

Notificación de defectos congénitos y uso de didrogesteronona: Un análisis de desproporcionalidad a partir de la base de datos de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (VigiBase)

Birth defects reporting and the use of dydrogesterone: a disproportionality analysis from the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase)

Henry A¹, Santulli P¹, Bourdon M¹, Maignien C¹, Chapron C¹, Treluyer JM¹, Guibourdenche J¹, Chouchana L¹.

¹ Hum Reprod Open. 2025 Jan 2;2025(1):hoae072. doi: 10.1093/hropen/hoae072. PMID: 39807112; PMCID: PMC11726828.

ABSTRACT STUDY QUESTION:

Is there an association between dydrogesterone exposure during early pregnancy and the reporting of birth defects?

SUMMARY ANSWER:

This observational analysis based on global safety data showed an increased reporting of birth defects, mainly hypospadias and congenital heart defects (CHD), in pregnancies exposed to dydrogesterone, especially when comparing to progesterone.

WHAT IS KNOWN ALREADY:

Intravaginal administration of progesterone is the standard of care to overcome luteal phase progesterone deficiency induced by ovarian stimulation in ART. In recent years, randomized controlled clinical trials demonstrated that oral dydrogesterone was non-inferior for pregnancy rate at 12 weeks of gestation and could be an alternative to micronized vaginal progesterone. Safety profiles in both mother and child were similar. However, concerns have been raised regarding an association between dydrogesterone usage during early pregnancy and CHD in offspring.

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION:

We performed a disproportionality analysis, also called case–non-case study, similar in concept to case–control studies, using the WHO global safety database,

VigiBase. The study cohort consisted of individual pregnancy-related safety reports, using the ad hoc standardized query (SMQ ‘Pregnancy and neonatal topics’). Cases of birth defects consisted of safety reports containing terms related to the ‘congenital, familial and genetic disorders’ System Organ Class from the Medical Dictionary for Regulatory Activities. Non-cases consisted of safety reports containing any other adverse event, in pregnancy-related safety reports.

PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS:

Considering reports since database inception to 31 December 2021, we first compared the reporting of birth defects with dydrogesterone to that of any other drug on the database, then to any other drug used for ART. Secondly, we performed a comparison on the reporting of birth defects for dydrogesterone with progesterone. Results are presented as reporting odds ratio (ROR) and their 95% CI. For each comparison, two sensitivity analyses were performed. Finally, a case-by-case review was performed to further characterize major birth defects and sort anomalies according to classification of EUROCAT.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE:

Study cohort consisted of 362183 safety reports in pregnant women, among which 50653 reports were related to the use of drugs for ART, including 145

with dydrogesterone and 1222 with progesterone. Of these, 374 (0.7%) were cases of birth defects: 60 with dydrogesterone and 141 with progesterone, including 48 and 92 cases compatible with major birth defect cases according to EUROCAT classification, respectively. Major birth defects reported with dydrogesterone were mainly genital defects such as hypospadias and CHD. A significantly higher disproportionate reporting of birth defects was found with dydrogesterone when compared to any other drug (ROR 5.4, 95% CI [3.9–7.5]), to any other ART drug (ROR 6.0, 95% CI [4.2–8.5]), and to progesterone (ROR 5.4, 95% CI [3.7–7.9]). Sensitivity analyses found consistent results.

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION:

First, under-reporting, being inherent to pharmacovigilance systems, impedes the measurement of the incidence of adverse drug reactions and can limit the sensitivity of signal detection. Second, drug causality, not being the same for all cases, is challenging for such events and requires further assessment. However, sensitivity analyses showed consistent results.

WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS:

This possible safety signal emphasizes the need for further investigation regarding the fetal safety profile of dydrogesterone

RESUMEN

Pregunta de estudio

¿Existe una asociación entre la exposición a la didrogesterona durante el embarazo temprano y la notificación de defectos congénitos?

Respuesta resumida

Este análisis observacional basado en datos de seguridad global mostró un aumento en los informes de defectos congénitos, principalmente hipospadias y defectos cardíacos congénitos en embarazos expuestos a didrogesterona, especialmente en comparación con progesterona.

Lo que ya se sabe

La administración intravaginal de progesterona es el tratamiento de referencia para superar la deficiencia

de progesterona en la fase lútea inducida por la estimulación ovárica en las técnicas de reproducción asistida (TRA). En los últimos años, ensayos clínicos controlados aleatorizados demostraron que la didrogesterona oral no fue inferior en la tasa de embarazo a las 12 semanas de gestación y podría ser una alternativa a la progesterona vaginal micronizada. Los perfiles de seguridad tanto en la madre como en el feto fueron similares. Sin embargo, se ha planteado la preocupación sobre la asociación entre el uso de didrogesterona durante las primeras etapas del embarazo y la cardiopatía congénita (CC) en la descendencia.

Diseño, tamaño y duración del estudio

Se realizó un análisis de desproporcionalidad, también denominado estudio de casos y no casos, similar en concepto a los estudios de casos y controles, utilizando la base de datos global de seguridad de la Organización Mundial de la Salud (OMS), VigiBase. La cohorte del estudio consistió en informes de seguridad individuales relacionados con el embarazo, utilizando la consulta estandarizada *ad hoc* (SMQ «Temas de embarazo y neonatal»). Los casos de defectos congénitos consistieron en informes de seguridad que contenían términos relacionados con la clasificación de órganos y sistemas «trastornos congénitos, familiares y genéticos» del *Diccionario Médico para Actividades Regulatorias*. Los no casos consistieron en informes de seguridad que contenían cualquier otro evento adverso, incluido en informes de seguridad relacionados con el embarazo.

Participantes/materiales, escenario, métodos

Considerando los informes desde el inicio de la base de datos hasta el 31 de diciembre de 2021, primero comparamos la notificación de defectos congénitos con didrogesterona con la de cualquier otro fármaco de la base de datos y, posteriormente, con la de cualquier otro fármaco utilizado para la TRA. En segundo lugar, comparamos la notificación de defectos congénitos con didrogesterona con la de progesterona. Los resultados se presentan como *odds ratio* (ROR) de notificación y su IC del 95%. Para cada comparación se realizaron dos análisis de sensibilidad. Finalmente, se realizó una revisión caso por caso para caracterizar con mayor precisión los principales defectos congénitos y clasificar las anomalías según la clasificación EUROCAT.

Principales resultados y el papel del azar

La cohorte del estudio consistió en 362 183 informes de seguridad en embarazadas, de los cuales 50 653 se relacionaron con el uso de fármacos para TAR, incluyendo 145 con didrogesterona y 1222 con progesterona. De estos, 374 (0,7 %) fueron casos de defectos congénitos: 60 con didrogesterona y 141 con progesterona, incluyendo 48 y 92 casos compatibles con defectos congénitos mayores según la clasificación EUROCAT, respectivamente. Los defectos congénitos mayores notificados con didrogesterona fueron principalmente defectos genitales, como hipospadias y cardiopatía congénita (CC). Se observó una notificación desproporcionadamente significativa de defectos congénitos con didrogesterona en comparación con cualquier otro fármaco (ROR: 5,4; IC del 95 % [3,9-7,5]), con cualquier otro fármaco de TRA (ROR: 6,0; IC del 95 % [4,2-8,5]) y con progesterona (ROR: 5,4; IC del 95 % [3,7-7,9]). Los análisis de sensibilidad arrojaron resultados consistentes.

Limitaciones, razones para la precaución

En primer lugar, la subnotificación, inherente a los sistemas de farmacovigilancia, dificulta la medición de la incidencia de reacciones adversas a medicamentos y puede limitar la sensibilidad de la detección de señales. En segundo lugar, la causalidad de los medicamentos, al no ser la misma en todos los casos, plantea un desafío para estos eventos y requiere una evaluación más exhaustiva. Sin embargo, los análisis de sensibilidad mostraron resultados consistentes.

Implicaciones más amplias de los hallazgos

Esta posible señal de seguridad enfatiza la necesidad de más investigaciones sobre el perfil de seguridad fetal de la didrogesterona.

¿Qué significa esto para los pacientes?

Este estudio analiza si los efectos secundarios notificados con la didrogesterona, un fármaco utilizado para prevenir abortos espontáneos tempranos, especialmente en técnicas de reproducción asistida, presentan una cantidad significativa de defectos congénitos. Este estudio revisó los datos notificados por pacientes o profesionales sanitarios a los sistemas de farmacovigilancia a nivel mundial, utilizando la base de datos de seguridad gestionada por la OMS. Se observó que, estadísticamente, los defectos congénitos se notifican más con la didrogesterona que con otros fármacos utilizados en técnicas de reproducción asistida, incluida la progesterona. Los resultados deben interpretarse con cautela, ya que la metodología del estudio no permite establecer una relación causal y se necesita más investigación.

Financiación del estudio/intereses en competencia

Este estudio no recibió financiación. Ninguno de los autores tiene relaciones financieras ni personales con otras personas u organizaciones que pudieran influir en el diseño, la realización o la presentación de este trabajo.

Número de registro del ensayo:

No aplica

Palabras clave:

Defectos Congénitos; Didrogesterona; Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), Seguridad de las TRA; Cardiopatía Congénita; Hipospadias; Seguridad de los Medicamentos. las TRA, cardiopatía congénita, hipospadias, seguridad de los medicamentos.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.