

Nota N° 040-CNFV-DFV-DNFD-2025
Panamá, 19 de mayo de 2025

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD


De: **MAGISTER URIEL B. PÉREZ M.**
Director Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

RIESGO DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO ASOCIADO AL USO DE TIOPURINAS

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

Las tiopurinas incluyen azatioprina, 6-mercaptopurina y tioguanina (también conocida como tioguanina). Sus usos son en indicaciones anticancerígenas, principalmente leucemia e inmunosupresión para tratar trastornos inflamatorios como las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) y para aumentar la supervivencia del injerto tras el trasplante de órganos.

Las tiopurinas solo deben utilizarse durante el embarazo cuando se haya realizado una cuidadosa evaluación de beneficios/riesgos para cada paciente.

La colestasis intrahepática del embarazo (CIP) se ha notificado raramente en pacientes tratadas con productos de azatioprina y se cree que es un riesgo aplicable a todos los fármacos de la clase de las tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina y tioguanina). La colestasis del embarazo asociada con tiopurinas tiende a ocurrir más temprano en el embarazo que la colestasis del embarazo no inducida por medicamentos, y los niveles elevados de ácidos biliares pueden no reducirse con ácido ursodesoxicólico.

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés) informa que se ha identificado un riesgo de desarrollar colestasis intrahepática del embarazo (CIP) a partir de un pequeño número de informes de casos en la literatura científica. Se han notificado casos de CIP en algunas pacientes embarazadas tratadas con azatioprina y mercaptopurina, debido a las vías metabólicas similares utilizadas por las tiopurinas, se cree que este riesgo es aplicable a todos los fármacos de la clase de las tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina y tioguanina).

Para contextualizar, se cree que la aparición de ICP inducida por tiopurina ocurre con mucha menos frecuencia que la CIP no inducida por tiopurina, que ocurre en aproximadamente 1 de cada 150 embarazos.

Los informes de casos ocurren principalmente en pacientes que reciben tratamiento para la EII o en receptores de trasplantes. En muchos casos, la CIP asociada con el tratamiento con tiopurina se ha desarrollado más temprano en el embarazo que la CIP típica no inducida por fármacos y, en algunos casos, los niveles de ácidos biliares no se redujeron con el ácido ursodesoxicólico. Sin embargo, en algunos casos, se produjo una mejoría en los ácidos biliares y la función hepática al suspender la tiopurina.

Página 2
Nota N° 040-CNFV-DFV-DNFD-2025
Panamá, 19 de mayo de 2025

Los casos notificados eran a menudo graves y algunos provocaban la muerte fetal. Sin embargo, el sesgo en la notificación puede dar lugar a que se informen los casos más graves.

El diagnóstico precoz y la interrupción o reducción de la dosis de tiopurina pueden minimizar los efectos adversos en el feto. Si se confirma la presencia de la CIP, se debe realizar una evaluación exhaustiva de los beneficios importantes del tratamiento de la enfermedad subyacente frente al riesgo de tiopurinas para la madre y los efectos de la CIP en el feto.

En pacientes con CIP, medir los ácidos biliares séricos para identificar embarazos con riesgo particular de parto prematuro espontáneo ($\geq 40\text{uM}$) o mortinato (ácidos biliares séricos no en ayunas $\geq 100\text{uM}$).

Los pacientes deben ser conscientes de los signos y síntomas de la CIP, que incluyen picazón intensa sin erupción cutánea, náuseas y pérdida de apetito; se les debe aconsejar que busquen el consejo de un profesional de la salud de inmediato si experimentan estos síntomas.

Información para profesionales de la Salud

- ❖ La colestasis del embarazo rara vez se ha reportado en asociación con el tratamiento con azatioprina.
- ❖ Se cree que este riesgo también se aplica a los otros medicamentos tiopurina, la mercaptopurina y la tioguanina.
- ❖ Puede ocurrir más temprano en el embarazo que la colestasis no inducida por medicamentos y puede que no responda al ácido ursodesoxicólico
- ❖ La retirada o reducción de la dosis del fármaco tiopurina puede mejorar las pruebas de función hepática.
- ❖ Permanezca atento a los signos y síntomas de CIP en pacientes embarazadas que toman tiopurinas y discuta cualquier inquietud con los médicos que manejan la terapia inmunosupresora del paciente y un hepatólogo, según sea necesario.
- ❖ Si se produce colestasis del embarazo, se requiere una evaluación caso por caso para determinar el curso de acción adecuado. Considere los riesgos y beneficios de permanecer en el producto frente a los riesgos y beneficios de dejar de tomarlo.
- ❖ En pacientes con CIP, medir los ácidos biliares séricos para identificar embarazos con riesgo particular de parto prematuro espontáneo ($\geq 40\text{uM}$) o mortinato (ácidos biliares séricos sin ayuno $\geq 100\text{uM}$).

Información para que los profesionales de la Salud brinden a los pacientes

- ❖ Hable con su médico o partera de inmediato si experimenta síntomas de colestasis del embarazo, que incluyen picazón intensa sin sarpullido, náuseas y pérdida del apetito
- ❖ No deje de tomar su medicamento a menos que se lo indique su médico o partera

Situación en Panamá

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, según su Base de Datos, se encuentran registrados productos comerciales que contienen como principio activo azatioprina y 6-mercaptopurina. Sin embargo, no se encuentran registrados productos comerciales que contengan como principio activo tioguanina.

Nombre del Producto	Principio Activo	Fabricante	Registro Sanitario
Imuprin 50 mg Comprimidos Recubiertos con Película	Azatioprina	Remedica Ltd., de Chipre	108824
Imuran 50 mg Tabletas Recubiertas	Azatioprina	Excella GmbH, de Alemania	74062
Puri-Nethol 50 mg Tabletas	6-mercaptopurina	Excella GmbH, de Alemania	75375

Fuente: Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se ha recibido un reporte de sospecha de reacción adversa a medicamento asociada al principio activo azatioprina; sin embargo, la misma no está asociada a la información enunciada en esta nota de seguridad.

En la página web del MINSA, en la Sección de Notas de Seguridad de Medicamentos se encuentran publicadas las siguientes notas de seguridad relacionadas a azatioprina y mercaptopurina:

- Nota 017-CNFV-DFV-DNFD del 28 de febrero de 2025. Titulada: “Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de Diciembre de 2024 emitido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para Metamizol, Fezolinetant, Azatioprina, Bromuro de Acidinio, Clorhexidina/Alcohol Isopropílico, Empagliflozina, Empagliflozina/Metformina, Metformina, Nebivolol, Oxalplatinio, óxido Nítrico, Prometazina, Tacrolimus”.
- Nota 006-CNFV-DFV-DNFD-2025 del 29 de enero de 2025. Titulada: “Conclusiones de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre la Modificación de la Información de Seguridad de los Productos que contienen Azatioprina, óxido Nítrico y Risperidona”.
- Nota 032-24/CNFV/DFV/DNFD del 09 de julio de 2024. Titulada: “Boletín de Seguridad de abril de 2024 sobre Medicamentos de Uso Humano emitido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nueva Información de Seguridad para: Adagrasib, Atezolizumab, Avelumab, Cemiplimab, Dostarlimab, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Tislelizumab, Tremelimumab, Clorhexidina, Enzalutamida, Etambutol, Litio, Mercaptopurina, Naproxeno, Oxycodona/Naloxona, Trimetazidina y Vincristina”.
- Nota 030-23/CNFV/DFV/DNFD del 25 de julio de 2023. Titulada: “Mercaptopurina-Evaluación del Riesgo Potencial de Hipoglucemia”.
- Nota 019/CNFV/DFV/DNFD del 12 de febrero de 2015. Titulada: “Revisión de Seguridad de Azatioprina por el Riesgo de Desarrollar Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva”.
- Nota 008/CNFV/DFV/DNFD de 14 de enero de 2015. Titulada: “Azatioprina se asocia a Reactivación del Citomegalovirus”.
- Nota 1297/CNFV/DNFD del 16 de octubre de 2014. Titulada: “Azatioprina y Mercaptopurina se asocian con Linfoma Hepatoesplénico de Células T”.

Se solicita a los profesionales de salud tomar en consideración la información comunicada en esta nota de seguridad.

Página 4
Nota N° 040-CNFV-DFV-DNFD-2025
Panamá, 19 de mayo de 2025

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas comunicará esta información a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/información-salud/alertas-y-comunicados>).

Ante las sospechas de reacciones adversas y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (Minsa), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Para finalizar, le agradecemos tomar en consideración la información comunicada en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales de la salud.

Fuentes de Información:

1. Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA), Reino Unido < [en línea] <https://www.gov.uk/drug-safety-update/thiopurines-and-intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy> [Consultada: 19/05/2025]
2. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 19/05/2025]
3. Base de Datos de Notas de Seguridad de Medicamentos de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá [Consultada: 19/05/2025]
4. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMs) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá [consultada 19/05/2025]

P.D.: El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las agencias reguladoras de medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

ED/JJA/mfd

-----última línea-----