



EAG/JRS/HRL/CMC/MAG

Santiago, 28 de Marzo de 2012

NOTA INFORMATIVA DE SEGURIDAD MEDICAMENTOS DE RIESGO DURANTE EL EMBARAZO

Esta Nota Informativa se refiere a casos recientemente identificados de riesgo asociado al uso de ciertos medicamentos durante el embarazo. Los medicamentos sobre los cuales se informa son:

Fluconazol
Topiramato
Antipsicóticos
Antidepresivos Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)
Ácido Valproico

Fluconazol: Tratamiento crónico y a dosis altas durante el embarazo, puede asociarse con malformaciones congénitas

Fluconazol es un fármaco antifúngico aprobado para el tratamiento de diferentes tipos de infecciones por hongos y levaduras, tanto sistémicas como locales, como, por ejemplo, micosis dérmica y profunda, criptococosis y candidiasis, y también para prevención de estas infecciones en pacientes inmunocomprometidos.

En agosto de 2011 la FDA (Food Drug Administration de Estados Unidos) informó el cambio de clasificación de seguridad en el embarazo para Fluconazol de uso sistémico, el cual a partir de ese momento pasó a ser considerado categoría D. Ello se debió a una serie de reportes de casos publicados (se señalan 4 casos en el informe) que relacionan el tratamiento crónico a dosis altas de Fluconazol (400-800mg/día) durante el primer trimestre del embarazo con defectos congénitos en los recién nacidos. Este cambio no cubre los tratamientos a dosis única y baja, como, por ejemplo, 150 mg administrados de una sola vez para el tratamiento de candidiasis vaginal.

Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) siempre ha considerado que este medicamento debe evitarse durante el embarazo, excepto en pacientes con infecciones fúngicas graves o que supongan un riesgo para la vida, debido a su potencial teratogénico (habiéndose descrito malformaciones que incluyen anomalías craneofaciales, óseas, musculares y cardíacas).

Considerando estos antecedentes, este Instituto recomienda a los profesionales de la salud que, antes de iniciar el tratamiento con Fluconazol en mujeres en edad fértil, ellos deben considerar:



- Informar a la paciente acerca del riesgo de malformaciones congénitas cuando este medicamento es utilizado durante el primer trimestre del embarazo.
- Indicar el tratamiento sólo si los beneficios superan a los riesgos, y se han descartado otras alternativas terapéuticas con mejor perfil de seguridad en este segmento de la población.
- Recomendar la utilización de un método efectivo de anticoncepción, en caso que se decida iniciar la terapia con Fluconazol.

Topiramato: Riesgo de fisuras orales en niños nacidos de mujeres que se encontraban en tratamiento con Topiramato durante el embarazo

Topiramato es un fármaco anticonvulsivante que en Chile está aprobado para ser utilizado como monoterapia en el tratamiento de la epilepsia y de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes desde los 10 años de edad, como coadyuvante en el tratamiento del Síndrome Lennox-Gastaut en adultos y niños mayores de un año y en síndromes epilépticos que presenten crisis focales o de inicio focal que luego se generalizan, y también como profilaxis de la migraña.

En marzo de 2011, la Agencia de Medicamentos Estadounidense (FDA), anunció un cambio en la recomendación de uso de Topiramato durante el embarazo, luego de que surgiera información que mostraba un incremento del riesgo de labio leporino y paladar hendido (conocidas ambas como fisuras orales) en niños nacidos de madres expuestas a monoterapia con Topiramato durante el primer trimestre de embarazo. Topiramato es considerado ahora en categoría "D", lo que significa que hay evidencia de riesgos sobre el feto a partir de información obtenida en humanos, pero los potenciales beneficios del uso de este fármaco en mujeres embarazadas podrían hacer aceptables estos riesgos en ciertas situaciones.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), evaluó la información recibida desde Estados Unidos y también información similar proveniente del Reino Unido. En ambas fuentes se describe un incremento en la prevalencia de malformaciones congénitas, por ejemplo, defectos craneofaciales como labio leporino/paladar hendido, hipospadias y otras anomalías que involucran varios sistemas, asociado a Topiramato utilizado ya sea como monoterapia o en combinación con otros fármacos.

Debido a estos antecedentes, la EMA hace las recomendaciones que a continuación se señala, y que el ISP suscribe y difunde en interés de nuestra población:

Antes de iniciar un tratamiento con Topiramato en mujeres en edad fértil, los profesionales de la salud deben considerar:

- Informar a la paciente acerca del riesgo de malformaciones congénitas cuando este medicamento es utilizado durante el primer trimestre del embarazo.
- Indicar el tratamiento sólo si los beneficios superan a los riesgos, y se han descartado otras alternativas terapéuticas con mejor perfil de seguridad en este segmento de la población.
- Recomendar la utilización de un método efectivo de anticoncepción, en caso que se decida iniciar la terapia con Topiramato.



Antipsicóticos: Riesgo potencial de movimientos musculares anormales y síntomas de abstinencia en recién nacidos expuestos durante el embarazo.

Los fármacos antipsicóticos son un grupo de medicamentos autorizados para tratar síntomas o desórdenes psiquiátricos como esquizofrenia y trastornos bipolares.

En Chile, existen 286 productos farmacéuticos antipsicóticos registrados, los cuales están disponibles en diferentes potencias y formas farmacéuticas, y contienen al menos uno de los principios activos que se describen en la siguiente lista:

1. Aripiprazol
2. Clorpromazina
3. Clozapina
4. Flupentixol
5. Flufenazina
6. Haloperidol
7. Olanzapina
8. Paliperidona
9. Perfenazina
10. Periciazina
11. Pimozida
12. Risperidona
13. Quetiapina
14. Ziprasidona
15. Zuclopentixol

En Diciembre de 2010, la FDA comunicó la actualización de la información en la sección *Embarazo* de todos los fármacos antipsicóticos, debido a la notificación de casos variables en severidad de: agitación, aumento o disminución anormal del tono muscular, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria grave y dificultad en la alimentación, en recién nacidos cuyas madres fueron tratadas con estos fármacos durante el tercer trimestre del embarazo, lo que sugiere un riesgo potencial de síntomas extrapiramidales (movimientos musculares anormales) y síntomas de abstinencia en estos recién nacidos.

La Agencia de Medicamentos canadiense, Health Canada, informó en Junio de 2011 que estaba haciendo un proceso similar de actualización de información para todo este grupo terapéutico.

El llamado de las agencias, al que se suma ANAMED del ISP, es que los profesionales de la salud deben estar conscientes de los efectos que los medicamentos antipsicóticos tienen sobre los recién nacidos cuando son utilizados durante el embarazo, y por ello debieran utilizarlos sólo cuando el potencial beneficio supera los posibles riesgos.

Por otra parte, las pacientes no deben abandonar su terapia en caso de embarazarse sin antes consultar a su médico tratante, ya que la interrupción abrupta de estos fármacos puede causar complicaciones serias para el tratamiento.



Antidepresivos Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS): Posible asociación de su uso durante el embarazo con riesgo de hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos.

En Chile, hay 201 productos farmacéuticos registrados que contienen Antidepresivos ISRS, los que corresponden a los principios activos Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina y Sertralina.

En Diciembre de 2011, la FDA comunicó que se encontraba en proceso de actualizar la información de seguridad en relación a la utilización de los antidepresivos ISRS en mujeres embarazadas. Previamente, en 2006, se había dado a conocer un estudio que alertó acerca del riesgo potencial de Hipertensión Pulmonar Persistente Neonatal (HPPN), una condición poco común que afecta al corazón y pulmones del recién nacido, la cual sería 6 veces más común en niños cuyas madres han tomado un antidepresivo ISRS luego de la semana 20 de embarazo, en comparación con los niños nacidos de madres que no han tomado este tratamiento. A ello se sumaban reportes previos que vinculaban a las madres que tomaban estos antidepresivos en la segunda mitad de su embarazo con irritabilidad, dificultad para alimentarse y, en muy raros casos, dificultad respiratoria.

Si bien no se ha confirmado ni descartado aún esta asociación, la FDA recomienda a los profesionales de la salud que traten la depresión en embarazadas como estimen que es apropiado desde el punto de vista clínico, advirtiendo que no tratar adecuadamente una depresión en una mujer embarazada podría derivar a su vez en complicaciones, como nacimientos prematuros, recién nacidos de bajo peso, bajas puntuaciones APGAR, descuido prenatal, mala comunicación de sintomatología del parto, y mayor riesgo de abuso fetal, neonaticidio y suicidio materno. Así también, recomienda advertir a la madre que suspender por su cuenta una terapia antidepresiva, la expone a un mayor riesgo de experimentar algunos efectos indeseados o de recaer en la depresión, por lo cual debe consultar con su médico cualquier duda que tenga respecto de su terapia o condición.

Ácido Valproico: Deterioro del desarrollo cognitivo en niños expuestos a Valproato durante el embarazo.

Los medicamentos que contienen como principio activo Ácido Valproico o Divalproato sódico, están indicados para el tratamiento de varias formas de epilepsia, como monoterapia o asociado. En Chile, existen 54 productos farmacéuticos registrados hasta la fecha, que contienen estos principios activos.

Valproato está clasificado por la FDA en categoría D, es decir, existen estudios que han demostrado que el uso en mujeres embarazadas representa un riesgo para el feto, no obstante lo cual los beneficios de la terapia pueden compensar el riesgo potencial del medicamento. El Valproato puede producir efectos teratogénicos de manifestación neurológica, como la espina bífida, y así se advierte en la información del producto.



Recientemente, las Agencias de Medicamentos canadiense (Health Canada) y estadounidense (FDA) han aportado información adicional acerca de los potenciales riesgos de Valproato cuando es usado durante el embarazo, a raíz de estudios epidemiológicos que revelaron que los niños nacidos cuyas madres han sido tratadas con Valproato durante el embarazo, tienden a un peor resultado en los test cognitivos utilizados para evaluar el desarrollo mental y la habilidad en diferentes áreas como la inteligencia, razonamiento abstracto y resolución de problemas, que aquellos cuyas madres han tomado otros fármacos antiepilépticos durante el embarazo.

Por lo anterior, el uso de este medicamento se considera contraindicado durante el embarazo, aunque en última instancia es el médico quien debe evaluar si se justifica el uso de este medicamento en cada caso particular, y utilizarlo sólo cuando el potencial beneficio supera los posibles riesgos. Por otra parte, las mujeres que están en tratamiento con productos farmacéuticos que contienen Ácido Valproico o sus derivados no deben suspender su terapia sin antes consultar con su médico tratante, ya que la suspensión abrupta de este tipo de fármacos puede causar problemas serios, y la epilepsia no tratada durante el embarazo puede ser perjudicial tanto para las mujeres como para el desarrollo de sus hijos.

El Instituto de Salud Pública, a través del Subdepartamento de Farmacovigilancia del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos - ANAMED-, informa que continuará monitorizando la seguridad del uso de estos y otros medicamentos durante el embarazo y comunicará oportunamente a la ciudadanía cualquier nueva información al respecto.

De acuerdo a lo señalado, se recuerda a todos los profesionales de la salud que deben notificar al Subdepartamento de Farmacovigilancia toda sospecha de reacción adversa asociada tanto a los productos farmacéuticos descritos en esta nota informativa como a cualquier otro presente en el país.



DR. RUBEN VERDUGO CASTILLO
DIRECTOR (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE