grupo A; Se tendrán en cuenta las siguientes variables: edad (<18; 18-34; 35-45; >45 años), ausencia o presencia de enfermedad crónica, enfermedades durante el embarazo y ámbito de atención (primaria y hospitalaria). Se incluirán personas de diferentes países de origen, diferente nivel socioeconómico y se incluirá en el muestreo personas que no inician el tratamiento farmacológico prescrito. El tamaño estimado de la muestra para este grupo será de 35 mujeres.
- Grupo B; Se tendrá en cuenta las variables: sexo, edad (<18; 18-34; 35-45; >45 años), la inclusión de personas con diferente país de origen y nivel socioeconómico. Se reclutará a unas 35 personas de este grupo.
- Grupo C; se tendrán en cuenta las variables: sexo, edad, perfil profesional y ámbito de atención (primaria y hospitalaria). El tamaño estimado de la muestra será de 40 profesionales (4 grupos focales, 10 participantes/grupo).

Se seguirán criterios de saturación de la información para determinar el tamaño de la muestra final, en el que se tendrá en cuenta criterios para buscar la máxima pluralidad de los discursos.

Técnicas de generación de la información

- Grupo A: La técnica serán las entrevistas individuales semi-estructuradas, con duración máxima de 60 minutos. Las áreas temáticas de las entrevistas estarán relacionadas con creencias, experiencias y actitudes en relación a: 1) salud, embarazo y lactancia 2) uso de fármacos 3) percepción riesgo en el consumo 4) adherencia 5) consumo de otras medicaciones y/o suplementos 6) uso de fármacos y salud del bebé.
- Grupo B: La técnica serán entrevistas individuales semi-estructuradas, con duración máxima de 60 minutos, también relacionadas con las creencias, experiencias y actitudes mencionadas para el grupo A.
- Grupo C: La técnica para este grupo serán las entrevistas grupales, concretamente los grupos focales, con duración máxima de 90 minutos. Las áreas temáticas serán: 1) embarazo y enfermedades crónicas; 2) enfermedades durante el embarazo y tratamientos 3) actitudes de la mujer embarazada en la medicación 3) adherencia en mujeres embarazadas y durante la lactancia 4) no iniciación en la prescripción 5) embarazo y lactancia con medicación y salud del bebé.

Ambas técnicas serán moderadas por una persona con experiencia en la técnica. Se realizarán en un lugar accesible para el/la participante. Se grabarán en audio con el previo consentimiento de las personas participantes para después realizar la transcripción literal y sistemática. En función de la situación epidemiológica de la pandemia del COVID-19 se realizarán online con una plataforma segura según la normativa vigente.

Plan de análisis

Se realizará un análisis de contenido temático siguiendo los siguientes pasos: a) intuiciones pre-analíticas, b) proceso de codificación, c) agrupación por analogía de los códigos en categorías, d) categorización, e) construcción del marco textual. Para el análisis se utilizará el software Atlas Ti. Como criterio de rigor y calidad se realizará una triangulación de analistas para establecer el consenso de la categorización.

Objetivo 3: estudio observacional descriptivo mediante la realización de encuestas

Período de estudio

2024: 10 meses para la elaboración y pilotaje, realización y análisis de las encuestas.

Población de estudio

Mujeres embarazadas y lactantes de 12 a 50 años de diferentes características sociodemográficas cuyos embarazos son seguidos en centros ASSIR.

Fuente de datos

Una vez analizados los datos de los objetivos 1 y 2 se diseñará una encuesta y con cuyos resultados se describirán el uso y la adherencia de medicamentos y suplementos que se encuentran fuera del circuito de prescripción. Las encuestas se realizarán 75% online, a través de la plataforma REDCap, y 25% de manera presencial, aprovechando alguna visita de seguimiento en el ASSIR.

Tamaño de muestra

Se ofrecerá la participación en la encuesta a 1000 mujeres embarazadas y lactantes, de todos los territorios de Cataluña y con diferentes características sociodemográficas.

Variables

Sociodemográficas, medicamentos y suplementos que toman estas mujeres durante el embarazo o lactancia, desde cuando los toman, cómo los toman y quien los ha prescrito o recomendado.

Análisis estadístico

Los datos sociodemográficos y clínicos basales de la población de estudio se describirán mediante frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas y mediante media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico en el caso de las variables continuas. En modelos univariados, se utilizarán el test de Ji-cuadrado o test exacto de Fisher para variables categóricas y el test de t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas, a convenir.

Aspectos éticos y de confidencialidad de datos

El estudio se desarrollará según las normas nacionales e internacionales (Declaración de Helsinki) sobre aspectos éticos y de Buenas Prácticas en Investigación.

El protocolo se presentará para su evaluación por el Comité Ético de Investigación (CEIm) del *Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol* (IDIAPJGol).

Atendiendo a la naturaleza de los datos y de acuerdo a lo establecido por Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales se establecerá el nivel de seguridad adecuado. Los datos incluidos

en la base de datos SIDIAP están pseudonimizados e identificados con un código interno que imposibilita la identificación de los sujetos incluidos en el estudio. Se elaborará una hoja de información y un consentimiento informado para las participantes del estudio cualitativo.

Resultados esperados

La finalidad de este proyecto de investigación es aportar evidencia científica sobre el uso de fármacos en mujeres embarazadas y lactantes y sus consecuencias en su salud y en la de su descendencia. Los resultados ayudarán a comprender mejor el riesgo de defectos congénitos y otros efectos adversos en la salud de las mujeres y de su descendencia por la exposición materna a los medicamentos, y desarrollar planes farmacoterapéuticos óptimos para el abordaje de patologías crónicas y agudas.

El proyecto incluye recoger las creencias, experiencias y actitudes sobre el uso de fármacos en estas poblaciones desde la perspectiva de las mujeres y sus parejas y la de los profesionales de la salud mediante un estudio cualitativo con el fin de aumentar el conocimiento y el compromiso de los proveedores de salud con respecto a la farmacoterapia y detallar la información disponible en las consultas preconcepcionales favoreciendo la toma de decisiones compartida. Los resultados de este estudio cualitativo ayudarán a la transferabilidad de los resultados y a que se puedan modular los servicios de salud hacia las mujeres gestantes y lactantes en base a sus propias necesidades.

Además, este proyecto consolidará el papel de las bases de datos electrónicas de salud como fuentes de datos de valor para evaluar el uso y la seguridad de los medicamentos durante el embarazo y la lactancia.

PLAN DE TRABAJO (5000)

1. Presentación del protocolo del estudio al CEIm del IDIAPJGol para su evaluación: Maria Giner Soriano.

2. Presentación del protocolo de subestudio del objetivo 1 al Comité Científico de SIDIAP para su evaluación: Cristina Vedia Urgell.
3. Registro del estudio en el EUPAS Register de ENCePP: Maria Giner Soriano.
4. Desarrollo del algoritmo de identificación de mujeres lactantes (objetivo 1): se llevará a cabo con los datos ya disponibles de SIDIAP con la colaboración del *data manager* que se contratará para el proyecto y todo el equipo investigador.
5. Manejo de datos (datos SIDIAP, objetivo 1): se contratará una persona con funciones de *data manager*/estadístico.
6. Revisión bibliográfica y elaboración de hipótesis sobre las posibles consecuencias del uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia (objetivo 1): Marta Lestón Vázquez, Cristina Aguilera Martín, Antònia Agustí Escasany, Lina Camacho Arteaga.
7. Operativización de variables y nueva extracción de datos de SIDIAP para el objetivo 1: se solicitará una extracción de datos desde enero de 2013 a diciembre de 2022. Será necesario el trabajo en equipo principalmente del *data manager*, Marta Lestón Vázquez, Carles Vilaplana Carnerero y Maria Giner Soriano.
8. Análisis estadístico descriptivo e interpretación de resultados del uso de fármacos, suplementos y vacunas durante la gestación y sus efectos sobre la salud de la mujer embarazada (objetivo 1): el análisis estadístico lo llevará a cabo la persona contratada con este fin y en la interpretación de resultados participará todo el equipo investigador.
9. Análisis estadístico descriptivo e interpretación de resultados del uso de fármacos, suplementos y vacunas durante la lactancia y sus efectos sobre la salud de la mujer lactante (objetivo 1): el análisis estadístico lo llevará a cabo la persona contratada con este fin y en la interpretación de resultados participará todo el equipo investigador.
10. Análisis estadístico descriptivo e interpretación de resultados de los efectos del uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia sobre la descendencia de estas mujeres (objetivo 1): el análisis estadístico lo llevará a cabo la persona

contratada con este fin y en la interpretación de resultados participará todo el equipo investigador.

11. Entrevistas a mujeres embarazadas y lactantes y a sus parejas (objetivo 2): el estudio cualitativo será liderado por Laura Medina Perucha, con el soporte de una persona que se contratará con este fin. Se llevarán a cabo 70 entrevistas individuales de 1 hora de duración máxima; 35 entrevistas a mujeres embarazadas y/o lactantes y 35 entrevistas a parejas de mujeres embarazadas y/o lactantes que pueden o no haber participado en las entrevistas individuales.
12. Entrevistas a profesionales sanitarios (objetivo 2): el estudio cualitativo será liderado por Laura Medina Perucha, con el soporte de una persona que se contratará con este fin. Se llevarán a cabo 4 grupos focales incluyendo a 40 profesionales (10 por grupo) y con una duración máxima de 90 minutos cada uno.
13. Transcripción y análisis de las entrevistas. Elaboración del informe de los resultados obtenidos (objetivo 2): el estudio cualitativo será liderado por Laura Medina Perucha, con el soporte de una persona que se contratará con este fin. En la elaboración y revisión del informe participará todo el equipo investigador.
14. Elaboración de una encuesta a mujeres embarazadas y lactantes que son controladas en centros ASSIR (objetivo 3): esta tarea será liderada por las investigadoras de los ASSIR, con soporte del resto del equipo investigador.
15. Realización de encuestas a mujeres embarazadas y en período de lactancia (objetivo 3): el reclutamiento de las participantes será llevado a cabo por las investigadoras que trabajan en los centros ASSIR. Las encuestas se realizarán 75% online, a través de la plataforma REDCap, y 25% de manera presencial, aprovechando alguna visita de seguimiento en el ASSIR.
16. Análisis de los resultados obtenidos en las encuestas (objetivo 3): en esta tarea participará el *data manager* junto con todo el equipo investigador.
17. Difusión de los resultados en jornadas, congresos y revistas científicas: en esta tarea participará todo el equipo investigador.

18. Elaboración del informe final del estudio: Cristina Vedia Urgell y Maria Giner Soriano.
19. Elaboración de la tesis doctoral de la doctoranda Marta Lestón Vázquez, co-dirigida por Rosa Morros Pedrós y Maria Giner Soriano. La doctoranda lleva a cabo su tesis doctoral desde el curso 2020-2021, por lo que está prevista su defensa a final del curso 2022-2023.

PERSPECTIVA DE GÈNERE (5000)

El uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia ha sido poco estudiado, sobre todo debido a los problemas éticos que comporta la participación de estas mujeres en ensayos clínicos al considerarlas población vulnerable, igual que los efectos del embarazo sobre patologías crónicas preexistentes también han sido escasamente estudiados.

Por la escasa investigación desarrollada no podemos establecer un adecuado balance riesgo-beneficio a pesar de saber que durante el periodo gestacional o de lactancia las mujeres pueden necesitar, bien por patologías crónicas o procesos intercurrentes, el uso de numerosos fármacos que actualmente se encuentran no recomendados en su ficha técnica, desestimando en ocasiones su prescripción.

En todas las especialidades médicas, la información sobre la seguridad de los medicamentos para mujeres embarazadas y lactantes debe establecerse con mayor precisión y de una manera más adecuada para la aplicación clínica, velando porque las mujeres embarazadas y lactantes accedan a tratamientos efectivos, seguros y de una forma equitativa, al igual que los hombres, con aspiración legítima a recibir los mejores tratamientos para sus dolencias en todas las etapas de su vida.

Con este fin, es necesario incrementar la cantidad y calidad de la investigación sobre seguridad y eficacia de los tratamientos farmacoterapéuticos utilizados en mujeres embarazadas y lactantes, y obtener datos clínicamente significativos y relevantes para condiciones específicas y coexistentes en mujeres embarazadas y lactantes, de modo que podamos ofrecer a las mujeres la información más detallada posible que le

permita evaluar el riesgo y el beneficio de una manera realista y desarrollar su autonomía en las decisiones compartidas.

Por ello el objetivo de nuestra propuesta colaborativa multidisciplinar entre diferentes grupos de investigación liderados por mujeres es aportar evidencia científica sobre el uso de fármacos en estas mujeres y las consecuencias en su propia salud y en la de su descendencia, es decir, presentamos una propuesta elaborada por mujeres y para mujeres.

Una de las fortalezas del proyecto es el empleo de información ya existente en la base de datos de AP que proporciona una identificación de mujeres embarazadas y lactantes para desarrollar futuras investigaciones en estas poblaciones, empleando además registros con vinculación materno-infantil.

Nuestra propuesta contribuirá a reducir el androcentrismo en la investigación y en la asistencia sanitaria, puesto que planteamos un estudio liderado por mujeres, con una línea de investigación que se inició con el objetivo de velar por la salud de las mujeres y la de sus hijos e hijas.

El equipo investigador de este proyecto está comprometido a aplicar la perspectiva de género durante todo el transcurso del estudio y en todas sus tareas investigadoras para poder visibilizar las necesidades en salud de la población femenina.

TRANSFERABILITAT, APLICABILITAT I IMPLEMENTACIÓ DE RESULTATS, I OPORTUNITAT DE LA PROPOSTA (10000)

El uso de fármacos durante el embarazo y lactancia siempre ha sido un tema con escasas referencias debido a la falta de evidencia. Nos enfrentamos a unas recomendaciones restrictivas en cuanto al uso de fármacos durante la gestación y la lactancia sin haber evaluado las posibles consecuencias en la salud y el bienestar de las mujeres. Por la escasa investigación no podemos establecer un adecuado balance riesgo-beneficio a pesar de saber que durante el periodo gestacional o de lactancia las mujeres pueden necesitar, bien por patologías crónicas o procesos intercurrentes, el uso de numerosos fármacos que actualmente se encuentran no recomendados en su ficha técnica.

El generar conocimiento en el ámbito de la farmacoterapia en las mujeres gestantes o en periodo de lactancia puede ser de gran ayuda a los facultativos en su práctica clínica habitual, permitiendo establecer riesgos a los diferentes fármacos en condiciones de práctica clínica. Este conocimiento podría derivar en recomendaciones en forma de guías de práctica clínica para el personal facultativo (medicina de familia, ginecología, enfermería, farmacia, etc.) y para las propias mujeres que quieren quedarse embarazadas y presentan problemas de salud que requieren tratamiento farmacológico.

Hasta la fecha, solo se ha publicado un estudio en el ámbito nacional con bases de datos que relacionen la exposición a fármacos durante el embarazo o la lactancia y sus efectos en la descendencia, y nuestro proyecto podría ser un referente para futuras recomendaciones e investigaciones más específicas. Los sistemas basados en bases de datos poblacionales, debido a su amplia cobertura y a su completa disponibilidad de información sociodemográfica y clínica, son una oportunidad inmejorable para poder identificar a un elevado número de gestantes y los tratamientos farmacológicos de las mismas, el patrón de uso de estos fármacos y los riesgos a nivel de teratogenia y/o posterior desarrollo de patologías por parte de la descendencia en un largo seguimiento. Se trata de una línea de investigación pionera, puesto que en España no se han publicado estudios con bases de datos que contesten a preguntas sobre el riesgo del uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia.

Si bien en determinadas patologías en atención primaria puede contemplarse la alternativa del no tratamiento farmacológico en la mujer durante la gestación y la lactancia, esta solución no siempre sería viable desde un punto de vista pragmático. Por ello es importantísimo realizar este tipo de investigación observacional ya que éticamente es reprobable someter a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia a ensayos clínicos para estudiar el riesgo para su descendencia.

Cada vez más la farmacovigilancia de los nuevos medicamentos se centra en el estudio de grandes grupos poblacionales a partir de la suma de diferentes bases de datos y el estudio de poblaciones vulnerables como la gestación o la lactancia resulta especialmente interesante. Además debería incrementarse el estudio de los efectos de los fármacos en las mujeres, ya que por su exclusión sistemática de los ensayos clínicos

relacionados con su fase fértil nos impide tener la misma evidencia en eficacia y seguridad que con los hombres.

Los resultados obtenidos con este estudio nos permitirán, además de obtener publicaciones de elevado impacto y realizar al menos una tesis doctoral, disseminar el conocimiento entre aquellos facultativos que cada día prescriben medicación a mujeres en edad fértil, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, e implementar herramientas que nos permitan dar soporte a los profesionales prescriptores y realizar el análisis de los posibles efectos adversos de los nuevos fármacos en las mujeres embarazadas, y en este caso, de su descendencia podría ayudar a la toma de decisiones terapéuticas por parte de los facultativos, aumentando el beneficio del tratamiento y disminuyendo los posibles riesgos dando un nuevo enfoque a la actualmente vigente prohibición global al uso de fármacos en estas mujeres, ayudando a decidir si iniciar, continuar o suspender un tratamiento, o sustituirlo por uno menos teratógico.

Algunas de las aplicaciones que se pueden derivar de los resultados de nuestra propuesta de investigación incluirían la elaboración de una guía con recomendaciones sobre el uso de los fármacos más frecuentemente utilizados durante el embarazo y la lactancia dirigida a profesionales sanitarios, el diseño de un aplicativo de consulta para los profesionales prescriptores (con las recomendaciones de la guía, etc.) en el momento de la prescripción de fármacos en mujeres embarazadas y lactantes, la implementación y actualización de alertas en los programas de historia clínica electrónica (ECAP y módulo ASSIR), llevar a cabo una serie de intervenciones sobre la adecuación de la prescripción farmacológica en caso que se detecten prescripciones inadecuadas, impartir cursos de formación a profesionales que atienden mujeres embarazadas y lactantes, o diseñar e implementar una app o plataforma informativa dirigida a profesionales y/o mujeres embarazadas y lactantes.

DESCRIPCIÓ DEL GRUP DE RECERCA AL QUAL PERTANY LA IP

Unitat d'Estudis del Medicament (UEM): grupo del IDIAPJGol que tiene como objetivos proporcionar evidencia científica sobre medicamentos en AP y dar soporte a los grupos de investigación en Catalunya que lleven a cabo proyectos dentro de estas líneas.

Estructura dels grups de recerca que participen en la proposta (10000)

La composición del equipo investigador es paritaria, ya que el 91% está integrado por mujeres (11 mujeres y 1 hombre), y el liderazgo del proyecto (Cristina Vedia) y el de todos los grupos de investigación participantes es femenino.

El grupo **Unitat d'Estudis del Medicament (UEM)** es un grupo multidisciplinar formado por 12 miembros; 8 mujeres y 4 hombres, liderado por la Dra. Rosa Morros, con una amplia trayectoria investigadora y acreditado en 2020 por el IDIAPJGol como grupo de investigación consolidado. Sus principales objetivos son: a) proporcionar evidencia científica a través de ensayos clínicos independientes en el ámbito de la AP y de estudios observacionales en farmacoepidemiología y farmacovigilancia en diferentes poblaciones con datos procedentes de la base de datos de SIDIAP y b) dar soporte en estos ámbitos a los grupos de investigación en Cataluña que lleven a cabo proyectos dentro de estas líneas. Las personas de la UEM directamente implicadas en este proyecto son:

- **Cristina Vedia Urgell** es la Investigadora Principal (IP) de este proyecto. Es médica especialista en farmacología clínica y doctora en medicina. Es profesora asociada del Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la Universidad Autònoma de Barcelona (UAB). Trabaja como farmacóloga clínica en AP del ICS desde hace más de 25 años en actividades relacionadas con el medicamento. Participa en distintos grupos de trabajo y comités de AP en el ICS y en el CatSalut. En la Dirección de AP Metropolitana Nord (MN) es la responsable de farmacia de la coordinación con otros especialistas, por lo que ha trabajado estrechamente con ginecólogas y matronas, participando como autora de la *Guia farmacoterapèutica. ASSIR* y de la Guía Farmacoterapéutica electrónica de enfermedades de transmisión sexual, en la creación de los indicadores del estándar de prescripción farmacéutica del ICS para el ASSIR, y resolviendo consultas clínicas de los profesionales. Es autora del libro "Guía de

fármacos en el embarazo y la lactancia” Ed. Mayo 2004 y sus ediciones posteriores (2006, 2009, 2012) y ha participado en la implementación de alertas de seguridad para pacientes embarazadas o lactantes en ECAP. Es referente de investigación de la unidad de farmacia, con experiencia investigadora en estudios de cohortes con SIDIAP. Fue IP del proyecto “Pneumocort: Neumonías adquiridas en la comunidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tratados con corticoides inhalados u otros broncodilatadores (EC10-081)”. Como colaboradora ha participado en: “Estudio ESC-FA, estudio en diferentes fases de la efectividad, seguridad y costes de la prevención tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular no valvular” (EC11-251), proyecto con el que dirigió la tesis doctoral de la Dra. Maria Giner; y “Fármacos para la enfermedad de Alzheimer: análisis de la adecuación del tratamiento a las evidencias disponibles y del impacto de las novedades terapéuticas en su perfil de uso” (EC10-162). Actualmente es colaboradora del proyecto “Uso de medicación psicotrópica en niños y adolescentes en Cataluña. Estudio de cohortes 2007-2017 con Real World Data procedentes de la historia electrónica de AP” de la convocatoria PERIS, 2018-2020. Tiene amplia experiencia en evaluación de estudios con medicamentos y sobre su eficacia y seguridad. Es secretaria técnica del Comité de Ética de Investigación (CEIm) del IDIAPJGol y vocal en el CEIm del Hospital de Granollers.

- **Maria Giner-Soriano** es farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria y doctora en farmacología, trabaja como investigadora en la UEM desde 2012 liderando y dando soporte científico y metodológico en estudios en farmacoepidemiología con datos de SIDIAP, en proyectos nacionales e internacionales de financiación pública y privada. Es profesora colaboradora en ciencias de la salud en la Universitat Oberta de Catalunya.
- **Ainhoa Gómez-Lumbreras** es investigadora de la UEM desde 2017 con experiencia en estudios de farmacoepidemiología y farmacovigilancia con SIDIAP. Es profesora asociada en la Facultad de Medicina de la Universitat de Girona (UdG). Actualmente realiza una estancia postdoctoral en la Universidad de Utah, EEUU.

- **Carles Vilaplana Carnerero** es farmacéutico y doctor en farmacia. Se incorporó en 2021 a la UEM como investigador y gestor de datos en estudios en farmacoepidemiología con SIDIAP. Es profesor asociado en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona (UB).
- **Marta Lestón Vázquez** es farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria y trabaja como farmacéutica asistencial en AP del ICS. Actualmente lleva a cabo su tesis doctoral con la línea de investigación de este proyecto, co-dirigida por las doctoras Rosa Morros Pedrós y Maria Giner-Soriano.

El **Grup de Recerca en Serveis d'Atenció Primària (GRenSSAP)** está formado por investigadores del IDIAPJGol que trabajan en diversas líneas de investigación en servicios, participando en importantes procesos de evaluación e innovación de la AP de Catalunya. Está acreditado por el AGAUR y está formado por 16 investigadores; 10 mujeres y 6 hombres, liderado por la Dra. Concepció Violán. Laura Medina, Maria Giner, y Ainhoa Gómez forman parte del GRenSSAP.

- **Laura Medina Perucha** es psicóloga y doctora en psicología de la salud. Es investigadora postdoctoral en el IDIAPJGol desde 2019 (beca Sara Borrell, 2022-2024), siendo IP del proyecto “Equidad y Salud Menstrual en España”, financiado por la European Society of Contraception and Reproductive Health.

El **Grup de Recerca en Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva (GRASSIR)** tiene como principal objetivo la potenciación y mejora de la calidad y consolidación de la investigación en el ámbito de la atención a la salud sexual y reproductiva del ICS. El grupo está acreditado como grupo emergente de investigación por la AGAUR en 2014 y como grupo pre-consolidado en 2017. Está formado por 21 profesionales expertos en el ámbito de la salud sexual y reproductiva; 19 mujeres y 2 hombres, con el liderazgo femenino de Gemma Falguera. Hay 10 investigadores senior, 6 investigadores junior y 5 investigadores predoctorales. En esta propuesta participan:

- **Jordina Munrós Feliu**, especialista en ginecología y obstetricia y doctora en medicina. Desarrolla su tarea asistencial en el ASSIR Muntanya de Barcelona i la Mina, del que es coordinadora médica, y en el Centro Penitenciario de Mujeres de Barcelona – Wad Ras. Es investigadora en diversos proyectos relacionados con la salud sexual y reproductiva.

- **Cristina Martínez Bueno** es matrona, doctora y pedagoga. Es responsable corporativa ASSIR Catalunya del ICS y profesora titular en la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la UB. Es investigadora en diferentes proyectos relacionados con la salud sexual y reproductiva, colaboradora en diversos proyectos FIS e IP en el *EIT Health Women's Health After Motherhood* 2019.
- **Rosa Cabedo Ferreiro** es matrona, referente de investigación del ASSIR en el área MN de Barcelona del ICS en diferentes proyectos de salud sexual y reproductiva, principalmente en anticoncepción, embarazo y lactancia. Desarrolla tareas asistenciales, ha participado como autora y revisora de protocolos de embarazo y parto, y es docente en cursos y comités de lactancia del Departament de Salut, subdirección maternoinfantil. Es IP de los estudios *Lactem i IVE*.

El **Grup de Recerca Farmacologia clínica del Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR)** está formado por 13 farmacólogos, 3 enfermeras y 2 anestesiistas. Es un grupo de investigación reconocido por el AGAUR, y socio del EU PE&PV Network (*European Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance Network*). Forma parte del grupo ENTIS (*European Network Teratogen Information Service*), red colaborativa de servicios de información de teratología, cuyo objetivo principal es prevenir defectos de nacimiento y trastornos del desarrollo que surgen como consecuencia de exposiciones perinatales maternas o paternas. Sus áreas principales de actuación son: aconsejar con contactos directos con los profesionales de la salud y a las mujeres embarazadas; informar mediante elaboración de documentos e investigar sobre los riesgos de las exposiciones durante el embarazo. Tiene una amplia experiencia en investigación en farmacoepidemiología y en evaluación de la seguridad de los medicamentos. Realiza actividades de formación de pregrado y postgrado a través de su participación en el Máster Europeo de Farmacoepidemiología (Eu2P). En este proyecto participan:

- **Cristina Aguilera Martín** es médica especialista en farmacología clínica y doctora en farmacología. Trabaja como farmacóloga en el servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) de Barcelona, ejerciendo principalmente tareas en relación con la

farmacovigilancia hospitalaria y asesorando a profesionales del hospital sobre seguridad y selección de medicamentos en embarazadas. Es profesora asociada del Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la UAB. Ha participado como IP o colaboradora de diversos proyectos relacionados con el uso de fármacos durante el embarazo.

- **Antonia Agustí Escasany** es médica especialista en farmacología clínica. Es jefe del servicio de Farmacología clínica del HUVH, profesora titular interina del Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la UAB y coordinadora del grupo de investigación de Farmacología clínica del VHIR. Ha publicado alrededor de 85 artículos y ha participado como IP o colaboradora en proyectos con financiación competitiva.
- **Lina Camacho Arteaga** es médica especialista en farmacología clínica. Trabaja en el seguimiento de reacciones adversas de medicamentos de terapia avanzada y responde consultas sobre farmacología en mujeres embarazadas. Realiza su tesis doctoral en farmacoepidemiología en el uso de antidepresivos en mayores de 65 años en Cataluña con datos SIDIAP. Es profesora asociada de la UdG.

Activitat científica dels grups de recerca que participen en la proposta (10000 caràcters)

La **UEM** dispone de una amplia trayectoria científica en colaboraciones financiadas en convocatorias públicas y privadas nacionales e internacionales. Forma parte de SCReN (*Spanish Clinical Research Network*), estructura de soporte a la investigación independiente; SIGMA Consortium, encargado de proporcionar evidencia científica en farmacoepidemiología a través de bases de datos europeas; VAC4EU (*Vaccine monitoring Collaboration for Europe*), para la farmacovigilancia de las vacunas autorizadas contra la COVID-19; y coordina la Oficina Técnica de Farmacoepidemiología, de soporte al Programa de Armonización Farmacoterapéutica de CatSalut a través de estudios farmacoepidemiológicos. Algunos proyectos internacionales en curso son:

- BEAMER research program: BEhaviorial and Adherence Model for improving quality, health outcomes and cost-Effectiveness of healthcaRe, *IMI*, 2021

- ConcePTION, Building an ecosystem for better monitoring and communicating safety of medicines use in pregnancy and breastfeeding: validated and regulatory endorsed workflows for fast, optimised evidence generation, *IMI*, 2019
- Efficacy and safety studies on medicines. Lot 4: Pharmacoepidemiology research, association studies, including pregnancy and breastfeeding research, EMA 2017/09/PE
- HAPPY PATIENT, Health Alliance for Prudent Prescription and Yield of Antibiotics in a Patient-centred Perspective. CHAFEA-H2020

Actualmente diferentes miembros de la UEM dirigen 5 tesis doctorales con diferentes proyectos. En los últimos 5 años los miembros de la UEM han publicado más de 60 artículos científicos. Algunas publicaciones recientes son:

- G Sotorra Figuerola, et al. Pharmacological treatment after acute coronary syndrome: Baseline clinical characteristics and gender differences in a population-based cohort study. *Aten Primaria* 2022;54(1):102157
- Thurin NH, et al. From inception to ConcePTION: genesis of a network to support better monitoring and communication of medication safety during pregnancy and breastfeeding. *Clin Pharmacol & Ther* 2022;111(1):321-31
- Lazaro E, et al. Interacciones entre plantas medicinales y medicamentos en pacientes crónicos complejos en Atención Primaria. *Rev Esp Salud Publica* 2021;95:e202108114
- C Llor, et al. Correlation between previous antibiotic exposure and COVID-19 severity. A population-based cohort study. *Antibiotics* 2021;10(11):1364
- G Sotorra-Figuerola, et al. Impact of adherence to drugs for secondary prevention on mortality and cardiovascular morbidity: a population-based cohort study. IMPACT study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021;30(9):1250-7
- A Gómez-Lumbreras, et al. Psychotropic use in children and adolescents in Scandinavia and Catalonia: a 10-year population-based study. *Psychopharmacology* 2021;238:1805-15
- J. Perapoch, et al. Prematurity and ADHD in Childhood: An Observational Register-Based Study in Catalonia. *J Atten Disord* 2021;25(7):933-41

El objetivo del **GRenSSAP** es la investigación y evaluación sistemática de aspectos generales y específicos relacionados con el desarrollo y funcionamiento de los servicios de salud y su relación con los factores que afectan a la salud. Las principales líneas de trabajo son: evaluación de la utilización de servicios, programas e intervenciones en AP; evaluación del uso de medicamentos; intervenciones comunitarias para disminuir el efecto de los factores de salud e investigación básica en servicios. Desde 2017 el GRenSSAP ha participado en 66 proyectos y los diferentes miembros han publicado 105 artículos, con un factor de impacto acumulado de 296,85.

Las líneas de investigación de **GRASSIR** son: promoción de la salud en el embarazo, parto, postparto y del neonato; salud ginecológica, salud sexual y reproductiva de los jóvenes; infecciones de transmisión sexual; uso de tecnologías de la información y la comunicación para la salud sexual y reproductiva; salud mental en relación a salud sexual y reproductiva, con especial interés en salud mental perinatal; diagnóstico prenatal y translucencia nugal; incontinencia urinaria; cribado de cáncer de cérvix y virus del papiloma humano y *Long-COVID* y su relación con la salud sexual y reproductiva. Para el desarrollo de dichas líneas el GRASSIR ha colaborado con otras instituciones y universidades. Actualmente tiene 5 tesis doctorales en desarrollo y hasta hoy sus miembros han publicado 36 artículos con un factor de impacto global de 3,473. Los principales proyectos en los últimos 5 años son:

- Cribatge extens d'ITS en dones embarassades a Catalunya. Prevalença, morbiditat, events adversos associats al diagnòstic i cost-efectivitat (*EMBITS*), 2021-2023
- Validación y aplicabilidad de una encuesta servperf modificada para medir la satisfacción de las usuarias que practica una interrupción voluntaria del embarazo, 2021-2022.
- Pregnancy Health in Epidemiological Crise Covid19. 2020-2022
- Resultados maternos y neonatales de los partos asistidos en casa por matronas en Catalunya. 2019-2021
- Womens's Health after Motherhood (WHAM)- Codi Projecte 600138- EIT Health- MOOC EIT Health Spain; Universitat de Barcelona; Trinity College Dublin. 2019

- Estudi sobre l'impacte de les tecnologies de la informació i la comunicació (TIC) en la pràctica de la notificació a parelles sexuals de joves de 16 a 24 anys amb infecció de transmissió sexual a la Direcció d'Atenció Primària Metropolitana Nord durant els anys 2017 a 2019.

Los artículos más relevantes publicados en los últimos años son:

- López-Gimeno E, et al. Birth plan presentation to hospitals and its relation to obstetric outcomes and selected pain relief methods during childbirth. *BMC Pregnancy Childb* 2021;21:274
- Reyes-Lacalle A, et al. Perinatal contraceptive counselling: Effectiveness of a reinforcement intervention on top of standard clinical practice. *Midwifery*. 2020 Apr; 83:102631
- Martínez-Bueno C, et al. Evaluación de la implementación del programa de Preparación para el Nacimiento en Cataluña: características de las matronas y fidelidad al programa. *Matronas Prof*. 2018;19(4):126-34
- Vilca, L.M., et al. Maternal Care Providers' Barriers Regarding Influenza and Pertussis Vaccination During Pregnancy in Catalonia, Spain. *Matern Child Health J* 2018;22:1016–24

El grupo de investigación **VHIR** tiene amplia trayectoria científica en estudios financiados en convocatorias públicas y privadas, en el ámbito nacional e internacional, y en colaboración con otros equipos de investigación. Algunos de los proyectos son:

- Validación externa prospectiva de una escala predictiva de la cronificación del dolor crónico post-quirúrgico. 2016-2020
- Estudio prospectivo de sospechas de reacciones adversas con medicamentos de especial interés en farmacovigilancia postcomercialización en oncohematología pediátrica. 2017-2019
- Impact of EU label changes and revised pregnancy prevention programme for oral retinoid containing medicinal products: utilization and prescribing trends. 2019-2022
- Detección de falsos positivos en pacientes con alertas electrónicas de alergia a betalactámicos en las historias clínicas. 2020-22

- Impact of EU label changes and revised pregnancy prevention programme for medicinal products containing valproate: utilisation and prescribing trends. 2019-2022
- Infección por COVID-19 y medicamentos en el embarazo : un estudio basado en un registro multinacional (CONSIGN)
- Estudio nacional multicéntrico sobre efectos secundarios tardíos en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B grandes difusas tratados con terapia de células CAR-T
- IRVH Task Forte COVID-19

Algunas publicaciones recientes incluyen:

- Pauliat E, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fingolimod: A collaborative ENTIS study. *Mult Scler* 2021;27(3):475-8
- Danés I, et al. A case series of confusional states and other neurotoxic effects caused by ertapenem. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87(4):2140-5
- Agustí A, et al. Withdrawal of hospital outpatient treatments in severe diseases due to unacceptable toxicity: A retrospective study from the register of patients and treatments. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87(6):2549-57
- Iglesias-Lopez C, et al. Comparison of regulatory pathways for the approval of advanced therapies in the European Union and the United States. *Cytotherapy* 2021;23(3):261-74
- Sans-Pola C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use during pregnancy. *Med Clin (Barc)* 2021;156(11):568-72
- Amaro-Hosey K, et al. Adverse Reactions to Drugs of Special Interest in a Pediatric Oncohematology Service. *Front Pharmacol* 2021;12:670945
- Rodríguez Cairoli F, et al. Efficacy and safety of opioid therapy guided by pharmacogenetics: a systematic review. *Pharmacogenomics* 2021;22(9):573-86
- Borobia AM, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021;398(10295):121-30

- Aguilera C, et al. Spontaneously Reported Adverse Drug Reactions and Their Description in Hospital Discharge Reports: A Retrospective Study. *J Clin Med* 2021;10(15):3293
- Iglesias-Lopez C, et al. Methodological Characteristics of Clinical Trials Supporting the Marketing Authorisation of Advanced Therapies in the European Union. *Front Pharmacol* 2021;12:773712
- Parés-Badell O, et al. Local and Systemic Adverse Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines Comparing Two Vaccine Types and Occurrence of Previous COVID-19 Infection. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(12):1463

Capacitat de transferència del coneixement (10000)

Diferentes miembros de los equipos que colaboran en esta propuesta han participado en la elaboración de diferentes protocolos y guías de práctica clínica, por ejemplo la IP ha participado en la elaboración de: “Guía Farmacoterapèutica. ASSIR”, “Guía Farmacoterapéutica electrónica de enfermedades de transmisión sexual” y “Pautas para la armonización del tratamiento farmacológico de la incontinencia urinaria”. El equipo investigador incluye profesionales expertas en investigación sobre fármacos y profesionales expertas de atención primaria y hospitalaria que atienden numerosas consultas sobre el uso de fármacos en embarazo y lactancia. Todas ellas podrán realizar recomendaciones más específicas de los riesgos de este uso en condiciones reales. En el equipo investigador también contamos con expertas en metodología cualitativa, que podrán explorar las actitudes y creencias sobre el uso de fármacos en embarazo y lactancia de las mujeres embarazadas y lactantes y los profesionales que las atienden.

Algunas de las aplicaciones que pueden derivarse de los resultados de nuestra propuesta incluyen guías de recomendaciones sobre la prescripción de farmacoterapia en mujeres embarazadas y lactantes y ayuda a la toma compartida de decisiones, protocolos de soporte a la prescripción y a la toma de decisiones en la asistencia a mujeres embarazadas y lactantes, aplicativos que incluyan estas recomendaciones para obtener información en el momento de la prescripción electrónica, implementación y actualización de las alertas de los programas de historia clínica electrónica, intervenciones para adecuar la prescripción farmacológica en caso de

inadecuación o efectos adversos, cursos de formación a profesionales que atiendan a mujeres embarazadas y lactantes, o apps dirigidas a profesionales o a usuarias.

Divulgació i participació dels pacients en la recerca (5000)

La participación de pacientes y de la ciudadanía es uno de los objetivos del plan estratégico del IDIAPJGol y del GRenSSAP, que posee amplia experiencia en la consulta a la ciudadanía en el marco de los proyectos de diseño y evaluación de intervenciones complejas.

Laura Medina Perucha, junto con Anna Berenguera Ossó y Constanza Jacques Aviñó, investigadoras del IDIAPJGol, han llevado a cabo investigación, docencia y asesoramiento en *Patient and Public Involvement (PPI)* y *Responsible Research and Innovation (RRI)*, liderando proyectos sobre PPI y otros que incorporan PPI y RRI, por ejemplo:

- Jacques-Aviñó C. et al. Participación pública en los proyectos de investigación: formas de crear conocimiento colectivo en salud. *Gaceta Sanitaria* 2019;34(2):200-3
- Pons-Vigués M. et al. La participación ciudadana en la investigación desde la perspectiva de investigadores de atención primaria. *Gaceta Sanitaria* 2019;33(6):536-46
- Caracterització de pacients amb COVID-19 persistent. Col·lectiu d'Afectades i Afectats per COVID-19 persistent a Catalunya, IP: Anna Berenguera Ossó
- El diagnòstic tardà de l'endometriosi a Catalunya. Associació d'Afectades d'Endometriosi a Catalunya, IP: Laura Medina Perucha

El equipo investigador de la presente propuesta incluye profesionales expertas en investigación sobre fármacos, en investigación cualitativa, en consultas sobre tratamientos farmacológicos en mujeres embarazadas, en salud sexual y reproductiva de la mujer, y en atención primaria, por lo que podrán difundir los resultados obtenidos en el estudio y las recomendaciones en sus respectivos ámbitos, en revistas científicas y congresos, y a las mujeres implicadas.

En este estudio está también prevista la participación de mujeres que son objeto de estudio, es decir, embarazadas y lactantes, ya que participarán en las entrevistas que

se llevarán a cabo para responder al segundo objetivo de estudio, y en las encuestas que se elaborarán para ser contestadas con objeto de evaluar el tercer objetivo de estudio. También se llevarán a cabo entrevistas a las parejas de estas mujeres gestantes y lactantes para responder al segundo objetivo de estudio, por lo que estarán directamente implicadas en dos de los tres subestudios que vamos a llevar a cabo.