

**Ministerio de Salud
Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Departamento de Farmacovigilancia
Centro Nacional de Farmacovigilancia
Circular N° 022-15/CNFV/DFV/DNFD**

Para:

▪ DRA. ITZA BARAHONA DE MOSCA Directora General de Salud	▪ DR. ERIC ULLOA Director Nacional de Provisión de Servicios de Salud
▪ DR. JAIME ALEMÁN Director de servicios de Prestaciones Médicas/CSS	▪ Director Nacional de Promoción de la Salud
▪ DR. RUSBELL BATISTA Presidente de la Comisión de Medicamentos /CSS	▪ Dirección Médica de la Región de salud de Los Santos
▪ Dirección Médica del Hospital del Niño	▪ Dirección Médica del Hospital Santo Tomás
▪ Dirección Médica del Instituto Oncológico Nacional	▪ Dirección Médica del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. A.A.M. de la Caja de seguro Social
▪ Dirección Médica de la Región de Salud de San Miguelito	▪ Dirección Médica de la Región Metropolitana de Salud
▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Herrera	▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Chiriquí
▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Panamá Este	▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Colón
▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Ngöbe Bugle	▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Darién
▪ Dirección Médica de la Región de Panamá Oeste	▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Guna Yala
▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Bocas del Toro	▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Coclé
▪ Director Médico del Hospital Nacional	▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Veraguas
▪ DR. CARLOS GARCÍA DE PAREDES Director Médico del Hospital Santa Fe	▪ DR. DANILO MARTÍNEZ Director Médico del Hospital de Río Abajo
▪ DR. RAMÓN CRESPO Director Médico Del Centro Médico Paitilla	▪ DR. EDGARDO FERNANDEZ Director Médico del Hospital San Fernando
▪ DRA. DIANA DE PORTELLE Farmacia El Machetazo	▪ DR. MOISES ZEBEDE Director Médico del Hospital Punta Pacifica
▪ Farmacia El Javillo	▪ LICDA. LORENA GONZALEZ Farmacia Riba Smith
▪ Farmacia Revilla	▪ LCDA. EMMA PINZÓN DE TORRES Farmacia El Boticario/Plaza Concordia
▪ LCDA. IDELSA SANTANA Gerente de Farmacia Metro	▪ LCDA. MAGDALIS DE WATERMAN Gerente de Farmacia del Super 99
▪ LCDA. ILKA MONTILLA Regente de Farmacias Arrocha	▪ PROFA. LEIDA BARRIOS Decana de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Panamá
▪ Decanato de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá	▪ Decanato de la Facultad de Enfermería de la Universidad de Panamá
▪ Decanato de la Facultad de Odontología de la Universidad de Panamá	▪ LCDO. YOVANI MORALES Coordinador de la Escuela de farmacia de la Universidad latina

De:


MAGÍSTRA JENNY E. VERGARA S.

Directora Nacional de Farmacia y Drogas

ASUNTO: Nota de Seguridad de Medicamentos

Fecha: 6 de febrero del 2015.



Adjunto nota 017/CNFV/DFV/DNFD del 30 de enero del 2015, mediante la cual le hacemos entrega de la Nota de Seguridad de Medicamentos: Riesgos derivados del uso de analgésicos durante el embarazo.

Atentamente,

JV/sl

"SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERCHO DE TODOS"

APARTADO POSTAL 06812; PANAMA 0816, PANAMÁ

Panamá, 30 de enero del 2015.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**


De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

INFORMACIÓN PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD SOBRE: RIESGOS DERIVADOS DEL USO DE ANALGÉSICOS DURANTE EL EMBARAZO.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIAS Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La **Administración de Alimentos y Medicamentos** de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) tiene conocimiento y entiende las inquietudes que surgen de los informes recientes que cuestionan la seguridad del uso de los analgésicos de venta con y sin receta (OTC, por sus siglas en inglés) durante el embarazo. En consecuencia, hemos evaluado los estudios de investigación que se han dado a conocer en las publicaciones médicas y hemos determinado que son demasiado limitados como para hacer recomendaciones apoyados en ellos en este momento. Debido a esta incertidumbre, hay que considerar con cuidado el uso de analgésicos durante el embarazo. Instamos a las mujeres embarazadas a que consulten siempre con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

No tratar eficazmente los dolores intensos y persistentes que se producen durante el embarazo puede provocar depresión, ansiedad e hipertensión en la madre. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los opioides y el paracetamol entre otros, pueden ayudar a tratar los dolores fuertes y persistentes. No obstante, es importante sopesar detenidamente los beneficios y los riesgos de utilizar medicamentos analgésicos de venta con y sin receta durante el embarazo.

Los estudios publicados que hemos evaluado informaban de los riesgos potenciales relacionados con los siguientes tres tipos de medicamentos analgésicos utilizados durante el embarazo:

- Los **antiinflamatorios no esteroideos** y el riesgo de aborto espontáneo durante la primera mitad del embarazo. Algunos ejemplos de antiinflamatorios no esteroideos de venta con receta son el ibuprofeno, el naproxeno, el diclofenaco y el celecoxib.
- Los **opioides**, disponibles sólo con receta, y el riesgo de sufrir anomalías congénitas del cerebro, la columna vertebral o la médula espinal en los hijos de mujeres que han tomado estos productos durante el primer trimestre de embarazo. Algunos ejemplos de opioides son la oxicodona, la hidrocodona, la hidromorfona, la morfina y la codeína.
- El **paracetamol**, en sus formulaciones de venta tanto con receta como sin ella, y el riesgo de sufrir el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en los hijos de mujeres que han tomado este medicamento en alguna ocasión durante el embarazo. El paracetamol es un antipirético de uso común que está presente en cientos de medicamentos, entre ellos los que se utilizan para tratar los resfriados, la influenza, las alergias y los problemas para conciliar el sueño.

Hemos hallado que todos los estudios que hemos revisado presentan limitaciones potenciales en su diseño; algunas veces, los estudios acumulados sobre un mismo tema presentaban resultados contradictorios que nos impedían llegar a conclusiones confiables. Como resultado de ello, nuestra recomendación sobre la utilización de los analgésicos durante el embarazo seguirá siendo la misma en este momento.

Las mujeres embarazadas siempre deben consultar con su médico antes de tomar un medicamento, ya sea de venta libre o con receta. Las mujeres que estén tomando analgésicos y que estén pensando en quedar embarazadas también deben consultar con su médico para conocer los riesgos y los beneficios del uso de estos medicamentos. Los profesionales de la salud deben continuar siguiendo las recomendaciones en la información para prescribir de los fármacos al recetar analgésicos a las pacientes embarazadas.

Resumen de los datos

Los antiinflamatorios no esteroideos y el riesgo de aborto espontáneo durante la primera mitad del embarazo

La FDA ha revisado cinco estudios observacionales que evaluaron el riesgo de sufrir un aborto espontáneo antes de la 20ª semana de embarazo debido al uso de antiinflamatorios no esteroideos. La frecuencia de estos abortos entre el público general es de una ocurrencia cada seis embarazos. Tres estudios de casos y controles retrospectivos con más de 100,000 sujetos arrojaron una relación positiva entre la exposición a antiinflamatorios no esteroideos sin aspirina y el aborto espontáneo (razón de posibilidades ajustada [aOR]=7.0, intervalo de confianza al 95% [CI]=2.8-17.7; aOR=3.4, 95% CI=0.9-12.8; y aOR=2.4, 95% CI=2.1-2.8). Estos hallazgos son difíciles de interpretar debido a las limitaciones metodológicas en el diseño de los estudios. Por ejemplo, estos estudios no identificaron el motivo del uso de los antiinflamatorios no esteroideos; las mujeres en estos estudios podrían haberlos utilizado para tratar los síntomas del aborto espontáneo (por ejemplo, cólicos), por lo que no es posible determinar si estos fármacos se utilizaron antes o después de que se produjera un aborto.

Además, estos estudios excluyeron a las mujeres que pudieron haber utilizado antiinflamatorios no esteroideos y cuyos embarazos se interrumpieron mediante abortos con fines terapéuticos (inducidos), lo cual probablemente ocasionó que el uso de estos fármacos entre los controles fuera menor que en las mujeres que sufrieron un aborto espontáneo. Por último, los estudios no tuvieron en cuenta el momento de incorporación de los sujetos al estudio (es decir, el momento de la gestación cuando se seleccionó a los sujetos para el estudio). Éste es un aspecto importante, ya que el riesgo de sufrir un aborto espontáneo difiere considerablemente en función de la edad gestacional y, por definición, no puede producirse después de las 20 semanas de embarazo. Dada la ausencia de criterios específicos, no puede determinarse si el momento de incorporación al estudio y, por lo tanto, el riesgo de sufrir un aborto espontáneo al incorporarse difiere intrínsecamente con el uso de antiinflamatorios no esteroideos.

También se llevaron a cabo otros dos estudios observacionales que incluyeron un total de 3,835 sujetos de forma prospectiva que no estuvieron sujetos a las mismas limitaciones en su diseño que los de casos y controles retrospectivos mencionados previamente. Sin embargo, en estos estudios no se obtuvieron resultados congruentes. Uno de los estudios prospectivos de cohorte identificó una asociación positiva entre la exposición a los antiinflamatorios no esteroideos sin aspirina con receta y el aborto espontáneo, con un cociente de riesgos instantáneos ajustado (HR) de 1.8 (95% CI=1.0-3.2). El otro estudio prospectivo evaluó la relación entre los antiinflamatorios no esteroideos sin aspirina de venta sin receta y el aborto, y no identificó un riesgo más elevado (HR=0.9, 95% CI=0.7-1.1).

Apoyados en estos estudios de observación, creemos que los resultados no son concluyentes en lo que respecta a una posible relación entre los antiinflamatorios no esteroideos y el aborto.

Los opiodes y las anomalías congénitas del tubo neural

Hemos revisado dos estudios de casos y controles retrospectivos que analizaban la exposición a los opiodes durante las primeras etapas del embarazo y el riesgo de padecer anomalías congénitas del tubo neural. Para realizar los estudios se entrevistó a 28,000 mujeres a fin de obtener información sobre el uso de opiodes durante el embarazo. Ambos estudios concluyeron que el uso de opiodes por parte de las madres de bebés con anomalías congénitas del tubo neural era mayor en las primeras etapas del embarazo que entre aquellas con bebés que no las padecían (OR=2.2, 95% CI=1.2-4.2; OR=2.0, 95% CI=1.3-3.2). Si bien los dos estudios estaban bien diseñados a grandes rasgos para evaluar la relación entre el uso de los opiodes y el aborto, ambos eran susceptibles de sufrir limitaciones parecidas. En particular, la realización de las entrevistas a las madres podría haber afectado la validez de sus hallazgos. Por ejemplo, las madres de bebés que padecen anomalías congénitas del tubo neural pueden recordar más claramente haber utilizado opiodes durante el embarazo que las madres de bebés sin estas anomalías. Además, la participación de las madres de bebés que padecen anomalías congénitas del tubo neural y que pudieran haberse visto expuestas a estos fármacos podría ser mayor.

Es necesario realizar más investigaciones sobre este asunto antes de que podamos determinar si las pruebas corroboran la existencia de un riesgo mayor de padecer anomalías congénitas del tubo neural en relación con la exposición a los opiodes durante las primeras etapas del embarazo. El riesgo absoluto de padecer anomalías congénitas del tubo neural es bajo en los Estados Unidos, con una incidencia de entre cuatro y seis casos por cada 10,000 nacimientos vivos. Por lo tanto, de ser cierto, un riesgo dos veces mayor sólo representaría un pequeño aumento en el riesgo absoluto de padecer anomalías congénitas del tubo neural.

El paracetamol y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Evaluamos un estudio prospectivo de cohorte que indicaba una relación mayor entre el uso de paracetamol durante el embarazo y la ocurrencia del TDAH en los niños.⁹ Las variables estudiadas incluyeron el diagnóstico de síndrome hiperactivo (HKD, por sus siglas en inglés) y el uso de medicamentos para el tratamiento del TDAH a partir de los 5 años de edad, así como conductas similares a las relacionadas con el TDAH con base en entrevistas realizadas a las madres de los niños a partir de los 7 años de edad. La población estadística incluyó 64,322 embarazos con información para evaluar el diagnóstico de síndrome hiperactivo y el uso de medicamentos para el tratamiento del TDAH, y 40,916 embarazos con información para evaluar la conducta de los niños.

En el estudio, las madres que admitieron haber usado paracetamol en algún momento durante el embarazo mostraron una conducta similar a la relacionada con el TDAH con más frecuencia que las que no estuvieron expuestas a este fármaco (cociente de riesgos ajustado [aRR]=1.13, 95% CI=1.01-1.27). Las mujeres que reportaron el uso de paracetamol en algún momento del embarazo también tenían más posibilidades de tener un hijo con un diagnóstico de síndrome hiperactivo (aRR=1.37, 95% CI=1.19-1.59) o un hijo que utilizara medicamentos para el tratamiento del TDAH (aHR=1.29, 95% CI=1.15-1.44), en comparación con las mujeres que estuvieron expuestas a este fármaco. La relación para todas las variables era mayor con el uso del paracetamol en varios trimestres y por más de 20 semanas durante el embarazo.

Este estudio presentaba varias limitaciones metodológicas que dificultaron la interpretación de los hallazgos. Los autores no tuvieron en cuenta los indicadores generales del estado de salud, entre ellos la utilización de servicios médicos o medicamentos durante el año previo al embarazo estudiado y durante éste, lo cual podría hacer que las relaciones observadas sean incorrectas. No se proporcionó ninguna información sobre la concentración del paracetamol utilizado ni acerca del número de dosis; por lo tanto, no puede llegarse a ninguna conclusión sobre la relación entre la dosis y el resultado. Los autores tampoco evaluaron los diagnósticos clínicos de TDAH. Los hallazgos de otros dos estudios de observación del desarrollo neurológico en niños

expuestos al paracetamol durante la gestación son contradictorios; no obstante, ninguno de estos estudios evaluó específicamente el TDAH como una variable.

Basándonos en estos estudios, creemos que los resultados no son concluyentes en lo que respecta a una posible relación entre el uso de paracetamol durante el embarazo y el TDAH en los niños.

Información sobre el uso de analgésicos durante el embarazo

- Para tratar el dolor, incluido el dolor intenso y persistente que sufren las mujeres durante el embarazo, se recetan distintos medicamentos. Algunos de estos medicamentos son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los opioides y el paracetamol.
- Los antiinflamatorios no esteroideos pueden obtenerse con o sin receta. Estos se utilizan para bajar la fiebre y aliviar el dolor relacionado con los resfriados, la influenza y la artritis, así como los dolores de cabeza. Algunos ejemplos de antiinflamatorios no esteroideos que deben obtenerse con receta son el ibuprofeno, el diclofenaco y el celecoxib. El ibuprofeno y el naproxeno también pueden obtenerse libremente, sin receta, en concentraciones menores.
 - Los resultados obtenidos en dos estudios realizados en los Estados Unidos indican que aproximadamente entre el 18 y el 25% de los embarazos se ven expuestos a ibuprofeno de venta sin receta, y un 4% a naproxeno, también de venta sin receta.
- Los opioides pertenecen a una clase de medicamentos analgésicos que sólo pueden obtenerse con receta. Durante cada trimestre del embarazo, aproximadamente el 6% de las mujeres embarazadas en los Estados Unidos se ven expuestas a los opioides. Algunos ejemplos de opioides son la oxicodona, la hidrocodona, la hidromorfona, la morfina y la codeína.
- El paracetamol se utiliza en productos combinados de venta con receta para reducir el dolor, y en productos de venta sin ella para reducir el dolor y la fiebre. El paracetamol se puede encontrar en cientos de medicamentos, entre ellos los que se utilizan para tratar los resfriados, la influenza, las alergias y los problemas para conciliar el sueño.
 - Los resultados obtenidos en dos estudios realizados en los Estados Unidos indican que entre el 65 y el 70% de las mujeres embarazadas en los Estados Unidos admiten haber tomado paracetamol en algún momento durante el embarazo.

Información adicional para mujeres embarazadas

- Consulte siempre con su médico acerca del uso de todos los medicamentos de venta ya sea con o sin receta durante el embarazo.
- Evite utilizar antiinflamatorios no esteroideos en el tercer trimestre del embarazo, ya que estos fármacos pueden provocar el cierre prematuro de un vaso sanguíneo en el feto.
- No deje de tomar ningún medicamento que le hayan recetado sin hablar antes con su médico.
- Hable con su médico si tiene alguna pregunta o inquietud sobre los medicamentos que esté tomando.

Información adicional para profesionales de la salud

- Como resultado de algunos informes recientes que expresan preocupación sobre la seguridad de los medicamentos analgésicos de venta con y sin receta, la FDA ha evaluado los estudios de investigación que se han dado a conocer en las publicaciones médicas y ha determinado que son demasiado limitados como para hacer recomendaciones basadas en ellos en este momento.

- Hable con cada paciente sobre los beneficios y los riesgos del uso de los analgésicos durante el embarazo, los cuales pueden variar entre pacientes e indicaciones terapéuticas.
- Continúe siguiendo las recomendaciones actuales de las etiquetas de los fármacos sobre el uso de los analgésicos durante el embarazo.
- Las etiquetas actuales de los fármacos indican que las mujeres embarazadas no deben tomar antiinflamatorios no esteroideos en el tercer trimestre del embarazo debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterial persistente en el feto.

Situación en Panamá:

Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido trece (13) reportes de embarazo durante la terapia de ciertos medicamentos, entre los cuales se encuentran los siguientes principios activos: Tocilizumab, etanercept, rituximab, Desogestrel, Micofenolato, entre otros. Los cuales tienen clara advertencias de evitar su uso durante el embarazo.

Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha comunicado y publicado varias notas informativas relacionadas uso de medicamentos durante el embarazo, la cuales se encuentran disponibles en la página web del Ministerio de Salud en el link de "Notas de Seguridad de Medicamentos" (www.minsa.gob.pa). Entre las notas de seguridad generadas con respecto al tema están las siguientes:

- Nota 0744/CNFV/DNFD del 3 de julio del 2014, titulada "Medicamentos durante el embarazo".
- Nota 0770/CNFV/DNFD del 9 de julio del 2014, titulada "Reiterando la advertencias durante el embarazo con el Micofenolato de Mofetilo (MMF) y Ácido Micofenólico (MPA)".
- Nota 1450/CNFV/DFV/DNFD del 11 de noviembre del 2014, titulada "Ácido Valproico: Nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación".
- Nota 1485/CNFV/DFV/DNFD del 13 de noviembre del 2014, titulada "Antidepresivos serotoninérgicos y el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en neonatos".
- Junio 2008, titulada "Micofenolato de Mofetilo y Ácido micofenólico incrementan el riesgo de aborto espontáneo en el primer trimestre y puede causar malformaciones congénitas en las descendencias de las mujeres que sean tratadas durante el embarazo".

Recomendación del Centro Nacional de Farmacovigilancia:

- 1) Antes de prescribir un medicamento a una mujer en edad fértil; descartar que la misma no esté embarazada.
- 2) Verificar que medicamentos están contraindicados durante el embarazo y evaluar en conjunto con la paciente el Beneficio- Riesgo de utilizar medicamentos durante el embarazo que están contraindicados en este estado.
- 3) El médico y los profesionales de la salud deben de explicarle a la paciente de los riesgos que puede generar la ingesta de ciertos medicamentos, en las mujeres embarazadas o que piensan quedar embarazadas.

Ante las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y falla terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa). Teléfono 512-9404; fax 512-9404; e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios. Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad.

Fuente Bibliográfica: Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos [en línea] < <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm430906.htm>

SL -----última línea-----

"SISTEMA HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS"