



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

La FDA recomienda evitar el uso de medicamentos AINE durante el embarazo y a partir de las 20 semanas en adelante por posibilidades de reducir el nivel de líquido amniótico:

Dra. Pia Artagaveytia, Dra. Irene Wood, Dra. Florencia Galarraga, Dra. Stephanie Viroga.

Mayo 2021

En octubre de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) emitió una alerta recomendando evitar el uso de medicamentos que contengan antiinflamatorios no esteroides (AINE) durante el embarazo, principalmente a partir de las 20 semanas, por el riesgo de provocar efectos adversos poco frecuentes pero graves a nivel renal, con la consiguiente reducción en el nivel de líquido amniótico. La FDA, además, sugiere que se actualicen las guías para prescriptores y que se agregue información que describa las combinaciones de medicamentos que contienen AINE.¹

Los AINE constituyen uno de los grupos farmacológicos más prescritos para tratamiento del dolor, la fiebre y los procesos que cursan con inflamación asociada. Actúan mediante inhibición de las ciclooxygenasas (COX) 1 y 2. COX1 cumple un rol fundamental en la protección de la mucosa gástrica y la agregación plaquetaria, mientras que COX 2 en el desarrollo de inflamación, dolor y fiebre. Ambas son responsables de mecanismos de homeostasis renal, a través del balance de sodio y fluidos.²⁻³

Dentro de los principales AINE disponibles en nuestro país se encuentran ácido acetil salicílico, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, diclofenac, ketoprofeno, ketorolac y meloxicam. Sus principales indicaciones aprobadas, según las fichas técnicas de las principales agencias reguladoras de medicamentos, son alivio de los dolores de intensidad leve a moderada, tratamiento de algunas patologías que cursan con inflamación, como la artritis reumatoide, y para el tratamiento de procesos febriles.²⁻³ A su vez, ácido acetilsalicílico está indicado en dosis bajas para la profilaxis secundaria de eventos coronarios o cerebrovasculares.⁴ Todos estos AINE presentan algunas diferencias en su perfil farmacocinético y farmacodinámico que determinan el perfil de uso de cada uno de ellos así como sus principales efectos adversos.²⁻⁴

Para conocer el riesgo que presentan los fármacos durante el embarazo existen distintas clasificaciones, cada una de ellas con fortalezas y limitaciones. La Food and Drug Administration (FDA) utiliza escalas basadas en el riesgo según la evidencia existente de estudios clínicos en animales y embarazadas, pero que cada vez más están siendo sustituidas por clasificaciones más descriptivas y no tan categóricas. Estas escalas consideran que durante el primer y segundo trimestre todos los AINE han demostrado algún riesgo de teratogenicidad en animales pero no existen estudios suficientes en humanos que determinen si existe riesgo.⁵

Durante el embarazo, algunos cambios fisiológicos afectan la farmacocinética de los analgésicos y por tanto su perfil de riesgo. Es así como el aumento del volumen plasmático materno, el aumento de la grasa corporal total y el aumento del volumen de distribución de fármacos llevan a un aumento en el filtrado glomerular. Todos los AINE atraviesan la placenta. Existe un fundamento biológico que sostiene que los AINE podrían aumentar el riesgo de aborto espontáneo, debido al rol que cumplen las prostaglandinas en las primeras etapas del embarazo. Sin embargo, diversos estudios realizados para evaluar ese riesgo han arrojado resultados no concluyentes. Hasta ahora tampoco existe asociación establecida entre el uso de AINE y el riesgo de malformaciones congénitas.⁶

El uso de AINE está contraindicado luego del tercer trimestre de la gestación debido al riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso y el riesgo de oligoamnios fetal. La disminución de prostaglandinas en el recién nacido provoca vasoconstricción renal, mismo mecanismo que genera insuficiencia renal en el feto.⁷ Este es el motivo que fundamenta la alerta emitida por la FDA, la cual se apoya en nuevos datos que surgieron de una revisión de la literatura y el reporte de casos recibidos por la Agencia. En 2017, fueron reportados 35 casos graves de líquido amniótico disminuido y alteraciones renales. Cinco de estos casos, todos con falla renal asociada, provocaron la muerte del recién nacido. Los casos de oligoamnios ocurrieron a partir de las 20 semanas de embarazo. En 11 de los casos que se detectó la disminución del líquido y se constató el retorno a valores normales luego de la suspensión del AINE. Todos estos hallazgos fueron concordantes con lo que encontraron en la revisión de la literatura que llevaron a cabo, en la cual se evidenciaron alteraciones del líquido amniótico desde 48 horas de uso de AINE hasta semanas después. En la mayoría de los casos la resolución ocurrió 3 a 6 días luego de la suspensión del fármaco y se evidenció la reaparición del efecto tras la reexposición al fármaco.¹

En Uruguay, los datos que permiten caracterizar el perfil de uso de los AINE durante el embarazo provienen de una encuesta realizada en 2010 a 130 embarazadas que se asistieron en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, la cual mostró que el grupo de los AINE era el más autoprescrito según lo reportado por las embarazadas. Dentro de los AINE, el más utilizado era ibuprofeno, el cual ocupó el sexto lugar dentro de los fármacos más utilizados durante el embarazo, luego de hierro, ácido fólico, dexametasona, metronidazol y fluconazol.⁸

A partir de lo ya conocido hasta la fecha, sumado a la evidencia publicada en la alerta, algunas consideraciones deben resaltarse en relación a la prescripción de analgésicos durante el embarazo: 1) previo a la prescripción de analgésicos en embarazadas, el médico debería considerar si la condición de la paciente podría ser tratada con mayor seguridad y de forma efectiva con terapia no farmacológica y buscar evitar la prescripción de AINE especialmente luego de

las 30 semanas de embarazo; 2) al prescribir analgésicos deberían utilizarse fármacos más seguros, siempre que sea posible, como paracetamol u ocasionalmente opioides débiles, a la menor dosis terapéutica eficaz, y cuando no se está logrando el alivio del dolor es preferible utilizar el agente a la dosis máxima tolerada antes que añadir una clase diferente de analgésico, para minimizar la exposición fetal a los riesgos de las interacciones farmacológicas; 3) siempre que sea necesaria la prescripción de un AINE durante el embarazo deberá monitorizarse la seguridad en el feto y en la madre, priorizando la premisa de ***menor dosis por menor tiempo posible***. 4) Siempre debemos educar en evitar la automedicación con AINE.

Conclusiones

La alerta emitida por la FDA apoya el riesgo ya conocido entre el uso de AINE en el tercer trimestre y el riesgo de hipoperfusión placentaria y daño renal fetal. A las recomendaciones ya existentes de evitar su prescripción en el tercer trimestre del embarazo, se establece la importancia de tener precaución con el uso de AINE durante todo el embarazo y especialmente a partir de la semana 20. Es importante que los prescriptores evalúen consideraciones acerca del paciente, la condición a tratar, el uso de otros medicamentos y la relación riesgo-beneficio al momento de prescribir terapia farmacológica para el tratamiento de procesos inflamatorios, dolor o fiebre.

Para el tratamiento del dolor leve a moderado, paracetamol parece ser la opción terapéutica analgésica de mejor relación riesgo/beneficio. Incluso en algunas situaciones, cursos cortos de opioides débiles se consideran una opción terapéutica segura a utilizar en esta etapa. En caso de que un AINE tenga que ser utilizado en algún momento del embarazo, el objetivo debería ser a la menor dosis y por el menor tiempo posible. Resulta necesario actualizar las guías de prescripción y brindar información a los pacientes sobre los riesgos asociados.

En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace:

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>

Bibliografía

1. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. Food and Drug Administration. 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-avoiding-use-nsaids-pregnancy-20-weeks-or-later-because-they-can-result-low-amniotic#:~:text=FDA%20is%20warning%20that%20using,fluid%20that%20surrounds%20the%20baby.>
2. Ficha técnica ibuprofeno. Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62973/FichaTecnica_62973.html.pdf
3. Ficha técnica Ácido acetil salicílico. Asociación Española de Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/57838/FichaTecnica_57838.html.pdf
4. Ficha Técnica ácido acetilsalicílico 100 y 300 mg. Asociación Española de Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62826/62826_ft.pdf
5. FDA Pregnancy Categories. Disponible en: <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html#:~:text=In%201979%2C%20the%20FDA%20established.the%20risk%20to%20benefit%20ratio.>
6. Ansari J., Carvalho B., Shafer S., Flood P. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs Commonly Used in Pregnancy and Parturition. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. 2016: 122(3)
7. Black E., Kohr K., Kennedy D. et col. Medication Use and Pain Management in Pregnancy: A Critical Review. World Institute of Pain. 2019. 19(8); 875–899
8. Viroga, S., Speranza N., Ramos C. et col. Perfil de uso de medicamentos en el embarazo en el Centro Hospitalario Pereira Rossell: reflexiones a propósito de la primer serie de casos analizada en el Departamento de Farmacología y Terapéutica. Boletín farmacológico. 2015. Disponible en: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=166&Itemid=68