

Original

Fármacos en gestantes de hijos con anomalías congénitas: estudio de fuentes de la Comunitat Valenciana



Laia Barrachina-Bonet^{a,b}, Laura García-Villodre^{a,*}, Lucía Páramo-Rodríguez^{a,b}, Berta Arribas-Díaz^a, José V. Sorlí^{b,c,d} y Clara Cervero-Carbonell^{a,b}

^a Área de Investigación en Enfermedades Raras, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (Fisabio), València, España

^b Unidad Mixta de Investigación en Enfermedades Raras, Fisabio-Universitat de València, València, España

^c Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universitat de València, València, España

^d CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de febrero de 2026

Aceptado el 30 de julio de 2026

Palabras clave:

Embarazo
Prescripciones
Anomalías congénitas
Registros de población
Farmacoepidemiología
Fuentes de información

R E S U M E N

Objetivo: Comparar la información disponible sobre el uso de fármacos en gestantes durante el primer trimestre en el Registro Poblacional de Anomalías Congénitas (AC) de la Comunitat Valenciana (RPAC-CV) y el Gestor de la Prestación Farmacéutica (GAIA).

Método: Del RPAC-CV se identificaron las gestantes de hijos de ambos sexos con AC nacidos vivos o muertos entre 2013 y 2021, y de GAIA se obtuvieron sus dispensaciones. Se compararon las gestantes y los fármacos identificados desde cada fuente, estimando el índice-Kappa, la proporción de gestantes usuarias y los fármacos detectados en cada fuente por grupos terapéuticos y por categorías de interés. Se describieron las características sociodemográficas de las gestantes usuarias de fármacos.

Resultados: Se incluyeron 6818 gestantes de hijos con AC. En RPAC-CV se detectaron menos usuarias, pero más suplementos y fármacos *over-the-counter* (OTC), y en GAIA se detectaron más usuarias y más fármacos de riesgo. Aunque en comparación mostraron un limitado grado de acuerdo ($\kappa = 0,22$), conjuntamente estimaron que el 68% de las gestantes usaron fármacos durante el primer trimestre, el 37,6% usaron suplementos, el 51,1% OTC, el 17,9% fetotóxicos, el 10,8% fármacos de alto riesgo y el 54,3% fármacos de bajo riesgo.

Conclusiones: Aunque se han identificado limitaciones inherentes al tipo de base de datos, el uso conjunto de fuentes poblacionales, como RPAC-CV y GAIA, muestra una buena complementariedad para identificar fármacos de interés y para situar el momento de uso de los fármacos, lo que permite disponer de información clave para la investigación del uso y la seguridad de los fármacos en el embarazo, así como para la planificación del embarazo en mujeres con patologías asociadas.

© 2026 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Drugs in pregnant women of children with congenital anomalies: a study of sources from the Valencian Community

A B S T R A C T

Keywords:

Pregnancy
Prescriptions
Congenital abnormalities
Population based
Pharmacoepidemiology
Information sources

Objective: To compare the drug use information available from the Congenital Anomalies (CA) Population Based Registry of Valencian Region (RPACCV) and Outpatient drug dispensing database (GAIA) in CA's mothers during the first trimester of pregnancy.

Method: Pregnant women who gave birth to children with CA, whether live-born or stillborn, between 2013 and 2021 were identified in the RPACCV, and their dispensed drugs records were obtained from GAIA. Pregnant women and the medicines identified from each source were compared, estimating: the kappa coefficient, the proportion of pregnant women using medicines, and the medicines detected in each source by therapeutic group and by categories of interest. The sociodemographic characteristics of pregnant women using medicines were described.

Results: A total of 6,818 CA's mothers were included. The RPACCV identified fewer users but more supplements and over-the-counter (OTC) medicines, whilst the GAIA study identified more users and more high-risk medicines. Although $\kappa = 0.22$ indicated a limited degree of agreement, together they estimated that 68% of pregnant women used medicines during the first trimester, 37.6% used supplements, 51.1% used OTC, 17.9% used foetotoxic, 10.8% used high-risk and 54.3% used low-risk medicines.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: laura.garcia@fisabio.es (L. García-Villodre).

Conclusions: Although limitations inherent to this type of database have been identified, the combined use of two population-based sources such as RPAC-CV and GAIA proves highly complementary in identifying drugs of interest and determining the timing of drug use, thereby providing key information for research into drug use and safety during pregnancy and for pregnancy planning in women with associated medical conditions.

© 2026 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El uso de fármacos durante el embarazo es cada vez más común y ha aumentado con los años¹. Se estima que alrededor del 80% de las gestantes toman fármacos durante el embarazo²⁻⁶. La mayoría se usan para tratar afecciones relacionadas con el embarazo y suelen ser seguros^{3,7}. Además, cuando la gestante sufre una enfermedad de base es necesario conocer los beneficios y los riesgos de usar fármacos, y cómo estos pueden afectar al desarrollo de la descendencia o a la morbilidad de la madre^{8,9}.

La seguridad del uso de fármacos durante el embarazo muchas veces es difícil de establecer, y la toma de decisiones para los profesionales sanitarios y para las mujeres está envuelta en una gran incertidumbre. Esto se encuentra en relación con el hecho de que los ensayos clínicos en poblaciones de mujeres, gestantes y población infantil, principalmente por cuestiones éticas y legales, son escasos o insuficientemente implementados¹⁰.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha destacado la necesidad de cubrir esta laguna de información, estableciendo como prioridad reforzar los sistemas de registro y vigilancia, e impulsar investigaciones sobre los principales trastornos congénitos mediante la cooperación internacional¹¹.

Para la vigilancia sistemática de las anomalías congénitas (AC) en Europa existe la Red Europea de Registros Poblacionales de AC (EUROCAT)¹², que permite disponer de datos normalizados y estandarizados para el desarrollo de estudios sobre posibles relaciones entre la exposición a factores teratogénos y la aparición de AC¹³.

En la Comunitat Valenciana existe el Registro Poblacional de Anomalías Congénitas (RPAC-CV)¹⁴, incluido en EUROCAT desde 2011. Entre 2007 y 2023 identificó una prevalencia global de AC de 241,8 por 10.000 nacimientos. Capta posibles casos desde la información de las altas hospitalarias, del Registro de Mortalidad Perinatal y de las notificaciones de interrupciones voluntarias del embarazo por riesgo fetal¹⁵. Los casos son validados y registrados siguiendo la metodología EUROCAT¹⁶.

Además, en la Comunitat Valenciana existe el Módulo de Gestión Integral de la Prestación Farmacéutica (GAIA), que contiene la información de los tratamientos prescritos con receta oficial del Sistema Nacional de Salud (SNS) y dispensados a pacientes ambulatorios¹⁷.

Otra prioridad de la OMS fue impulsar la investigación. Aquí, la investigación farmacoepidemiológica es fundamental, porque permite obtener información del seguimiento del embarazo, del uso de fármacos y de los resultados del embarazo utilizando como fuentes registros médicos, registros poblacionales y sistemas de farmacovigilancia^{18,19}. Así posibilita identificar factores de riesgo y establecer relaciones entre el uso de fármacos y los efectos teratogénos o protectores ante la aparición de algunas AC^{20,21}.

Las categorías de riesgo para los fármacos en el embarazo, como las de la Food and Drug Administration, están transformándose y adaptándose a los desarrollos tecnológicos y terapéuticos, y al conocimiento actual sobre algunos factores de riesgo²². Afortunadamente, existen iniciativas contemporáneas fundamentadas en la investigación farmacoepidemiológica para disminuir la incertidumbre en la toma de decisiones²³⁻²⁵.

Ante este escenario, se consideró esencial conocer los datos disponibles en las fuentes de información existentes en nuestro ámbito sobre el uso de fármacos en gestantes, y valorar su uso en

estudios de calidad para incrementar el conocimiento sobre la toma de fármacos durante el embarazo y la aparición de AC.

El objetivo de este estudio fue comparar la información disponible en RPAC-CV y GAIA sobre el uso de fármacos durante el primer trimestre de embarazo en las gestantes de casos de AC en la Comunitat Valenciana, e identificar las fortalezas y las debilidades de cada fuente de información.

Método

Se utilizaron dos fuentes de información de base poblacional: RPAC-CV y GAIA. Para seleccionar a las gestantes objeto de estudio se usó RPAC-CV, y ambas para identificar a las gestantes usuarias de fármacos en el primer trimestre y los fármacos utilizados.

De RPAC-CV se seleccionaron las mujeres residentes en la Comunitat Valenciana de 15-49 años que tuvieron hijos con AC nacidos entre 2013 y 2021, y se enlazaron con la base de datos de dispensación GAIA.

Exposición a fármacos

La información de RPAC-CV incluía la medicación usada por las gestantes, que se obtuvo a partir de los informes de seguimiento del embarazo y de alta hospitalaria tras el parto, categorizada como sigue: uso de fármacos en el primer trimestre, no uso de fármacos, uso de fármacos en momento desconocido, o información no disponible. También incluía la identificación del nombre literal del principio activo y el código nivel 05 correspondiente de la Clasificación ATC (Anatómica, Terapéutica, Química) concebida por la OMS, que se utiliza como estándar para la identificación de medicamentos²⁶. También se obtuvo otra información, como la semana gestacional y la fecha del parto, la edad de la gestante, el país de nacimiento y si padecía alguna enfermedad crónica o alguna enfermedad durante el embarazo.

De esas mismas gestantes se solicitó la información de GAIA sobre los tratamientos dispensados entre 2013 y 2021, identificando la fecha de dispensación y el principio activo (código ATC y nombre literal). Tanto las gestantes con uso de fármacos registrado en RPAC-CV como con dispensación de fármacos en GAIA, en adelante se asumirán como «gestantes usuarias de fármacos». Además, en adelante, la denominación «fármaco» se referirá a su identificación como principio activo.

Periodos de exposición

Al no disponer de la fecha de la última regla, se consideró como primer trimestre el tiempo entre 15 días antes de la fecha de concepción y 12 semanas después. La fecha de concepción se estimó utilizando la fecha del parto y la semana de gestación en el momento del parto, disponibles en RPAC-CV. Si esta última era desconocida, se estimó en 40 semanas siguiendo las normas consensuadas^{16,23}. Las dispensaciones de GAIA se situaron en el periodo de embarazo a través de la fecha de dispensación. Además, en las gestantes que en RPAC-CV tenían uso de fármaco en momento desconocido, la fecha de dispensación permitió confirmar si aconteció durante el primer trimestre o no.

Tipos de fármacos

Para proporcionar una visión más completa de la información disponible en cada fuente, se realizó una agrupación de los fármacos por indicación terapéutica con nivel de agregación 03 de códigos ATC. También se categorizaron según si cumplían o no con ciertas características de interés: 1) fármacos de los grupos ATC A11, A12 y B03 (en adelante, suplementos), y 2) fármacos *over-the-counter* (OTC), identificados en el Nomenclátor del Colegio Oficial de Farmacéuticos²⁷; y tomando como referencia el estudio de Jordan et al.²⁴, en fármacos; 3) con riesgo fetotóxico conocido (en adelante, fetotóxicos); 4) con alta evidencia de riesgo teratogénico (en adelante, alto riesgo); y 5) con baja evidencia de riesgo teratogénico (en adelante, bajo riesgo). Los principios activos identificados en gestantes de hijos con AC en cada categoría se encuentran en el [Material suplementario](#).

Análisis estadístico

Se identificaron las gestantes que tenían dispensación de algún fármaco en GAIA y las que no, y se comparó en cada caso con la información sobre uso de fármacos registrada en RPAC-CV. Después se contemplaron tres posibles situaciones: «coincidentes» cuando según las dos fuentes eran o no eran usuarias en el primer trimestre; «diferentes» cuando según ambas fuentes la gestante era usuaria, pero no coincidía el momento de uso; y «contradictorias» cuando según una fuente la gestante fue usuaria durante el primer trimestre y según la otra no usó fármacos. Además, se estimó el grado de acuerdo entre RPAC-CV y GAIA en identificar a usuarias de fármacos en el primer trimestre. Para ello, se calculó el índice kappa y los resultados se interpretaron con los criterios de Landis y Koch^{28,29}.

Seguidamente, se identificaron los fármacos detectados en cada fuente y se agruparon según grupos terapéuticos y categorías de interés; también se identificaron las gestantes usuarias de cada tipo de fármaco. Por grupo terapéutico, se estimaron las proporciones de cada fármaco sobre el total de fármacos detectados en cada fuente y se compararon entre sí. Para cada categoría de fármaco, se estimó la proporción de fármacos identificados en cada fuente respecto al total de fármacos de cada categoría identificados conjuntamente en las dos fuentes, y se compararon entre sí. También se compararon las proporciones de gestantes usuarias identificadas en cada fuente respecto al total de gestantes usuarias de cada tipo de fármaco identificadas conjuntamente en las dos fuentes y respecto al total de las gestantes incluidas en el estudio.

Finalmente, se describieron las características demográficas y clínicas de las gestantes identificadas conjuntamente en las dos fuentes como usuarias de fármacos: grupo de edad (<35 años o ≥ 35 años), país de nacimiento (España, sí/no), enfermedad materna crónica (sí/no) y enfermedad gestacional (sí/no).

Los análisis estadísticos se realizaron con Stata/MP 14.2 y Microsoft Excel® 2010. Todas las proporciones se calcularon con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) y se estimaron mediante el método Wilson. Se interpretó como diferencia estadística cuando no había solapamiento entre los IC95%.

Este estudio incluyó todas las gestantes de hijos de ambos sexos con AC nacidos vivos o muertos y residentes en la Comunitat Valenciana. No se seleccionaron los casos de interrupción voluntaria del embarazo porque su registro en España es anónimo y era imposible su identificación en GAIA, y también se excluyeron 54 gestantes en las que no se disponía de información identificativa en RPAC-CV. Cuando más de un caso de AC provenía de la misma gestación, la información solo se contabilizó una vez.

Este estudio obtuvo el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica con Medicamentos del Departamento Arnau de Vilanova-Llíria para su realización. El acceso a la información

contenida en las bases de datos de salud de la Generalitat Valenciana se realizó siguiendo la normativa establecida a tal efecto^{30,31}.

Resultados

En RPAC-CV se identificaron 6818 gestantes de hijos con AC como sujetos de estudio. De estas, en RPAC-CV se identificó que 3424 (50,2%) usaron algún fármaco (2565 durante el primer trimestre y 859 en algún momento del embarazo), que 322 no usaron fármacos y que en 3072 no había información disponible. Sobre las mismas, en GAIA se identificó que 3617 (53,1%) habían obtenido alguna dispensación de fármaco durante el primer trimestre.

En la [figura 1](#) se muestra la distribución de las gestantes identificadas como usuarias de fármacos en GAIA en relación con el uso de fármacos que constaba en RPAC-CV. La [figura 1](#) también muestra la proporción de gestantes en situaciones coincidentes (57,2%), diferentes (14,7%) y contradictorias (28,2%). El estudio de concordancia en la identificación de gestantes usuarias estimó un índice kappa de 0,22, cuyo grado de acuerdo se interpretó como mediano.

Mediante la fecha de dispensación se pudo confirmar el momento de uso, que se desconocía en 859 gestantes de RPAC-CV. De este modo se confirmó el uso en el primer trimestre en 437 gestantes porque recibieron dispensaciones en ese periodo, y el no uso en 255 gestantes porque recibieron dispensaciones en GAIA en otro momento. Se asumió uso en el primer trimestre en 167 gestantes porque en GAIA no se confirmó lo contrario. Como muestra la [figura 2](#), finalmente se contabilizaron en el primer trimestre 3169 gestantes y 10.095 fármacos en RPAC-CV y 3617 gestantes y 8388 fármacos en GAIA. En RPAC-CV se identificó que el 37,6% de las gestantes tomaron suplementos y en GAIA solo se identificó al 5,9%. Sin contar los suplementos, en RPAC-CV se identificó al 42,1% como usuarias de fármacos y en GAIA al 52,4%. En conjunto, entre las dos fuentes se identificaron 4635 gestantes usuarias de fármacos, que corresponden al 68% de las gestantes incluidas en el estudio.

Las [tablas 1 y 2](#) muestran el número de gestantes usuarias y la proporción de fármacos agregados en grupos terapéuticos más detectados en RPAC-CV y GAIA, respectivamente. Se observa que las proporciones de preparados de vitamina B12 y ácido fólico, y de antianémicos, respecto al total de los fármacos identificados en RPAC-CV, fueron superiores a las identificadas en GAIA, y que las proporciones de los grupos de yodoterapia, analgésicos y antipiréticos, y progestágenos, respecto al total de los fármacos identificados en GAIA, fueron superiores a las identificadas en RPAC-CV. Entre los 10 grupos terapéuticos más detectados en GAIA se encontraron antiinfecciosos sistémicos, penicilinas y antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, pero no resultaron de los más detectados en RPAC-CV.

La proporción de fármacos en cada categoría de interés y sus IC 95% respecto al total de los fármacos identificados en cada fuente se incluyen en la [tabla 3](#). Se observa que en RPAC-CV se identificó una mayor proporción de suplementos (43,3%), OTC (54,5%) y de bajo riesgo (65,8%), mientras que en GAIA se identificó una mayor proporción de fetotóxicos (14,2%) y de alto riesgo (7,6%).

Del total de las gestantes de hijos con AC, como se muestra en la [tabla 4](#), se identificaron como usuarias de suplementos el 37,6%, de OTC el 51,1%, de fetotóxicos el 17,9%, de alto riesgo el 10,8% y de bajo riesgo el 54,3%. También se observa que en RPAC-CV se detectó una mayor proporción de usuarias de suplementos (97,2%) y que en GAIA se detectó una mayor proporción de usuarias de OTC (66,7%), de fetotóxicos (72,2%) y de alto riesgo (70,3%), respecto al total de usuarias identificadas de cada tipo de fármacos.

En cuanto a las características demográficas y clínicas de las gestantes usuarias, el 60,1% eran menores de 35 años, el 72,6% nacidas en España, el 48,7% tenían enfermedad materna crónica y el 45,9% enfermedad gestacional.

Tabla 1

Grupos terapéuticos más identificados en RPAC-CV: número de gestantes usuarias y proporción de fármacos de cada grupo respecto al total de fármacos identificados en la fuente

Código grupo terapéutico ATC ^a	Nombre grupo terapéutico ^a	Gestantes usuarias	Proporción de fármacos, % (IC95%)
B03B	Vitamina B12 y ácido fólico	2742	27,2 (26,3-28,0)
H03C	Yodoterapia	1472	14,6 (13,9-15,3)
B03A	Preparados de hierro (antianémicos)	886	8,8 (8,2-9,3)
H03A	Preparados tiroideos	622	6,2 (5,7-6,6)
A11A	Multivitaminas en asociación	431	4,3 (3,9-4,7)
N02B	Otros analgésicos y antipiréticos	394	3,9 (3,5-4,3)
R06A	Antihistamínicos de uso sistémico	391	3,9 (3,5-4,3)
G03D	Progestágenos	364	3,6 (3,3-4,0)
B01A	Antitrombóticos	313	3,1 (2,8-3,5)
C10A	Glucósidos cardíacos	284	2,8 (2,5-3,2)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

^a Código y nombre del grupo terapéutico: código y nombre del nivel de agregación 3 de la Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química.

Tabla 2

Grupos terapéuticos más identificados en GAIA: número de gestantes usuarias y proporción de fármacos de cada grupo respecto al total de fármacos identificados en la fuente

Código grupo terapéutico ATC ^a	Nombre grupo terapéutico ^a	Gestantes usuarias	Proporción de fármacos, % (IC95%)
H03C	Yodoterapia	1698	18,7 (18,0-19,6)
N02B	Otros analgésicos y antipiréticos	1051	11,6 (11,0-12,3)
G03D	Progestágenos	630	7,0 (6,4-7,5)
H03A	Preparados tiroideos	551	6,1 (5,6-6,6)
J01X	Otros antibacterianos (antiinfecciosos sistémicos)	486	5,4 (4,9-5,8)
J01C	Antibacterianos betalactámicos, penicilinas	432	4,8 (4,3-5,2)
B03A	Preparados de hierro (antianémicos)	381	4,2 (3,8-4,6)
B03B	Vitamina B12 y ácido fólico	366	4,0 (3,7-4,5)
B01A	Antitrombóticos	350	3,9 (3,5-4,3)
M01A	Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	321	3,5 (3,2-3,9)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

^a Código y nombre del grupo terapéutico: código y nombre del nivel de agregación 3 de la Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química.

Tabla 3

Proporción de fármacos con categorías de interés identificados en RPAC-CV y GAIA respecto al total de fármacos identificados en cada fuente

Categoría de fármaco de interés	RPAC-CV		GAIA	
	Proporción de fármacos, %	IC95%	Proporción de fármacos, %	IC95%
Suplementos de vitaminas, hierro y ácido fólico ^a	42,3	41,4-43,3	9,9	9,3-10,6
<i>Over-the-counter</i> ^b	54,5	53,6-55,5	30,4	29,5-31,4
Fármacos con evidencia de riesgo fetotóxico ^c	9,8	9,3-10,4	14,2	13,5-14,9
Fármacos con alta evidencia de riesgo teratogénico ^d	4,5	4,1-5,0	7,6	7,0-8,1
Fármacos con baja evidencia de riesgo teratogénico ^e	65,8	64,9-66,8	37,5	36,5-38,5

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

^a Véase [Tabla S1 en el Material suplementario](#).

^b Véase [Tabla S2 en el Material suplementario](#).

^c Véase [Tabla S3 en el Material suplementario](#).

^d Véase [Tabla S4 en el Material suplementario](#).

^e Véase [Tabla S5 en el Material suplementario](#).

Tabla 4

Proporción de gestantes de hijos con anomalías congénitas identificadas como usuarias de fármacos con categorías de interés, y proporción de gestantes identificadas en RPAC-CV y en GAIA, respecto al total de gestantes identificadas como usuarias de fármacos con cada categoría

Categoría de fármaco de interés	Gestantes identificadas (respecto al total de 6818 gestantes)	Gestantes identificadas en RPAC-CV (respecto al total de gestantes usuarias de cada categoría de interés)		Gestantes identificadas en GAIA (respecto al total de gestantes usuarias de cada categoría de interés)	
	n (%)	%	IC95%	%	IC95%
Suplementos de vitaminas, hierro y ácido fólico ^a	2561 (37,6)	97,2	96,5-97,8	15,3	14,0-16,8
<i>Over-the-counter</i> ^b	3487 (51,1)	62,1	60,5-63,7	66,7	65,1-68,2
Fármacos con evidencia de riesgo fetotóxico ^c	1218 (17,9)	49,3	46,5-52,1	72,2	69,7-74,7
Fármacos con alta evidencia de riesgo teratogénico ^d	733 (10,8)	57,7	54,1-61,2	70,3	66,9-73,5
Fármacos con baja evidencia de riesgo teratogénico ^e	3701 (54,3)	68,7	67,2-70,2	66	64,5-67,5

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

^a Véase [Tabla S1 en el Material suplementario](#).

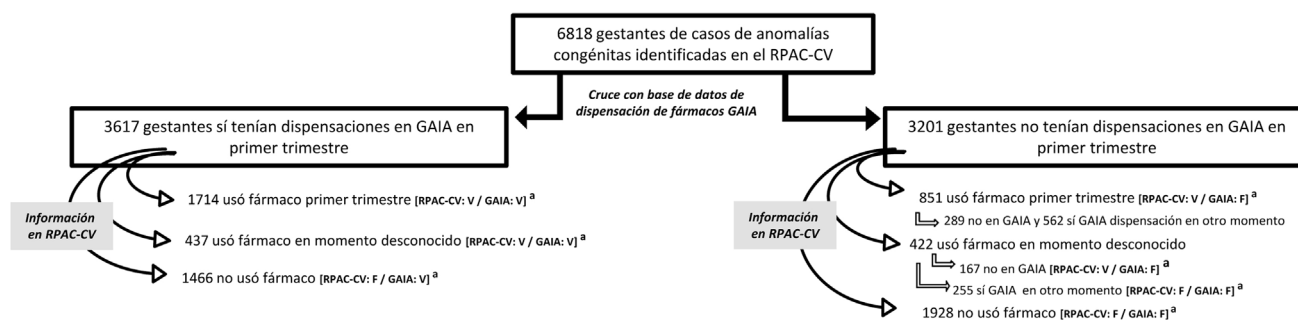
^b Véase [Tabla S2 en el Material suplementario](#).

^c Véase [Tabla S3 en el Material suplementario](#).

^d Véase [Tabla S4 en el Material suplementario](#).

^e Véase [Tabla S5 en el Material suplementario](#).

1 Distribución de las gestantes que fueron identificadas o no con alguna dispensación de fármacos en GAIA y el uso de fármacos que constaba en RPAC-CV



2 Descripción de las situaciones coincidentes, diferentes y contradictorias identificadas en cada fuente

Uso detectado en RPAC-CV		Dispensación detectada en GAIA		
		Sí, en 1 trimestre	Sí, en otro momento	No
	Sí, en 1 trimestre	1714	562	289
	Sí, momento desconocido	437	255	167
	No	1466	0	1928

• Proporción

- situaciones **coincidentes** = $(1714+255+1928)/6818 = 57,2\%$
- situaciones **diferentes** = $(437+562)/6818 = 14,7\%$
- situaciones **contradictorias** = $(1466+289+167)/6818 = 28,2\%$

3 Estimación del grado de acuerdo entre RPAC-CV y GAIA

• Tabla 2x2 de verdaderos o falsos según la fuente de información

Fuente información	GAIA		
RPAC-CV	Fármaco primer trimestre ^a	Verdadero	Falso
	Verdadero	2151 (a)	1018 (b)
	Falso	1466 (c)	2183 (d)
		3617 (t= a + c)	3201 (u= b + d)

(a) = RPAC-CV:V|GAIA:V; (b) = RPAC-CV:V|GAIA:F; (c) = RPAC-CV:F|GAIA:V; (d) = RPAC-CV:F|GAIA:F

^a Fármaco identificado primer trimestre = Verdadero (V); Fármaco no identificado primer trimestre = Falso (F)

• Cálculo del índice Kappa

$$\text{Acuerdo observado } P_o = \frac{(a+d)}{N} = 0,32$$

$$\text{Acuerdo esperado por azar } P_e = \frac{(rt+su)}{N^2} = 0,12$$

$$\text{Kappa (k)} = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e} = 0,22$$

• Escala de valoración del índice Kappa propuesta por Landis y Koch

Kappa	Grado de acuerdo
< 0,00	Poor agreement
0,00 a 0,20	Slight agreement
0,21 a 0,40	Fair agreement
0,41 a 0,60	Moderate agreement
0,61 a 0,80	Substantial agreement
0,81 a 1,00	Almost perfect agreement

GAIA: Módulo de Gestión Integral de la Prestación Farmacéutica;
RPAC-CV: Registro Poblacional de Anomalías Congénitas de la Comunitat Valenciana

Figura 1. Análisis comparativo entre las fuentes de información de la Comunitat Valenciana para la identificación del uso de fármacos durante el primer trimestre de embarazo en gestantes de hijos de ambos sexos con anomalías congénitas.

Discusión

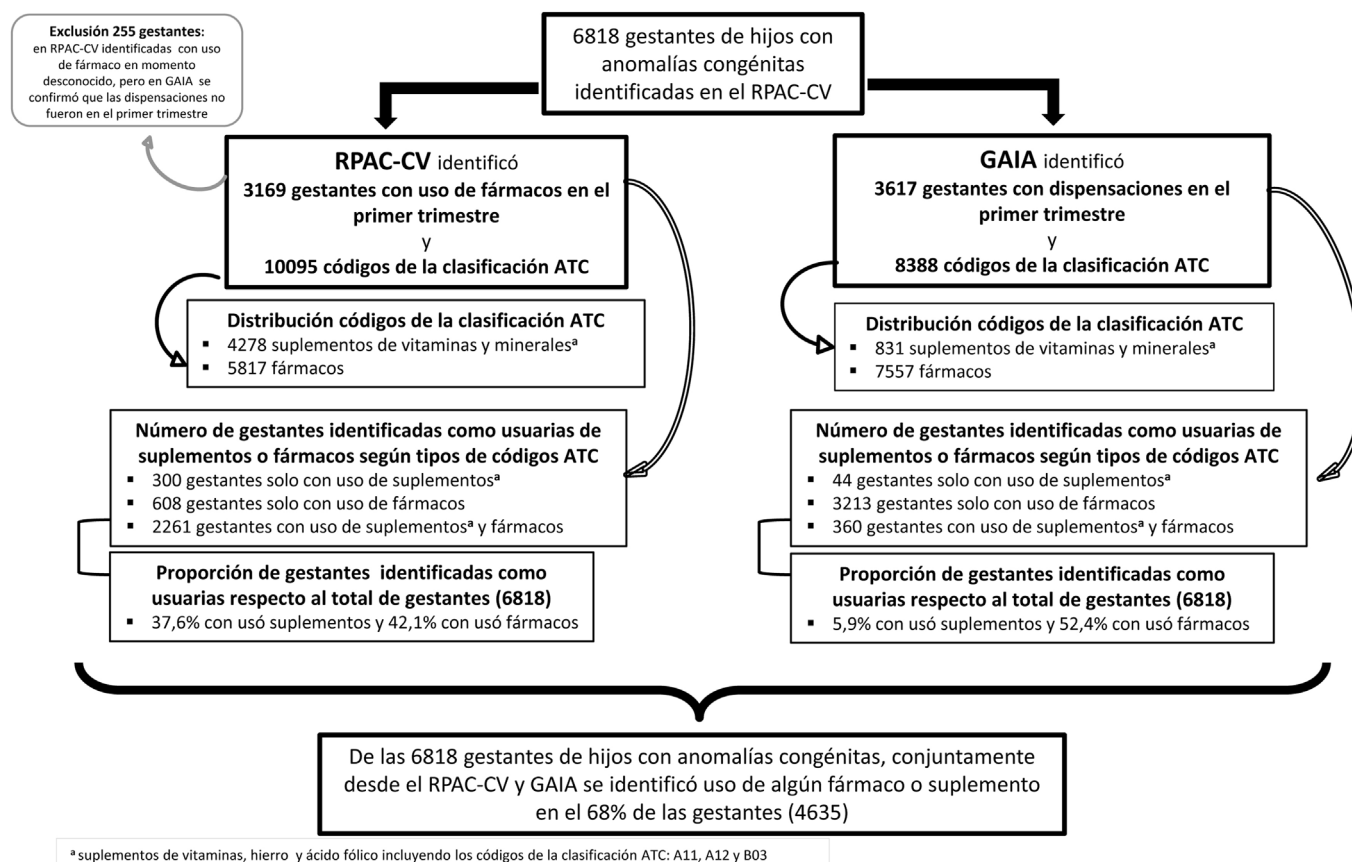
Este estudio utilizó dos fuentes de base poblacional para comparar la información sobre el uso de fármacos en gestantes de hijos de ambos sexos con AC nacidos entre 2013 y 2021 en la Comunitat Valenciana, permitiendo abarcar prácticamente todas las gestaciones de nacidos con AC y minimizar los sesgos de selección de sujetos³². En concreto, se comparó la información registrada en RPAC-CV sobre la medicación usada por las gestantes obtenida de los informes de seguimiento del embarazo y de alta hospitalaria tras el parto, con los medicamentos dispensados a pacientes ambulatorios con receta oficial del SNS desde GAIA.

En el contexto del uso potencial de esta información en estudios de uso y seguridad de fármacos en el embarazo, deben tenerse en cuenta algunas limitaciones relacionadas con las fuentes seleccionadas. Primero, en RPAC-CV se registra la información disponible en los informes médicos, pero en la Comunitat Valenciana no existe un sistema normalizado para la recogida de esta información y el contenido presenta una gran heterogeneidad, ya que la información puede estar condicionada por la forma en que se recoge. En segundo lugar, la dispensación de un fármaco no implica su toma, aunque disponer de la información sobre la dispensación de fármacos es una de las aproximaciones más aceptadas como indicativo de su uso^{23,32}. Otra limitación de utilizar estas fuentes es que no permiten disponer de información del seguimiento del embarazo ni de las órdenes de prescripción realizadas en centros privados o a pacientes mutualistas. No obstante, cabe destacar que la informa-

ción descrita de RPAC-CV¹⁴ sobre las gestantes, el uso de fármacos durante el primer trimestre y la información clínica relacionada con los casos de AC resultantes, sigue los estándares de EUROCAT¹⁶, está alineada con los objetivos de EUROMEDICAT¹³ y, junto con la información de los fármacos prescritos procedente de GAIA, está adecuada al Common Data Model del Proyecto CONCEPTION³³, y por ello se seleccionaron estas fuentes para realizar el estudio.

El análisis comparativo entre ambas fuentes mostró que la información sobre el uso de fármacos en gestantes coincidió en casi el 60% de las situaciones, pero fue diferente o contradictoria en más del 40%. El valor del índice kappa (0,22), correspondiente a la categoría *fair agreement* según la clasificación de Landis y Koch²⁹, indica una concordancia limitada entre las fuentes. Estos resultados podrían explicarse por diferencias tanto en el propósito de RPAC-CV y de GAIA como por diferencias metodológicas en la definición, la recogida o la clasificación de la información²⁵.

Entre los resultados destaca que en RPAC-CV era más común detectar suplementos y fármacos OTC sobre la totalidad de los fármacos detectados, en comparación con GAIA. Dado que la prescripción médica de suplementos o de OTC es menos usual, pues la mayoría de estos productos no son financiados por el SNS, esta podría ser una de las razones por las que se identifican en menor proporción en GAIA que en RPAC-CV. Esto está alineado con algunos estudios^{25,34,35} que concluyen que los datos de dispensación son una fuente inexacta para estimar el consumo de OTC, pero también existen estudios^{2,25} que mediante encuestas a gestantes consiguieron identificar al 60-70% como usuarias de OTC. Sin embargo, en



Clasificación ATC: Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química de fármacos
GAIA: Módulo de Gestión Integral de la Prestación Farmacéutica
RPAC-CV: Registro Poblacional de Anomalías Congénitas de la Comunitat Valenciana

Figura 2. Resumen gráfico de la información obtenida en RPAC-CV y GAIA: número total de gestantes usuarias de fármacos y de códigos ATC identificados; distribución de códigos ATC y número de gestantes con uso de fármacos o suplementos; y proporción de fármacos identificados con características de interés sobre el número total de códigos de fármacos identificados en cada fuente.

este estudio, la detección de gestantes usuarias de OTC según GAIA podría estar sobreestimada, ya que dependiendo de la presentación farmacéutica algunos productos sí son financiados por el SNS y no deberían incluirse en esta categoría. Por tanto, para la identificación de OTC en fuentes como GAIA sería recomendable tener en cuenta la presentación farmacéutica o la dosis diaria definida²⁵.

Dejando aparte los suplementos, en GAIA se identificaron más gestantes usuarias y más fármacos. Se estimó que en GAIA se detectaron mayor cantidad de fármacos para tratamientos agudos o intermitentes, como antibióticos o antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos. El menor registro en RPAC-CV de fármacos que se utilizaron puntualmente podría explicarse porque obtiene información de los registros de seguimiento del embarazo, que están más dirigidos al curso del embarazo *per se* y que además pueden estar condicionados a la respuesta de la gestante^{2,36}. Por otra parte, se ha identificado que muchas de las usuarias padecían enfermedad materna o gestacional, y por ello cabe contemplar que los tratamientos crónicos vigentes en GAIA pueden sobreestimar el uso de fármacos y que en realidad se hayan dejado de tomar cuando se conoce que la mujer está embarazada³⁶.

Combinar ambas fuentes permitió identificar el uso de fetotóxicos en el 17,9% y el de alto riesgo en el 10,8% de las gestantes, que son cifras similares a las halladas para el primer trimestre en otro estudio¹. Se conoce que durante el primer trimestre es cuando ocurren los procesos clave del desarrollo fetal y que el riesgo fetotóxico se incrementa dependiendo de la exposición en momentos concretos, como es el caso del ácido acetilsalicílico en el segundo y el tercer trimestres. Por ello, cabe resaltar la importancia de

identificar el momento de uso, por ejemplo con la fecha de dispensación.

Este estudio identificó que el 68% de las gestantes de hijos de ambos sexos con AC utilizaron fármacos durante el primer trimestre. Este porcentaje es superior al de un estudio de casos y controles que identificó el uso de fármacos en el 14% de las gestantes en RPAC-CV entre 2009 y 2012⁷; posiblemente, por la reciente creación en aquel momento de RPAC-CV y GAIA, no se pudo identificar los trimestres de uso y los datos no disponían de la misma calidad^{14,17}. Los estudios que utilizaron registros de EUROCAT³ o datos de dispensación⁴ obtuvieron cifras similares: alrededor del 60% de gestantes expuestas durante el primer trimestre. Los estudios que usaron otras fuentes de información, como datos de atención primaria^{5,6} o encuestas *on-line*², identificaron uso de fármacos en alrededor del 80%, pero no especificaron el momento de uso y la población de estudio no era comparable. En lo que todos ellos coinciden con nuestro estudio es en los grupos terapéuticos más usados.

En definitiva, se observa que la mayoría de los fármacos usados son seguros y tratan afecciones de la gestación. También encontramos que RPAC-CV y GAIA son complementarios, ya que juntos identifican más gestantes usuarias de fármacos, más fármacos en general y más tipos de fármacos. Por tanto, se podría concluir que el uso conjunto de fuentes como RPAC-CV y GAIA permite obtener información fundamental para la investigación de posibles relaciones entre el uso de fármacos durante el primer trimestre y la aparición de AC en la descendencia. Además, permite disponer de información crucial para la planificación del embarazo en circunstancias

de comorbilidad de la gestante, priorizando líneas de investigación relacionadas con la salud sexual y reproductiva de las mujeres.

Disponibilidad de bases de datos y material para réplica

Los datos utilizados en este estudio provienen del Registro Poblacional de Anomalías Congénitas de la Comunitat Valenciana, que forma parte del Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunitat Valenciana, y del Módulo de Gestión Integral de la Prestación Farmacéutica de la Comunitat Valenciana. Ambos pertenecen a la Generalitat Valenciana y se puede acceder a sus datos para uso en investigación siguiendo las pautas establecidas a tal efecto en la Comunitat Valenciana. El marco normativo se indica a lo largo del manuscrito y está referenciado en el apartado de Bibliografía. Más información en: <https://www.san.gva.es/es/web/investigacio/acceso-a-la-aplicacion>.

¿Qué se sabe sobre el tema?

La evidencia de datos en indicadores de salud es crucial para investigar el uso de fármacos en gestantes y la aparición de anomalías congénitas fetales. El tipo de fuentes de información disponibles, la calidad y la riqueza de los datos, la estandarización y la interoperabilidad determinan en gran parte la evidencia generada.

¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

Compara dos fuentes de información de la Comunitat Valenciana y destaca su sinergia para identificar a más gestantes de hijos con anomalías congénitas usuarias y más tipos de fármacos, como OTC o teratógenos, durante el primer trimestre.

¿Cuáles son las implicaciones de los resultados obtenidos?

Usar registros poblacionales y de dispensación de fármacos como fuentes de datos permite obtener información estandarizada, interoperable y clave para el desarrollo de investigación farmacoeconómica en el embarazo.

Editora responsable del artículo

Ana Magdalena Vargas-Martínez.

Declaración de transparencia

La autora principal (garante responsable del manuscrito) afirma que este manuscrito es un reporte honesto, preciso y transparente del estudio que se remite a GACETA SANITARIA, que no se han omitido aspectos importantes del estudio, y que las discrepancias del estudio según lo previsto (y, si son relevantes, registradas) se han explicado.

Contribuciones de autoría

L. Barrachina-Bonet concibió y diseñó el estudio. L. Barrachina-Bonet, C. Cervero-Carbonell y J.V. Sorlí facilitaron los materiales, los permisos y las autorizaciones necesarias para la correcta realización. L. García-Villodre, L. Páramo-Rodríguez y B. Arribas-Díaz realizaron el trabajo de recogida de datos. L. Barrachina-Bonet y L. García-Villodre se encargaron del análisis y la elaboración

de los primeros resultados. C. Cervero-Carbonell, J.V. Sorlí, L. Páramo-Rodríguez y B. Arribas-Díaz interpretaron los resultados y aportaron ideas para la redacción del manuscrito. L. Barrachina-Bonet redactó el primer borrador del artículo y L. García-Villodre, L. Páramo-Rodríguez, B. Arribas-Díaz, C. Cervero-Carbonell y J.V. Sorlí realizaron una revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales. Todas las personas firmantes realizaron importantes aportaciones en los resultados y en su análisis, contribuyeron con su bagaje intelectual a la redacción final del artículo y aprobaron la versión final para su publicación. L. Barrachina-Bonet es la responsable del artículo, y garantiza que todas las partes que integran el texto han sido revisadas y discutidas entre las personas autoras con la finalidad de que sean expuestas con las mayores precisión e integridad.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.gaceta.2026.102656.

Bibliografía

- Engeland A, Bjørge T, Klungsoyr K, et al. Trends in prescription drug use during pregnancy and postpartum in Norway, 2005 to 2015. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27:995–1004.
- Lupatelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open.* 2014;4:e004365.
- de Jonge L, de Walle HE, de Jong-van den Berg LT, et al. Actual use of medications prescribed during pregnancy: a cross-sectional study using data from a population-based congenital anomaly registry. *Drug Saf.* 2015;38:737–47.
- Marxer CA, Graber SM, Surbek D, et al. Dispensed drugs during pregnancy in outpatient care between 2015 and 2021 in Switzerland: a retrospective analysis of Swiss healthcare claims data. *Swiss Med Wkly.* 2024;154:3616.
- Lestón Vázquez M, Vilaplana-Carnerero C, Gomez-Lumbreras A, et al. Drug exposure during pregnancy in primary care: an algorithm and observational study from SIDIAP database, Catalunya, Spain. *BMJ Open.* 2023;13:e071335.
- Sánchez-Sáez F, Sanfeliu-Gimeno G, Hurtado I, et al. A population-based cohort to evaluate drug safety during pregnancy (PREGVAL): rationale, design, and baseline characteristics. *Eur J Epidemiol.* 2025;40:859–69.
- Cervero-Carbonell C, Gimeno-Martos S, Páramo-Rodríguez L, et al. Consumo de medicamentos en el embarazo y riesgo de anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana. *An Pediatr (Barc).* 2017;87:135–42.
- Beau AB, Paoletti O, Bénivent J, et al. Identifying maternal conditions leading to gabapentinoid prescriptions in pregnancy using electronic health records from six european countries: a contribution from the IMI ConcePTION Project. *Drug Saf.* 2025;48:1189–204.
- García-Villodre L, Barrachina-Bonet L, Páramo-Rodríguez L, et al. Perfil de las gestantes con hijos con anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana. *Gac Sanit.* 2025;39:102509.
- Shields KE, Lyerly AD. Exclusion of pregnant women from industry-sponsored clinical trials. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1077–81.
- Organización Mundial de la Salud. Defectos congénitos. Ginebra: 63.ª Asamblea Mundial de Salud. 2010. (Consultado el 15/10/2025.) Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-sp.pdf?ua=1&ua=1.
- European Commission. EUROCAT network. European Platform on Rare Disease Registration. (Consultado el 04/06/2025.) Disponible en: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-network.en>.
- European Commission. EUROCAT network — prevention and risk factors. (Consultado el 04/06/2025.) Disponible en: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/prevention-and-risk-factors/maternal-disease-and-medication.en>.
- Diari Oficial de la Comunitat Valenciana. Orden 4/2012, de 7 de marzo, de la Conselleria de Sanitat, por la que se crea el Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. 2012. Disponible en: <https://dogv.gva.es/eli/es-vc/o/2012/03/07/4/>.
- Unidad Mixta de Investigación en Enfermedades, Raras. Anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana 2007-2023. Fundació Fisabio; 2026. (Consultado el 30/01/2026.) Disponible en: <https://>

- fisabio.san.gva.es/media/upload/arxius/salud-publica/enfermedades-raras/informe-web-ac-2026.pdf.
16. EUROCAT. EUROCAT Guide 1.5. Instructions for the registration of congenital anomalies. 2023. (Consultado el 04/06/2025.) Disponible en: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/system/files/public/eurocat/EUROCAT_Guide.1.5.pdf.
 17. De la Poza E, Barrachina-Martínez I, Trillo-Mata JL, et al. Sistema de Prescripción y Dispensación Electrónica en la Agencia Valenciana de Salud</i>. Prof Inf. 2011;20:332–9.
 18. Benevent J, Montastruc F, Damase-Michel C. The importance of pharmacoepidemiology in pregnancy implications for safety. Expert Opin Drug Saf. 2017;16:1181–90.
 19. Santoro A, Genov G, Spooner A, et al. Promoting and protecting public health: how the European Union pharmacovigilance system works. Drug Saf. 2017;40:855–69.
 20. Gomes JDA, Olstad EW, Kowalski TW, et al. Genetic susceptibility to drug teratogenicity: a systematic literature review. Front Genet. 2021;12, <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2021.645555>.
 21. Morris JK, Addor M-C, Ballardini E, et al. Prevention of neural tube defects in Europe: a public health failure. Front Pediatr. 2021;9, <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.647038>.
 22. Food and Drug Administration. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Fed Regist. 2014;79:72064–103.
 23. Richardson JL, Moore A, Bromley RL, et al. Core data elements for pregnancy pharmacovigilance studies using primary source data collection methods: recommendations from the IMI ConcePTION Project. Drug Saf. 2023;46:479–91.
 24. Jordan S, Dolk H, Lopez S, et al. ConcePTION WP1 — prescription medicines in pregnancy and known risks: an overview. 2022. (Consultado 04/06/2025.) Disponible en: <https://www.euromedicat.eu/content/Prescription%20Medicines%20in%20Pregnancy%20and%20Known%20Risks%20-%20An%20Overview.pdf>.
 25. de Jonge L, Garne E, Gini R, et al. Improving information on maternal medication use by linking prescription data to congenital anomaly registers: a EUROmedCAT study. Drug Saf. 2015;38:1083–93.
 26. Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. Boletín Oficial del Estado. 2003;261:38975–9.
 27. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Pontevedra. Medicamentos con/sin receta médica. (Consultado el 16/06/2025.) Disponible en: <https://cofpo.org/inicio/informacion-sanitaria/medicamentos-consin-receta-medica/>.
 28. Abaira V. El índice kappa. Semergen. 2000;27:247–9.
 29. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977;33:159–74.
 30. Diari Oficial de la Comunitat Valenciana. Resolución de 15 de octubre de 2009, del secretario autonómico de Sanidad, por la que se establece el procedimiento de solicitud, tratamiento y cesión de datos de carácter sanitario del sistema de información de la asistencia ambulatoria de la Agencia Valenciana de Salud de Abucasis (SIA-GAIA). Conselleria de Sanitat; 2009. (Consultado el 24/02/2025.) Disponible en: <https://dogv.gva.es/es/inici/>.
 31. World Medical Association. Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. Adopted by the 18th WMA General Assembly. 2024. (Consultado el 24/02/2025.) Disponible en: <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>.
 32. Damase-Michel C, Wurst K. Core evidence elements for generating medication safety evidence for pregnancy using population-based data (D1.2). Zenodo. 2021, <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5824762>.
 33. Thurin NH, Pajouheshnia R, Roberto G, 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;111:321–31.
 34. Maraschini A, D'Aloja P, Lega I, et al. Do Italian pregnant women use periconceptional folate supplementation? Ann Ist Super Sanita. 2017;53:118–24.
 35. Sanfélix-Gimeno G, Ferreros I, Libro J, et al. Caracterización de la suplementación de folatos en el embarazo a partir de la combinación de sistemas de información sanitaria. Gac Sanit. 2012;26:512–8.
 36. Given J, Dolk H, Little A, et al. Medication use from conception to the first antenatal appointment: agreement between maternal self-report to midwife and prescribing records in Northern Ireland in 2011–2016. Int J Popul Data Sci. 2025;10:2910.