



**IETSI**  
EsSalud

INSTITUTO DE  
EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN  
SALUD E  
INVESTIGACIÓN

# FARMACOVIGILANCIA EN GESTANTES

**PONENTES:**

**Lic. ANAIS LAZARTE RAMOS**

**Lic. RAQUEL DELGADO ESCALANTE**

**Miembros del equipo del Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y**

**Tecnovigilancia de EsSalud**



## RESEARCH ARTICLE

## The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population

Anick Bérard<sup>1,2,3,4,5\*</sup>, Fatima Abbas-Chorfa<sup>6</sup>, Behrouz Kassai<sup>3,4,5</sup>, Thierry Vial<sup>3,4,7</sup>, Kim An Nguyen<sup>3,4,5</sup>, Odile Sheehy<sup>1</sup>, Anne-Marie Schott<sup>8,9</sup>

1 Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada, 2 Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada, 3 EPICIME-CIC 1407 Lyon, Inserm, Pharmacotoxicology Department, CHU-Lyon, Bron, France, 4 University of Lyon 1, Lyon, France, 5 Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, University of Lyon 1, CNRS, UMR 5558, Villeurbanne, France, 6 Hospices Civils de Lyon, Service de biostatistique-bioinformatique, Pôle Santé Publique, Lyon, France, 7 Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie, CHU-Lyon, Lyon, France, 8 Hospices Civils de Lyon, Pôle de Santé Publique, Lyon, France, 9 Université Lyon Claude Bernard Lyon 1, HeSPeR, Lyon, France

\* [anick.berard@univ-lyon1.fr](mailto:anick.berard@univ-lyon1.fr)

O : Describir el **uso de medicamentos durante el embarazo** en la población francesa utilizando la Cohorte francesa de embarazo (FPC).

R : La prevalencia del uso de medicamentos surtidos fue 91,1%, 89,9% y 95,6% antes, durante y después del embarazo, respectivamente.

O: Describir el **patrón de utilización de medicamentos entre las mujeres embarazadas** que asisten clínica de salud infantil

R: Se encontró que la prevalencia del consumo de drogas durante el embarazo es 85,1%.

Bedewi et al. *BMC Res Notes* (2018) 11:858  
<https://doi.org/10.1186/s13104-018-3966-5>

BMC Research Notes

## RESEARCH NOTE

Open Access



## Drug utilization pattern among pregnant women attending maternal and child health clinic of tertiary hospital in eastern Ethiopia: Consideration of toxicological perspectives

Neim Bedewi<sup>1</sup>, Mekonnen Sisay<sup>2\*</sup> and Dumessa Edessa<sup>3</sup>

# The Use of Medication in Pregnancy

Katarina Dathe, Christof Schaefer

## Summary

**Background:** Drug safety has the highest priority in the treatment of pregnant women, as any effect on fetal development will not be immediately evident, and the harm that ensues may have lifelong adverse consequences.

**Methods:** This review is based on pertinent publications retrieved by a selective literature search and an expert assessment on the basis of the current evidence.

**Results:** The teratogenic and fetotoxic drugs that are most important in their magnitude of effect and/or frequency of exposure are discussed, along with their characteristic effects. For each of the main indications for drug treatment during pregnancy, the current drugs of choice are stated, regardless of their approval status for use by pregnant women. Drugs are designated as "tolerable" in pregnancy if there is currently no reliable evidence of a human teratogenic effect but the state of the evidence is still inadequate for a conclusive determination. Such drugs can be given, in consideration of the risks and benefits, in case the drugs of choice are out of the question. Unplanned pregnancies arising in women who are taking "tolerable" drugs do not necessitate the immediate switch or discontinuation of the drug. On the other hand, drugs with known teratogenic or fetotoxic effects are designated as "contraindicated." For any pregnant woman exposed to such a drug, the risk must be assessed individually, and a risk management strategy must be determined.

**Conclusion:** For most indications for drug treatment in pregnant women, drugs are available with adequate clinical experience supporting drug safety. In all fields of medicine, drug safety information for pregnant women needs to be stated more precisely and in a manner more suitable for clinical application; moreover, the explanation to the patient must enable her to assess the risk realistically, but should not arouse undue anxiety. Drug safety in pregnancy demands the continuous collection of observational data, so that risks can be assessed as precisely as possible and false suspicions can be laid to rest, both for new drugs and for those that have already been in longstanding use. To this end, the Pharmacovigilance Institute (Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum, PVZ) for Embryotoxology critically assesses the current state of the evidence and carries out its own relevant observational studies.

The use of medication in pregnancy is the norm—not the exception. According to a French study, drugs are prescribed to 90% of all pregnant women (1). However, there is still a sense of unease surrounding this topic, both among the healthcare providers and expectant mothers. It is not uncommon that uncertainties in the assessment of the fetal risks associated with the use of medication during pregnancy trigger irrational behavior, potentially resulting in withholding treatment, lack of compliance and overreactions, such as termination of a desired pregnancy after taking a supposedly "risky" medication. The "Contergan scandal" (the brand name of thalidomide in Germany), which occurred 60 years ago, is still in the mind of many people.

The safety of medication use in pregnancy always involves two individuals. The developing "co-treated" unborn child is at its most vulnerable stage of life. Unlike in children or adults, side effects affecting the embryo cannot be detected early enough to prevent potentially life-long damages. Thus, medication safety in pregnancy is of utmost importance.

For most indications, sufficiently proven medications are available. Detailed information about the tolerability and safety of medications in pregnancy or in persons desiring to have children can be found in textbooks (2), online databases (3, 4) and at specialized teratology information centers, such as the Pharmacovigilance Institute (Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum, PVZ) for Embryotoxology ("Embryotox", for short) in Berlin (5). By contrast, information provided in package inserts, in the German equivalent of the US Physicians' Desk Reference ("Rote Liste") and in summaries of product characteristics is usually not specific enough and at times misleading. These sources of information often

TABLE 1

The most important medications with proven teratogenic potential when used in the first trimester of pregnancy (according to [2-5, 27, 28])<sup>1</sup>

Active ingredient	(Cardinal) signs and symptoms in the newborn/primarily affected organ systems
<b>Unequivocal potent teratogens; monotherapy is associated with an up to 10-fold (30%) increased risk of gross structural malformations</b>	
Retinoids, systemic (acitretin, etretinate, isotretinoin, tretinoin)	Ear, CNS, heart, skeleton
Thalidomide	Extremities, multiple malformations
Mycophenolate	
Valproic acid	
<b>Proven teratogens, monotherapy is increased risk of gross structural malformations</b>	
Androgens	
Carbamazepine	

TABLE 2

The most important fetotoxic medications with adverse effects when used in the 2<sup>nd</sup> / 3<sup>rd</sup> trimester (according to [2-5, 27, 28])<sup>2</sup>

Active ingredient	(Cardinal) signs and symptoms in the newborn/primarily affected organ systems
<b>Centrally acting drugs</b>	
Benzodiazepines (long-term treatment or intrapartum)	Respiratory depression, adaptation syndrome, floppy infant syndrome

TABLE 3

Treatments of first choice by indications (according to [2, 4, 5, 24, 27, 28])

Indication	Treatment of first choice	Tolerable	Contra-indicated (evidence-based)	Comment
Acne	Antiseptics, antibiotics		Retinoids, esp. systemic	No consequences after local retinoid use
ADHD		Methylphenidate		Cautious indication
Allergy	Loratadine, cetirizine	Other H1 antagonists		
Anxiety disorder	Sertraline, citalopram	Venlafaxine rtd, other antidepressants <sup>1</sup>		Neonatal adaptation syndrome possible
Antibiotic treatment	Penicillins, cephalosporins, erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, spiramycin, fosfomicin	Cotrimoxazol, doxycycline up to 15 WG, ciprofloxacin, metronidazole, clindamycin, other antibiotics <sup>1</sup>	Tetracyclines contraindicated from 16 WG	
Asthma	Inhaled short-acting beta2-agonists, e.g. salbutamol; ICS, e.g. budesonide; inhaled long-acting adrenergic agonists, e.g. formoterol (in combination with ICS)	Montelukast, theophylline rtd, tiotropium, omalizumab		Treatment according to treatment algorithm for non-pregnant patients
Bipolar disorder	Quetiapine, lamotrigine	Lithium, other established antipsychotics <sup>1</sup>	No valproic acid prophylaxis	Continue lithium if well-controlled; neonatal adaptation syndrome

## Review

## The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule

Mary C. Brucker, CNM, PhD, Tekoa L. King, CNM, MPH

As of 2015, the US Food and Drug Administration (FDA) discontinued the pregnancy risk categories (ABCDX) that putative safety of drugs for use among pregnant women. The ABCDX system has been replaced by the FDA Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR) that requires narrative text to describe risk information, clinical considerations, and background data. This article reviews the key components of the PLLR and clinical implications, and provides resources for clinical women of reproductive age.

J Midwifery Womens Health 2017;62:308–316 © 2017 by the American College of Nurse-Midwives.

*Keywords:* drug safety, drugs, Food and Drug Administration, lactation

### INTRODUCTION

More than 50% of all pregnant women in the United States report using at least one prescription medication during the first trimester, and almost 90% report using at least one prescription drug over the course of pregnancy.<sup>1</sup> The US Food and Drug Administration (FDA) approves a pharmaceutical based on research evidence that the drug is both safe and effective.<sup>2</sup> The effectiveness of an agent usually is demonstrated in clinical trials using controlled groups, random allocation of participants to groups, techniques to minimize bias, and set criteria to measure outcomes. However, *safety* can be a vague term. For pregnant women, drug safety means the drug is not known to be embryocidal, teratogenic, or fetotoxic, as well as indicating that the drug is safe for the woman

or lactating. Reproductive effects are not always addressed. This article presents a necessary background for a system to categorize drugs in the history of the FDA and the including reasons it has been discontinued. The system described in the FDA Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR) of 2015 is presented on clinical implications and risk labels.<sup>5</sup>

### TERATOGENS

Congenital defects occur among

**Table 2.** US Food and Drug Administration Letter Categories for Safety of Drug Use During Pregnancy

Category	Definition	Clinical Implications
A	Well-controlled studies in humans show no risk to fetus.	Few drugs have been the subject of double-blinded, randomized controlled trials that enrolled pregnant women as participants. There are very few drugs assigned to this category.
B	No well-controlled studies have been conducted in humans; animal studies show no risk to fetus.	This category includes drugs that have safety data from observational studies that may or may not be included on the drug label. Although somewhat helpful, these studies detect an association but cannot prove an etiologic relationship between a specific risk and the index drug. Similarly, animal studies are species dependent and may not be easily generalized to humans.
C	Either no well-controlled studies have been conducted in humans, or animal studies have demonstrated an adverse effect on fetus.	The majority of drugs (approximately 60%-70%) are assigned this category because no or little research about use in pregnancy has been conducted. Animal studies that have identified adverse fetal effects are included in this category. Thus, category C includes some information about animal studies that may or may not be concerning to humans and no data about human studies, which results in a category that has limited clinical utility and potential confusion for the health care professional.
D	Evidence of human risk to the fetus exists; however, benefits may outweigh risks in certain situations.	This category is assigned to drugs that have known risks to the fetus or newborn. However most of the drugs in this category may be essential to conserve maternal health. An example is phenytoin (Dilantin) that is used to prevent seizures among women with epilepsy but is also known to cause fetal hydantoin syndrome. The problem is assigning risks versus benefits and often the incidence of risks associated with the drug is not well defined in the drug label nor are the potential benefits of treatment.
X	Controlled studies in animals or humans demonstrate fetal abnormalities; the risk in pregnant women clearly outweighs any possible benefit.	This category is reserved for known teratogens such as isotretinoin (Accutane) that are linked with adverse fetal outcomes and for which either alternative therapies can be found or discontinuation does not result in major maternal harm.

Sources: Food and Drug Administration<sup>3</sup>; Law R<sup>4</sup>; Blehar MC<sup>5</sup>; Doering PL<sup>1,4</sup>; Schardein JL.<sup>1,5</sup>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jmwh.12611>

# TALIDOMIDA Y FOCOMELIA

Inicio de la Farmacovigilancia



La talidomida se comercializó por 1ra vez a fines de la década de 1950 como un **sedante** y se utilizó en el **tratamiento de las náuseas en mujeres embarazadas**

Europa, Australia y Japón, nacieron aproximadamente **10,000 niños con focomelia**.

En 1961 ,prohibición de la talidomida

**Reducción de las extremidades**, otros efectos atribuidos posteriormente incluyeron **cardiopatías congénitas, malformaciones internas y externas**

# Isotretinoin and pregnancy

Robert S. Stern, M.D.,\* Franz Rosa, M.D.,\*\* and Carlene Baum,\*\*\*  
*Boston, MA, and Rockville, MD*

Approximately 120,000 women of childbearing age used isotretinoin in the first 16 months after its release for the treatment of cystic acne. In September, 1983, the American Academy of Dermatology requested its members to relate the outcome of pregnancies of women inadvertently exposed to isotretinoin (Accutane) during pregnancy to its Adverse Drug Reaction Reporting System (ADRRS). Of nine pregnancies reported, seven ended in spontaneous abortion or the birth of an infant with birth defects. Of thirty-five pregnancies with isotretinoin exposure reported to the ADRRS or the U.S. Food and Drug Administration, twenty-nine (83%) resulted in spontaneous abortion or infants with birth defects. The most frequently reported severe birth defects involved the central nervous system (microcephaly or hydrocephalus) and the cardiovascular system (anomalies of the great vessels). Microtia or absence of external ears were also noted in a majority of cases. These findings illustrate the usefulness of specialty-based reporting of adverse drug effects and emphasize the teratogenic risk of isotretinoin in humans. Physicians need to fully and carefully inform women of childbearing age of these risks. (*J AM ACAD DERMATOL* 10:851-854, 1984.)



# ¿VALPROATO EN GESTACIÓN Y MALFORMACIÓN EN NIÑOS?



**BBC** Menú Buscar

**NEWS | MUNDO**

Noticias Hay Festival Hablas español América Latina Internacional Economía Tecnología Ciencia Salud Cultura Más

## El escándalo mundial que desató el valproato sódico, un medicamento para la epilepsia que causa malformaciones en los niños

Redacción BBC Mundo  
© 25 enero 2018

11 noviembre 2019

5 claves que explican por qué Morales renunció a la presidencia de Bolivia

10 noviembre 2019

Qué significa el triunfo sin mayoría del PSOE en las elecciones en España y qué efectos tendrá el auge del ultraderechista Vox

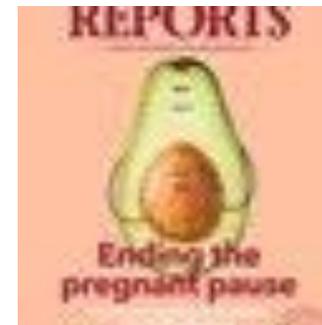
11 noviembre 2019

Principales noticias

Evo Morales renuncia a la presidencia de Bolivia y denuncia un "golpe cívico, político y policial"

11 noviembre 2019

Más noticias



Detectos de nacimiento Res. 15 de agosto de 2017; 109(14): 1134-1143.  
Publicado en línea el 21 de junio de 2017 doi: 10.1002/hdr2.1052

## Exposición al valproato de sodio durante el embarazo: características faciales y signos de autismo

Rachel Stadelmaier, 1, 2 Hanah Nasri, 2, 3 Curtis K. Deutsch, 4 Margaret Bauman, 5 Anne Hunt, 6 Christopher Stodgell, 7 Jane Adams, 8 y Lewis B. Holmes 2, 3

Información del autor Información de copyright y licencia Descargo de responsabilidad

La versión editada final del editor de este artículo está disponible en Birth Defects Res

Resumen Ir

### ANTECEDENTES

El ácido valproico (VPA) es el fármaco anticonvulsivo más teratogénico en uso clínico en la actualidad. Los niños expuestos prenatalmente al VPA han demostrado previamente tener características craneofaciales dismórficas, identificadas subjetivamente pero no por métodos antropométricos. La exposición al VPA también se ha asociado con una mayor frecuencia de trastorno del espectro autista (TEA). Se ha observado un aumento del índice cefálico (la relación entre el ancho lateral craneal y la longitud craneal anterior-posterior) en niños con TEA.

### Métodos

Cuarenta y siete niños expuestos a VPA durante el primer trimestre del embarazo fueron evaluados para detectar rasgos faciales dismórficos, identificados subjetivamente y mediante mediciones. Cada niño expuesto a VPA fue evaluado para ASD usando el SCQ (Cuestionario de comunicación social), ADI-R (Entrevista de diagnóstico de autismo revisada) y ADOS (Programa de observación de diagnóstico de autismo). El mismo examen físico se realizó en un grupo de comparación no expuesto de 126 niños. Los niños no expuestos también tuvieron pruebas de rendimiento cognitivo por WISC-III (la Escala de inteligencia de Wechsler para niños).

### RESULTADOS

### Artículos similares en PubMed

Acido valproico en el embarazo: ¿cuánto estamos poniendo en peligro al embrión y al feto? [Reprod Toxicol. 2009]

Características dismórficas: una pista importante para el diagnóstico y la gravedad de los [Arch Dis Child Fetal Neonatal ...]

El efecto de la dieta cetogénica en un modelo animal de autismo inducido por exposición prenatal al ácido val [Nutr Neurosci. 2017]

Exposición prenatal al valproato y riesgo de trastornos del espectro autista y autismo infantil. [JAMA. 2013]

Embriopatía por ácido valproico: informe de dos hermanos con una mayor expansión de las anomalías f [Soy J Med Genet. 2001]

Ver comentarios ... Ver todos ...

### Enlaces

Compuesto  
MedGen  
PubMed

### Actividad reciente

Exposición al valproato de sodio durante el embarazo: características faciales y signos de auti ...

Exposición al valproato de sodio durante el embarazo: características faciales y signos de ... PubMed

[Precaución y advertencia: sobre el valproato y el embarazo] PubMed

(valproat) Y embarazo (1566) PubMed

Efectos adversos a largo plazo del paracetamol: una revisión

# ALERTAS A NIVEL MUNDIAL



En junio del 2011 FDA informa que los niños nacidos de madres que toman el medicamento valproato de sodio o productos relacionados (ácido valproico y divalproex sódico) durante el embarazo tienden a obtener puntajes más bajos de CI que los niños nacidos de madres que tomaron otros medicamentos para las convulsiones durante el embarazo, la diferencia en el CI promedio entre los niños variaba entre 8 y 11 puntos

El 5 de mayo, 2013, La FDA informo a los profesionales de la salud y a las mujeres, que el medicamento anticonvulsivo denominado valproato sódico y productos relacionados, están contraindicados para las mujeres embarazadas con epilepsia, trastorno bipolar o para prevenir la migraña, solo se deben recetar productos con valproato si otros medicamentos no son eficaces para tratar el trastorno o son inaceptables por otras razones.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH.

*En el 2014 EMA (European Medicines Agency) concluyó que: La incidencia de malformaciones somáticas con valproato en monoterapia es de 10,73%; esta incidencia es considerablemente más alta que con otros fármacos antiepilépticos. La incidencia de retraso del desarrollo cognitivo, motor y en el lenguaje (habla y comprensión) y memoria es de 30 a 40%.*

# PLAN DE GESTION DE RIESGOS



# MEDIDAS RECOMENDADAS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA) Y EL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE RIESGOS DE FARMACOVIGILANCIA (PRAC):



No debe ser tratamiento de opción de primera línea.



Pruebas de embarazo antes de comenzar y durante el tratamiento.



Aconsejar a los pacientes sobre los riesgos del tratamiento con valproato y explicar la necesidad de una anticoncepción efectiva durante todo el tratamiento.



Introducción de un formulario de reconocimiento de riesgos que los pacientes y los prescriptores revisarán en cada una de esas revisiones para confirmar que se han dado y entendido los consejos apropiados

# LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)

## Guía de profesionales Sanitarios

- Brinda información detallada sobre “El programa de prevención de embarazos para el valproato”

## Formulario de conocimiento de riesgos

- Su finalidad es confirmar que se transmite a la paciente la información sobre los riesgos en el embarazo y que esta lo ha comprendido.

## Guía de paciente

- Información específica para la paciente sobre los riesgos durante el embarazo y las medidas que debe adoptar mientras esté en tratamiento con valproato.

Tarjeta del Paciente  
Tarjeta recordatoria de los riesgos y de las medidas a adoptar



# CENTRO DE REFERENCIA INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA (CRI)

Emitió un comunicado de seguridad sobre el riesgo de malformaciones congénitas en nacidos de mujeres expuestas durante la gestación.

En el tratamiento de epilepsia el uso de ácido valproico está contraindicado durante la gestación y en mujeres en edad fértil.

En mujeres de edad fértil se recomienda:

Pruebas de embarazo antes y durante el tratamiento de manera regular.

Educación a la paciente sobre la necesidad de anticoncepción durante el tratamiento con ácido valproico

En el caso del tratamiento de migraña o trastorno bipolar, no se debe utilizar el ácido valproico en mujeres en edad fértil. En caso de embarazo o si la mujer planea gestar, suspender inmediatamente el tratamiento



**IETSI EsSalud** INSTITUTO DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA (CRI - EsSalud)

Información para profesionales de la salud

**Comunicado de Seguridad de Farmacovigilancia N° 22 - 2021**

**PROBLEMAS DE SEGURIDAD DE ANTIPILEPTICOS DURANTE LA GESTACION**

Los medicamentos antiepilépticos, se encuentran indicados en el control de las diferentes fases de crisis epilépticas. Durante la gestación, el uso de estos fármacos requiere una vigilancia y atención especial, debido a que se han asociado a un mayor riesgo de trastornos congénitos y neurológicos en el feto. Asimismo, la probabilidad de daño, puede aumentar dependiendo del tipo y dosis del antiepiléptico administrado<sup>1</sup>.

Recientemente, tras la evaluación de datos clínicos y preclínicos, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA), por sus siglas en inglés) advirtió que de 100 mujeres que consumen valproato durante la gestación, el 10% de los recién nacidos (RN) presentan malformaciones congénitas<sup>2,3</sup>. Se debe agregar que, en el año 2018 el IETSI emitió el comunicado de seguridad N°003 - 2018, en referencia exclusiva al ácido valproico y el riesgo de malformaciones congénitas en nacidos de mujeres expuestas durante la gestación donde se brindaron medidas de seguridad relacionadas a su uso<sup>4</sup>.

La MHRA realizó una revisión exhaustiva de los datos de seguridad disponibles de otros drogas antiepilépticas destacando lo siguiente:

Medicamento	incidencia de malformaciones congénitas <sup>5</sup>
Carbamazepina	4 a 5 de cada 100 bebés
Fenitoína	4 a 7 de cada 100 bebés
Fenobarbital	4 a 5 de cada 100 bebés
Topiramato	4 a 5 de cada 100 bebés
Lacosamida	Aprox. 10 de cada 100 bebés

Asimismo, los evaluadores informaron que el uso de valproato puede provocar un retraso en el desarrollo neurocognitivo entre el 10 a 40 % de los RN<sup>6,7</sup>. Por su parte el fenobarbital y el topiramato estarían relacionados alteraciones en el crecimiento intrauterino<sup>8</sup>.

Cabe resaltar que, otros antiepilépticos también han sido revisados, pero debido a la limitada evidencia científica, los resultados no son concluyentes; sin embargo, esto no significa la ausencia de riesgos. En ese sentido, la precaución y vigilancia de su uso se extiende a todas las drogas antiepilépticas usadas en gestantes.

Finalmente, recordamos a los profesionales de salud que, en caso de identificar alguna sospecha de reacción adversa o problema relacionado a los antiepilépticos en pacientes gestantes, agradecemos notificar al Comité de Farmacovigilancia de su centro asistencial o al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud) a través del link <https://mhc.cri.gov.pe> o Anexo 4.

En este marco, el Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI - EsSalud) recomienda a los profesionales de salud de la institución:

- Evaluar minuciosamente el balance riesgo-beneficio sobre el uso de drogas antiepilépticos en gestantes y mujeres en edad fértil (MEF).
- Es importante garantizar la anticoncepción en MEF durante el tratamiento con antiepilépticos. Considerar las potenciales interacciones farmacológicas antes de la prescripción.
- Educar a las pacientes sobre los riesgos asociados con el uso de drogas antiepilépticas.

14 de septiembre del 2021

# ¿VALPROATO / FLUCONAZOL DURANTE LA GESTACIÓN SERÁN SEGUROS?



**La República**  
POLÍTICA ECONOMÍA SOCIEDAD MUNDO DEPORTES ESPECTÁCULOS TENDENCIAS TEMAS

**SOCIEDAD**  
**Mujeres podrían tener hijos con malformaciones congénitas por consumo de fármaco valproato**

EsSalud señaló que este fármaco ocasionaría que mujeres en edad fértil tengan hijos con malformaciones congénitas, retraso del desarrollo motor y cognitivo



**El Comercio**  
**Advierten que fluconazol podría causar abortos y malformaciones congénitas**

EsSalud informó que este medicamento se usa para tratar las infecciones provocadas por hongos, principalmente en los órganos genitales femeninos

**LAS MÁS LEÍDAS**  
Sumocho otorga licencia número 37, mira la lista de completa de universidades.  
EN VIVO Fuerza 2018: Jaur delino situación legal de Ana Herz y Pier Figari  
Filtran inéditas fotografías de Miss República sin maquillaje. (FOTOS)

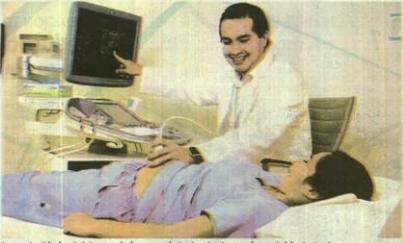
EsSalud remarcó, en un comunicado, que este tipo de fármacos sin vigilancia médica puede ser sumamente peligroso. (Foto: EsSalud)



**ADVIERTE ESSALUD**  
**Uso de valproato ocasionaría que niños nazcan con autismo**

EsSalud advirtió que el consumo de valproato, fármaco indicado para el tratamiento de epilepsia y trastornos bipolares, ocasionaría que mujeres en edad fértil tengan hijos con malformaciones congénitas, retraso del desarrollo motor y cognitivo, e incluso autismo.

El gerente de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Tecnologías de Salud e Investigación, Héctor Garavito Farro, comentó que estudios a escala mundial revelaron que un 40% de niños con exposición prenatal al valproato o ácido valproico sufrieron retraso en el desarrollo cognitivo, motor y que el riesgo de autismo es cinco veces mayor que el resto de antiepilépticos.



**Mujeres en edad fértil en riesgo por fármaco**

**EsSalud advierte que medicamento para la epilepsia y trastornos bipolares generaría malformaciones y retraso en el desarrollo motor y cognitivo.**

EsSalud advirtió que el consumo de valproato, fármaco indicado para el tratamiento de epilepsia y trastornos bipolares, ocasionaría que mujeres en edad fértil tengan hijos con malformaciones congénitas, retraso del desarrollo motor y cognitivo, incluso autismo.

Así lo informó el gerente de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Tecnologías de Salud e Investigación (ITSI), doctor Héctor Garavito Farro, quien además comentó que estudios a nivel mundial revelaron que aproximadamente un 40 por ciento de niños con exposición prenatal al valproato o ácido valproico sufre retraso en el desarrollo cognitivo, motor.

Refirió que ya se emittieron dos comunicados de seguridad dirigidos a los profesionales de la salud, entre ellos de neurología y psiquiatría, para evitar la indicación de este medicamento en todos los establecimientos de los Comités de Farmacovigilancia, así como iniciar programas de prescripción controlada y estrategias educativas dirigidas a las mujeres en edad fértil para prevenir los riesgos por el uso del medicamento.

Además, resaltó que este fármaco no debe ser usado en niñas o mujeres en edad fértil para trastornos bipolares, y en el caso de epilepsia el médico especialista deberá evaluar su uso e iniciar medidas anticonceptivas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendaron evitar el uso de este medicamento en mujeres en edad fértil y gestantes por sus efectos adversos en el tiempo.

**MONITOREO EN ESTABLECIMIENTOS**  
EsSalud también señaló que está haciendo un monitoreo del uso de este medicamento en los establecimientos.



**DRA. YESENIA RODRÍGUEZ**  
DIRECTORA DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOLÓGICA DE ES SALUD

# ¿PARACETAMOL DURANTE LA GESTACIÓN Y RIESGO DE AUTISMO?

HUB EVENTS AT WORK JOHNS HOPKINS MAGAZINE JHU.EDU

**HUB** 

## Taking Tylenol during pregnancy associated with elevated risks for autism, ADHD

*A Johns Hopkins study analyzing umbilical cord blood samples found that newborns with the highest exposure to acetaminophen were about three times more likely to be diagnosed with ADHD or autism spectrum disorder in childhood*

Hub staff report / Nov 5

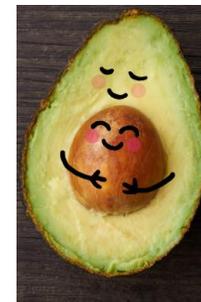
A new study from researchers at the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health has found that exposure to acetaminophen in the womb may increase a child's risk for attention deficit hyperactivity disorder or autism spectrum disorder.

The researchers analyzed data from the Boston Birth Cohort, a 20-year study of early life factors influencing pregnancy and child development. They found that children whose cord blood samples contained the highest levels of acetaminophen—the generic name for the drug Tylenol—were roughly three times more likely to be diagnosed with ADHD or autism spectrum disorder later in childhood, compared to children with the lowest levels of acetaminophen in their cord blood.

Their findings were published last week in *JAMA Psychiatry*.

2 comment

3.4k



THE JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY CME Institute JCP PCC Help

### Clinical and Practical Psychopharmacology

#### Use of Acetaminophen (Paracetamol) During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in the Offspring

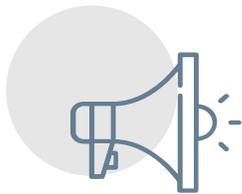
Chittaranjan Andrade, MD

- There are theoretical grounds to support the hypothesis that gestational exposure to acetaminophen (paracetamol) increases the risk of autism spectrum disorder (ASD), and there is support for this hypothesis from studies that compare trends in population-level use of acetaminophen with trends in the incidence/prevalence of ASD.
- One large prospective observational study found that gestational exposure to acetaminophen was associated with risk of neurodevelopmental impairments at age 3 years; longer duration of gestational exposure was associated with worse neurodevelopmental outcomes. However, the impairments excluded social deficits that are the core features of ASD.
- Another large prospective observational study found that gestational exposure to acetaminophen was associated with an increased risk of ASD, but only in cases with a comorbid hyperkinetic syndrome diagnosis.
- Although the data are very limited, the data that do presently exist do not implicate acetaminophen exposure during pregnancy as an etiologic risk factor for the

More About Dr Andrade

Each month in his online column, Dr Andrade considers theoretical and practical ideas in clinical psychopharmacology with a view to update the knowledge and skills of medical practitioners who treat patients with psychiatric conditions.

Department of Psychopharmacology, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore, India (candrade@psychiatrist.com).



## ¿QUÉ SE DEBE NOTIFICAR?

- Todas las sospechas de RAM (ley peruana)
- Prioridad de SRAM:

Graves

Desconocidas

Medicamentos de reciente comercialización en el país

Uso off label (fuera de etiqueta)

Embarazo y lactancia

# COMUNICADOS DE SEGURIDAD



FARMACOVIGILANCIA 2021			
PRODUCTO FARMACEÚTICO	COMUNICADO DE SEGURIDAD	PRESENTACIÓN	FECHA DE PUBLICACIÓN
22. Antiepilépticos	Problemas de Seguridad de Antiepilépticos durante la gestación.	<a href="#">Descargar PDF</a>	28/09/2021
21. Vacuna Vaxzevria	Riesgo de Síndrome de Guillain Barré tras la Administración de la vacuna Vaxzevria (anteriormente, vacuna de AstraZeneca)	<a href="#">Descargar PDF</a>	02/09/2021
20. Antibióticos	Riesgo de delirio posiblemente asociado a los Antibióticos	<a href="#">Descargar PDF</a>	12/08/2021
19. Opioides y Antidepresivos	Combinación Peligrosa: Riesgo de Síndrome Serotoninérgico por interacción entre Opioides y Antidepresivos	<a href="#">Descargar PDF</a>	12/08/2021
Medicamentos, varios	Infografía: Reacciones Adversas Medicamentosas en el Adulto Mayor	<a href="#">Descargar PDF</a>	10/08/2021
18. Vacuna de Biontech/PFIZER	Riesgo de Miocarditis y Pericarditis tras el uso Comirnaty (Vacuna de Biontech/Pfizer)	<a href="#">Descargar PDF</a>	04/08/2021
17. Vacuna Vaxzevria	Riesgo de Síndrome de Extravasación capilar tras el uso de la vacuna Vaxzevria	<a href="#">Descargar PDF</a>	31/07/2021
16. Isotretinoína	Recomendaciones para el uso seguro de Isotretinoína	<a href="#">Descargar PDF</a>	15/07/2021
15. Benzodiazepinas	Reacciones adversas de fotosensibilidad posiblemente asociadas a la Benzodiazepinas	<a href="#">Descargar PDF</a>	23/06/2021
14. Polietilenglicol	Riesgo de aspiración por acción interactiva entre Polietilenglicol y espesantes a base de almidón	<a href="#">Descargar PDF</a>	07/06/2021
13. Vacuna Vaxzevria	Riesgo de Trombosis con Trombocitopenia tras el uso de la vacuna Vaxzevria	<a href="#">Descargar PDF</a>	01/06/2021
12. Lamotrigina	Riesgo de arritmia por el uso de Lamotrigina en pacientes con enfermedades cardíacas	<a href="#">Descargar PDF</a>	18/05/2021
11. Ceftriaxona	Riesgo potencial de encefalopatía por el uso de Ceftriaxona	<a href="#">Descargar PDF</a>	10/05/2021
10. Diuréticos	Riesgo de efectos adversos oculares asociados al uso de hidroclorotiazida y acetazolamida	<a href="#">Descargar PDF</a>	10/05/2021
9. Vacunas Covid-19	Riesgo de TROMBOSIS por el uso de la vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca	<a href="#">Descargar PDF</a>	05/05/2021

**IETSI EsSalud** INSTITUTO DE EVALUACION DE TECNOLOGIAS EN SALUD E INVESTIGACION

Información para profesionales de la salud

Comunicado de Seguridad de Farmacovigilancia N° 05 - 2021

**Consideraciones de seguridad en el uso de Antidepresivos ISRS / IRSN en gestantes**

Los **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** y **inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)** y medicamentos usados comúnmente en el tratamiento antidepresivo. EsSalud cuenta con fluoxetina 20 mg th y venlafaxina 75 mg cp de uso autorizado por la especialidad de psiquiatría y medicina interna.

Recientemente, la **Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA)** informa el **riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato, así como reacciones de abstinencia y toxicidad neonatal**. Además de incrementar el riesgo de hemorragia post parto, cuando se toma un mes antes del parto<sup>1</sup>.

En ese sentido, el **Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud)**, recomienda a los profesionales de la institución lo siguiente:

- Indagar sobre el uso de ISRS e IRSN durante el embarazo, particularmente en gestantes que se encuentran en el tercer trimestre del embarazo.
- Evaluar el riesgo-beneficio de exponer el feto a ISRS e IRSN durante el embarazo.
- Monitorear signos de hipertensión pulmonar, reacción de abstinencia o efecto toxicidad en los neonatos después del parto de gestantes expuestas a ISRS e IRSN durante el embarazo.
- Informar a las gestantes sobre las posibles consecuencias en el neonato tras la utilización de ISRS e IRSN.

Los siguientes síntomas pueden aparecer en el neonato después del uso materno de ISRS en las últimas etapas del embarazo:

Dificultad respiratoria	Cianosis	Apnea	Convulsiones	Dificultad alim.
Vómitos	Hipoproteinemia	Hipertonia	Hipotonía	Hiperreflexia
Temblores	Nerviosismo	Irritabilidad	Letargo	Coma

Finalmente, en consideración que la información de seguridad de medicamentos en la población peruana es limitada, recordamos a los profesionales de salud la necesidad de **monitorear la seguridad de los medicamentos (RAM)**, agradeceremos notificarla al **Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia** o al **Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud)** a través del link (<https://m9.cri/4b73j>).

Lima, 10 de setiembre de 2021

**IETSI EsSalud** INSTITUTO DE EVALUACION DE TECNOLOGIAS EN SALUD E INVESTIGACION

Información para profesionales de la salud

Comunicado de Seguridad de Farmacovigilancia N° 16 - 2021

**RECOMENDACIONES PARA EL USO SEGURO DE ISOTRETINOÍNA**

ISOTRETINOÍNA es un medicamento retinóide indicado para el tratamiento de las diferentes formas de acné severo. Debido a las reacciones adversas significativas asociadas a su uso, este medicamento se encuentra reservado para el tratamiento de acné que no responde a la terapia convencional, incluido los antibióticos sistémicos y de tratamiento tópicos<sup>1</sup>. EsSalud dispone de la presentación farmacéutica en tabletas de 20 mg.

Recientemente, la **Agencia Nacional para la Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios de Francia, neuro a ANSM**, emitió un comunicado de expertos con la intención de educar y un comité multidisciplinario de expertos con la intención de educar y plantear acciones adicionales orientadas a mejorar la información a los pacientes sobre los **riesgos que supone el uso de este medicamento**, especialmente en la población de gestantes y en mujeres en edad fértil (MEF).

Según lo señalado por la agencia, a pesar de las medidas adoptadas para fomentar el uso seguro de isotretinoína durante la gestación, el número de gestantes expuestas a este medicamento no ha disminuido (alrededor de 175 embarazos cada año) lo que implica un mayor riesgo de malformaciones en el feto. Asimismo, otras reacciones adversas inherentes a este medicamento (trastornos psiquiátricos, disfunción sexual, entre otros) siguen en aumento<sup>2</sup>.

Por lo mencionado, la ANSM ha establecido nuevas acciones dirigidas al personal médico, en las que dispone proporcionar dos consultas antes del inicio del tratamiento con isotretinoína: la primera consulta antes del inicio del tratamiento con el fármaco al paciente que obtenga toda la información de seguridad del fármaco y una segunda consulta enfocada en la prescripción del medicamento. Además, plantea permitiendo tomar una decisión de emergencia y una segunda consulta enfocada en la prescripción de anticonceptivos de emergencia y la prescripción concomitante de anticonceptivos de emergencia si la paciente se encuentra en un tratamiento anticonceptivo hormonal como parte del plan de prevención del embarazo<sup>3</sup>.

Adicionalmente, propone que si igual que las mujeres, lo varones que consumen isotretinoína, sean programados en visitas médicas mensuales, garantizando el seguimiento de los riesgos asociados de este tratamiento en ambos sexos<sup>4</sup>.

Finalmente, recordamos a los profesionales de salud que, en caso de identificar alguna sospecha de reacción adversa o al estar tratándose en ambos sexos, agradeceremos notificarla al **Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud)** a través del link (<https://m9.cri/4b73j>) o Anexo 4.

**IETSI EsSalud** INSTITUTO DE EVALUACION DE TECNOLOGIAS EN SALUD E INVESTIGACION

Información para profesionales de la salud

Comunicado de Seguridad de Farmacovigilancia N° 22 - 2021

**PROBLEMAS DE SEGURIDAD DE ANTIPILEPTICOS DURANTE LA GESTACION**

Los medicamentos antiepilépticos, se encuentran indicados en el control de los diferentes tipos de crisis epilépticas. Durante la gestación, el uso de estos fármacos propicia una vigilancia y atención especial, debido a que se han asociado a un mayor riesgo de trastornos congénitos y neurológicos en el feto. Además, la probabilidad de daño, puede aumentar dependiendo del tipo y dosis del antiepiléptico administrado<sup>1</sup>.

Recientemente, tras la evaluación de datos clínicos y preclínicos, la **Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA)**, por sus siglas en inglés, advirtió que de 100 mujeres que consumen valproato durante la gestación, **el 10% de los recién nacidos (RN) presentan malformaciones congénitas**<sup>2,3</sup>. Se debe agregar que, en el año 2018 el IETSI emitió el comunicado de seguridad N°003 - 2018, en referencia exclusiva al ácido valproico y el riesgo de malformaciones congénitas en nacidos de mujeres expuestas durante la gestación donde se brindaron medidas de seguridad relacionadas a su uso<sup>4</sup>.

La MHRA realizó una revisión exhaustiva de los datos de seguridad disponibles de otras drogas antiepilépticas destacando lo siguiente:

Medicamento	Incidencia de malformaciones congénitas*
Carbamazepina	4 a 5 de cada 100 bebés
Fenobarbital	6 a 7 de cada 100 bebés
Fenitoína	Aproximadamente 6 de cada 100 bebés
Topiramato	4 a 5 de cada 100 bebés
Valproato	Aprox. 10 de cada 100 bebés

Asimismo, los evaluadores informaron que el uso de valproato puede provocar un retraso en el desarrollo neurocognitivo entre el 30 a 40 % de los RN<sup>2,5</sup>. Por su parte el **fenobarbital** y el **topiramato** estarían relacionados **alteraciones en el crecimiento intrauterino**<sup>2,6</sup>.

Cabe resaltar que, otros antiepilépticos también han sido revisados, pero debido a la limitada evidencia científica, los resultados no son concluyentes; sin embargo, esto no extiende a todas las drogas antiepilépticas usadas en gestantes.

Finalmente, recordamos a los profesionales de salud que, en caso de identificar alguna sospecha de reacción adversa o problema relacionado a los antiepilépticos en pacientes gestantes, agradeceremos notificarla al **Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de su centro asistencial** o al **Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud)** a través del link (<https://m9.cri/4b73j>) o Anexo 4.

En este marco, el **Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI - EsSalud)** recomienda los profesionales de salud de la institución:

Evaluar minuciosamente el balance riesgo-beneficio sobre el uso de drogas antiepilépticas en gestantes y mujeres en edad fértil (MEF).

Es importante garantizar la anticoncepción en MEF durante el tratamiento con antiepilépticos. Considerar las potenciales interacciones farmacológicas antes de la prescripción.

Educar a las pacientes sobre los riesgos asociados con el uso de drogas antiepilépticas.

14 de setiembre del 2021

Invitamos a participar a los interesados en el **estudio de utilización de medicamentos contra la COVID-19 en gestantes atendidas en EsSalud.**

Los interesados escribir a [farmacovigilancia@essalud.gob.pe](mailto:farmacovigilancia@essalud.gob.pe) o [lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe](mailto:lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe)



Muchas Gracias