Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Ref.: UCD121/17
ISC//IMS/JRS/MAG/mms

Santiago, 03 de julio de 2017.

NOTA INFORMATIVA DE FARMACOVIGILANCIA
MALFORMACIONES CONGÉNITAS ASOCIADAS AL USO DE MEDICAMENTOS.

A pesar de la persistente preocupación por la utilización segura de los medicamentos, las mujeres embarazadas pueden verse expuestas intencional o inadvertidamente a diversos medicamentos recetados para indicaciones relacionadas o no a su embarazo[1].

La exposición a medicamentos durante el embarazo suele ser elevada. Entre un 44,2 y un 99,5% de las mujeres embarazadas, según diversos estudios, toman algún medicamento durante la gestación y, lo que es aún más preocupante, un porcentaje nada despreciable de estos fármacos son de auto prescripción. Las investigaciones realizadas en mujeres embarazadas en los Estados Unidos y en algunos países europeos muestran una alta tasa de exposición a medicamentos recetados, incluidos aquellos con potencial teratogénico conocido[1,2].

El incremento de la edad a la que las mujeres están teniendo hijos y la posibilidad de embarazo en mujeres con condiciones que se creían incompatibles, como el lupus eritematoso o enfermedades cardiacas, ha influido en el aumento del número de mujeres sometidas a tratamientos farmacológicos crónicos por enfermedades que han sido diagnosticadas antes de quedar embarazadas. Por otro lado, los cambios fisiológicos propios de la gestación (variación del volumen plasmático y aclaramiento renal, aparición de nuevos compartimentos como la placenta y órganos fetales), pueden alterar la eficacia y seguridad de los medicamentos, tanto para la madre como para el feto[2].

Recientemente, el Centro Nacional de Farmacovigilancia recibió la notificación de un caso de fisura palatina en un recién nacido expuesto involuntariamente *in útero* a letrozol, clomifeno y anticoagulantes, tras someterse la madre a una estimulación ovárica controlada como parte de una técnica de reproducción asistida[3]. En la literatura se han descrito casos de malformaciones asociadas a letrozol y clomifeno, ambos incluidos en la categoría X de la FDA, que relatan fisura palatina, aunque su asociación no está completamente establecida[4-7]. Este caso fue evaluado por el Comité de Expertos de Farmacovigilancia, clasificándolo como posible, ya que no hay una causa única atribuible al desarrollo de dicha anomalía congénita[8]. Si bien no es posible asociar de manera inequívoca la exposición al medicamento con el efecto producido en este caso en particular, las consecuencias que suele provocar una malformación congénita en el niño afectado y el impacto que se produce en los padres, han motivado la emisión de esta nota informativa sobre el tema.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) causadas por la exposición durante la gestación pueden manifestarse desde el estado de embrión, feto, recién nacido, o incluso más tardíamente, en la adolescencia o adultez; como ejemplo de esta última situación se tiene el adenocarcinoma de vagina inducido por dietilestilbestrol[9].

Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56) 22575 51 01
Informaciones: (56) 22575 52 01
www.ispch.cl

Las malformaciones congénitas han sido un problema presente en distintas épocas; hace 75 años, se creía que la placenta protegía al feto de exposiciones a elementos perjudiciales, sin embargo, esto cambió cuando se descubrió que la rubéola materna era teratogénica. Dos décadas después, la talidomida demostró que los fármacos también pueden producir malformaciones, y desde entonces ha quedado demostrado que existe una serie de medicamentos teratogénicos y muchos otros por estudiar[9].

Al momento de la comercialización de un medicamento, existen pocos datos sobre su seguridad durante el embarazo y cuáles son las RAM que afectarían al embrión o feto. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados en animales en la fase pre-clínica son bastante útiles para la detección del potencial teratogénico de un fármaco, sin embargo, debido a las diferencias en los perfiles farmacocinéticos de las especies, los hallazgos sobre dosis tóxicas en animales sólo se pueden extrapolar de forma limitada a los seres humanos. Por otro lado, si bien los ensayos clínicos son capaces de identificar RAM comunes, las mujeres en riesgo de embarazo son sistemáticamente excluidas de los estudios de seguridad pre-comercialización, por razones éticas. Por este motivo, los riesgos deben evaluarse en la fase posterior a la comercialización[9,10].

Los medicamentos pueden dañar al feto en cualquier momento del embarazo, aunque el mayor riesgo ocurre durante el primer trimestre, en particular en el período de implantación (semana inicial de la gestación) y en el de organogénesis (aproximadamente las primeras 8 semanas)[2,9,10]. Para que se produzca una alteración congénita es necesario que coincidan una serie de circunstancias: la utilización de un fármaco potencialmente teratógeno administrado a una dosis y durante un período de tiempo suficientes, la existencia de un feto genéticamente susceptible y que esta interacción suceda en un período específico de la gestación. Por ejemplo, el cierre labial tiene lugar alrededor de las 6 semanas; una breve exposición que en ese momento pudiera dar lugar a la aparición de labio leporino, sería, en cambio, biológicamente poco plausible si la exposición ocurre a las 12 semanas, momento en el que, sin embargo, podría provocar otros defectos. Pasado el primer trimestre de gestación, las posibilidades de malformación disminuyen de forma significativa, pero esto no convierte al segundo trimestre en un período seguro, ya que en esta etapa de la gestación se produce el crecimiento fetal y el desarrollo funcional de sus órganos, y la intervención de un medicamento puede provocar la aparición de alteraciones tanto en el crecimiento fetal como en el desarrollo funcional[9,10].

Conocer el riesgo que conlleva el empleo de un principio activo durante el embarazo es vital para disminuir las eventuales complicaciones. La clasificación más aceptada respecto al uso de medicamentos durante el embarazo es la publicada por la Food and Drug Administration (FDA), que clasifica los distintos fármacos atendiendo principalmente a los riesgos, pero valorando también los beneficios. Consta de cinco categorías, que se definen a continuación[10,11].

- **Categoría A:** Estudios adecuados y bien controlados no han podido demostrar un riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo (y no hay evidencia de riesgo en los otros trimestres).
- **Categoría B:** Estudios reproductivos en animales no han podido demostrar un riesgo para el feto, y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres.
- **Categoría C:** Estudios reproductivos en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos, embriogénicos u otros) y no hay estudios adecuados y bien controlados en seres humanos pero los beneficios potenciales pueden respaldar el uso de la droga en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales.

- **Categoría D:** Existe evidencia cierta de riesgo fetal humano basada en datos procedentes de la investigación o de la experiencia de uso post-comercialización, pero los beneficios potenciales pueden justificar el uso de la droga en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales.
- **Categoría X:** Estudios en animales o seres humanos han demostrado anomalías fetales y/o existe evidencia cierta de riesgo fetal basada en datos procedentes de la investigación o la experiencia de uso post-comercialización, y el riesgo de su uso en embarazadas es claramente mayor que sus beneficios potenciales.

La clasificación anterior, de uso muy extendido, podría ir cayendo en desuso, pues, a partir de junio de 2015, comenzó a regir una nueva norma de etiquetado de medicamentos en relación a embarazo y lactancia establecida por la FDA, en la cual se remueven estas categorías y, en su lugar, se emplea un formato menos estructurado que busca entregar la información disponible con el fin de que los profesionales de la salud puedan evaluar el beneficio versus el riesgo y definir de esta forma los consejos que deben entregar a las mujeres embarazadas o que amamantan y requieren tratamiento farmacológico, de manera que puedan tomar decisiones informadas sobre su tratamiento, tanto para ellas como para sus hijos[12].

El Ministerio de Salud de Chile, ha puesto a disposición una lista de fármacos de uso habitual en embarazo y lactancia, con el objetivo de aportar, en forma sencilla y rápida, información resumida de los fármacos más comúnmente utilizados en la práctica clínica en embarazadas, según las patologías más frecuentes, incorporando sus dosis y vías de administración; como también si están contraindicados, ya sea en forma relativa o absoluta (http://cedipcloud.wixsite.com/minsal-2015/frmacos-de-uso-habitual)[13].

Por su parte, el Instituto de Salud Pública recuerda a los profesionales de la salud la importancia de tomar los resguardos señalados por los registros de algunos medicamentos, en el sentido de descartar un embarazo y/o aplicar un método anticonceptivo antes de comenzar con la terapia en mujeres en edad fértil; del mismo modo, recomienda hacer un seguimiento adecuado de las mujeres embarazadas que hayan tenido la necesidad de administrarse algún medicamento, seguimiento que debe incluir la evaluación del desarrollo fetal y el estado de salud del hijo después del alumbramiento; así mismo, notificar al Centro Nacional de Farmacovigilancia las sospechas de RAM que generen malformaciones congénitas. A las mujeres embarazadas o con posibilidades ciertas de estarlo, se les insta a consultar al profesional sanitario más cercano, de preferencia su ginecólogo u obstetra, antes de tomar un medicamento, e informarle si ha experimentado algún efecto adverso con el uso de alguno, ya sea le hubiere afectado directamente a ella o pudiera haber afectado a su hijo.

MINISTERIO DE SALUD * INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE * DIRECTOR

DR. ALEX FIGUEROA MUÑOZ
*** DIRECTOR**
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

Referencias:

1. Wettach C., Thomann J., Lambrigger-Steiner C., Buclin T., Desmeules J. Pharmacovigilance in pregnancy: adverse drug reactions associated with fetal disorders. J. Perinat. Med 2013;41(3):301-307.
2. Pérez-Landeiro A., Allende-Bandrés M.A., Agustín M.J., Palomo P. Teratogénesis: Clasificaciones. Farmacia Hosp. 2002;26(3):171-177.
3. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Referencia N° 1704-00823.
4. Clomiphene Citrate, Letrozole. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2016 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada: 06/06/2017).
5. The Uppsala Monitoring Centre. VigiLyze. Sistema de Consulta a la Base de Datos Mundial de Reacciones Adversas a Medicamentos. VigiBase (Consultada: 05/06/2017)
6. Badawy A., Ahokeir T., Allam A.F., Abdelhady H. Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(2):187-91.
7. Sharma S., Ghosh S., Chakravarty A., Ganesh A., Rajani S. Congenital Malformations among Babies Born Following Letrozole or Clomiphene for Infertility Treatment. PLoS ONE 9(10):1-7.
8. Instituto de Salud Pública de Chile. Subdepartamento Farmacovigilancia. Acta Comité de Farmacovigilancia N° 2/2017. Fecha: 26/05/2017.
9. Mitchell A.A. Research challenges for drug-induced birth defects. Clin. Pharmacol. Ther. 2016;100(1):26-28.
10. Pahoorg. [En línea]. [Disponible en: http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22219es/s22219es.pdf] (Consultada: 06/06/2017).
11. Drugscom. Drugscom. [En línea]. [Disponible en: https://www.drugs.com/pregnancy_categories.html] (Consultada: 16/06/2017).
12. FDA. Fdagov. [En línea]. [Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/labeling/ucm093307.htm] (Consultada 19/06/2017).
13. Minsal-2015. [En línea]. [Disponible en: http://cedipcloud.wixsite.com/minsal-2015/frmacos-de-uso-habitual] (Consultada: 06/06/2017).