Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 9, n.º 1 • enero - febrero 2011

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Antidepresivos ISRS y gestación
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Antidepresivos ISRS y gestación

Hasta un 15-20% de las mujeres embarazadas pueden presentar síntomas de depresión. En los últimos años ha aumentado mucho el uso de los nuevos antidepresivos (ISRS y otros) en gestantes.[1] A pesar del uso elevado, hay datos controvertidos sobre el riesgo de malformaciones congénitas y se han publicado efectos adversos perinatales. Por otra parte, una depresión no tratada durante la gestación puede aumentar el riesgo de prematuridad y de otros acontecimientos obstétricos adversos.[2]

Malformaciones congénitas

La información sobre los posibles riesgos de la utilización de ISRS durante la gestación es controvertida. Antes del 2005 los datos eran escasos, y el riesgo de malformaciones congénitas asociadas al uso de ISRS que se había observado era similar al de la población general (de 1 a 3%). Desde entonces se han publicado numerosos estudios, a menudo con resultados contradictorios, que han generado dudas sobre la seguridad de estos fármacos durante la gestación.

A finales de 2005, varios estudios observacionales sugirieron que el uso de antidepresivos ISRS (y de **paroxetina** en particular) en el primer trimestre de la gestación se asocia a un incremento del riesgo de malformaciones congénitas en general, y de malformaciones cardíacas en particular (la mayoría comunicaciones interauriculares o interventriculares). Los resultados sugieren que en mujeres tratadas con paroxetina durante el primer trimestre de la gestación, el riesgo de malformaciones congénitas puede aumentar, en términos absolutos, de un 3 a un 4% y el de malformaciones cardíacas de un 1 a un 2%.[3,4]

A la luz de estos datos, varias agencias reguladoras obligaron al laboratorio fabricante a incluir advertencias sobre el riesgo del uso de paroxetina durante la gestación. En diciembre de 2005, la FDA modificó la categoría de riesgo teratogénico asociado al uso de paroxetina durante el embarazo, pasándola del grupo C a la D, de mayor riesgo, y varias guías recomendaron evitar en la medida de lo posible la paroxetina durante el embarazo.

En dos estudios de casos y controles posteriores se evaluó la asociación entre el uso materno de ISRS en el primer trimestre y el riesgo de anomalías congénitas en 9.622 casos con malformaciones congénitas y 4.092 controles en uno,[5] y en 9.849 casos con malformaciones y 5.860 controles en el otro.[6] No se observó asociación entre el uso de ISRS en conjunto durante el primer trimestre del embarazo y las malformaciones cardíacas. En el primero, la exposición a ISRS se asoció a un aumento del riesgo de anencefalia (OR=2,4; IC95% 1,1-5,1), craneosinostosis (OR=2,5; IC95% 1,5-4,0) y onfalocele (OR=2,8; IC95% 1,3-5,7), pero los riesgos absolutos eran pequeños y en el otro estudio no se registraron. En los dos estudios se observó un

aumento significativo del riesgo de defectos obstructivos del tracto de salida del ventrículo derecho con el uso de paroxetina. Sin embargo, dado que la incidencia de defectos cardíacos en la población general es de aproximadamente del 7 per 1.000 y que éstos constituyen una proporción de ellos, se considera que el riesgo absoluto de estos defectos con el uso de paroxetina es improbable que supere el 1% y el de las malformaciones cardíacas en general el 2%.[7]

En un estudio a partir del registro nacional sueco en 1.208 niños expuestos y en dos metanálisis se observó un aumento del riesgo de malformaciones cardíacas asociadas al uso de paroxetina.[8] En cambio, en tres estudios de cohortes con unos 1.500 niños expuestos no se observó un aumento del riesgo de malformaciones mayores, cardíacas ni septales.

En un estudio canadiense a partir de bases de datos, de 1.403 mujeres tratadas con un antidepresivo durante el primer trimestre, se registraron 101 malformaciones mayores (24 cardíacas). No se vio un riesgo mayor de malformaciones con paroxetina u otros ISRS, pero en las tratadas con **más de 25 mg al día** de paroxetina el riesgo de malformaciones congénitas mayores (OR=2,23; IC95% 1,19-4,17) y cardíacas (OR=3,07; IC95% 1-9,42) era más alto.[9] En cambio, la duración de uso no se ha asociado a un aumento del riesgo.[10]

En 2008 se publicó un estudio observacional, prospectivo, sobre 724 gestantes expuestas a paroxetina o fluoxetina, y 1.467 controles.[11] Se observó una tasa más alta de anomalías mayores en los grupos tratados con ISRS en comparación con los controles (paroxetina 5,2%, fluoxetina 4,7% y controles 2,5%). Los riesgos ajustados de anomalías cardiovasculares fueron de 2,66 (IC95% 0,8-8,90) con paroxetina y de 4,47 (IC95% 1,31-15,27) con **fluoxetina**. A raíz de la publicación de este estudio las agencias europeas encargaron al laboratorio fabricante que realizara un metanálisis de los estudios epidemiológicos disponibles sobre este riesgo. Tras revisar sus resultados, con nueve estudios incluidos, en **febrero de 2010** la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informaron sobre un aumento del riesgo de malformaciones cardiovasculares cuando se utiliza la fluoxetina durante el primer trimestre de la gestación.[12] El riesgo se ha estimado en aproximadamente un 2%, frente a un 1% en la población general. Se considera que este ligero incremento de riesgo se debe valorar ante el riesgo de no tratar la depresión en la gestación. Se actualizaron las fichas técnicas y los prospectos para incluir esta información.

En un estudio de cohortes danés sobre más de 490.000 niños se observó que las mujeres tratadas con **sertralina** o **citalopram** (pero no con otros ISRS) durante el primer trimestre presentaban más riesgo de tener niños con defectos septales cardíacos (pero no otras malformaciones) que las que no recibieron ISRS (OR de 3,2 y 2,5, respectivamente). Según los autores, sin embargo, en términos absolutos los riesgos de estas anomalías cardíacas son bajos: 0,9% entre los niños expuestos por lo menos a un ISRS y 2,1% en los expuestos a más de uno, frente a un 0,5% entre los no expuestos.[13] En un estudio observacional reciente, a partir de datos de un registro danés en 2.062 gestantes tratadas con ISRS y 213.712 no tratadas, el uso de ISRS se ha asociado a un aumento del riesgo de malformaciones congénitas y cardíacas.[14] Cuando se evalúa cada fármaco por separado, se encontró un aumento del riesgo de malformaciones cardíacas y defectos septales asociados al uso de sertralina (OR=3,3).

Aborto

Algunos datos sugieren un posible incremento del riesgo de **aborto espontáneo** en las mujeres que toman antidepresivos. En un estudio de casos y controles reciente a partir de un registro canadiense sobre 5.124 mujeres con aborto y 10 controles por caso, el uso de los nuevos antidepresivos, sobre todo **paroxetina**, **venlafaxina** o la **combinación** de varios tipos de antidepresivos se asoció a un aumento del riesgo de aborto espontáneo.[15] El riesgo aumentó de manera proporcional con la dosis de paroxetina o venlafaxina. Los resultados de algún otro pequeño estudio son similares, pero se basan en números pequeños y se deben interpretar con cuidado. Además, no se puede descartar la posible implicación de la propia enfermedad. Aunque estos hallazgos no permiten concluir definitivamente si los antidepresivos aumentan el riesgo de aborto espontáneo, si existe un aumento del riesgo éste parece ser muy pequeño.[16]

Hipertensión pulmonar

Los resultados de un estudio de casos y controles han relacionado el uso de fármacos ISRS después de la semana 20 de embarazo con la aparición de **hipertensión pulmonar persistente** (HPP) en el recién nacido.[17] Se incluyeron 377 mujeres con hijos con hipertensión pulmonar y 836 controles. Catorce niños con hipertensión pulmonar habían sido expuestos a ISRS después de la semana 20 frente a 6 en el grupo control (OR=6,1; IC95% 2,2-16,8). No se observó asociación con la exposición a ISRS antes de la semana 20 de embarazo ni con los demás antidepresivos no ISRS. Un estudio epidemiológico con datos del registro sueco con 831.324 niños, de los que 506 fueron diagnosticados de HPP, confirma que los niños expuestos a ISRS tienen más riesgo de HPP.[18] La publicación de nuevos datos motivó que en marzo de 2010 la EMA y la AEMPS alertaran

sobre el posible riesgo de HPP en los niños de madres tratadas con antidepresivos serotoninérgicos (ISRS, duloxetina, mirtazapina, venlafaxina) durante el embarazo, sobre todo en las últimas semanas.[19,20]

Bajo peso, síndrome de abstinencia y desarrollo neurológico

En algunos estudios los ISRS se han asociado a parto prematuro y bajo peso al nacer. En un estudio de casos y controles a partir de un registro canadiense con 152.107 gestantes, el uso de otros antidepresivos, sobre todo venlafaxina, durante el **segundo trimestre** se relacionó con un aumento del riesgo de niños con **bajo peso gestacional**.[21]

El uso de antidepresivos ISRS en el **último trimestre** de la gestación se asocia a un riesgo de **síndrome de abstinencia** en el recién nacido, que puede cursar con irritabilidad, llanto persistente, agitación, trastornos del tono y de la succión, disminución de la ingesta de leche, e incluso convulsiones.[22] Suele aparecer pocos días después del nacimiento, pero en algún caso ha aparecido al mes del nacimiento. Algunos autores recomiendan retirarlos durante este período en los casos que sea posible o bien dar las dosis más bajas posibles.

Una de las principales preocupaciones de la exposición prenatal a los ISRS son los posibles efectos adversos sobre el **desarrollo neurológico**. No hay datos concluyentes de que los ISRS aumenten los efectos adversos a largo plazo. Aunque en algún estudio se ha registrado una puntuación psicomotora baja en los niños de madres tratadas, en otros no se ha visto retraso en el desarrollo motor ni del habla a los dos años de edad. En dos estudios de seguimiento a largo plazo de los niños expuestos intraútero a antidepresivos tricíclicos o a ISRS no se observaron diferencias en el cociente intelectual, el desarrollo del lenguaje o el comportamiento entre ellos y el grupo control no expuesto. Dado que estos parámetros se asociaron negativamente con la duración de la depresión materna, los autores resaltan la necesidad de un tratamiento antidepresivo adecuado durante el embarazo y el postparto.[8] Los datos disponibles sugieren que la exposición prenatal tanto a los ISRS como a los antidepresivos tricíclicos no interfieren en el desarrollo psicológico y cognitivo.[23]

Conclusión

Hasta ahora los ISRS no se han considerado teratógenos mayores, pero varios estudios sugieren que el uso de algunos ISRS (paroxetina, y posiblemente fluoxetina) al inicio de la gestación se puede asociar a un pequeño incremento del riesgo de algunas malformaciones cardíacas concretas (especialmente defectos septales), bajo en valores absolutos. Aunque los demás ISRS no se han asociado de manera consistente con aumento del riesgo de malformaciones, es prudente considerar que todos los ISRS se pueden asociar.

En algunos estudios el uso de ISRS se ha relacionado con mayor riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro y bajo peso, pero no se puede descartar el papel de la propia enfermedad. El uso de ISRS a partir de la semana 20 de gestación se ha relacionado con hipertensión pulmonar en el recién nacido. Se recomienda retirarlos al final del embarazo o bien dar las dosis más bajas posibles. En caso de que no se pueda, se aconseja vigilar adecuadamente al recién nacido. Cuando los antidepresivos se administran durante el tercer trimestre de la gestación y en el parto, se han descrito síndromes de abstinencia en recién nacidos, y algunos autores recomiendan retirarlos durante este período. Aunque los datos a largo plazo son escasos, su uso durante el período prenatal no parece asociarse a alteraciones del desarrollo neurológico.

Con los datos disponibles, se puede considerar que el posible riesgo fetal por la exposición a los ISRS es pequeño y no se contraindicaría su uso durante el embarazo.

Hay que considerar el uso de ISRS durante la gestación cuando estén claramente indicados, a la dosis mínima eficaz y valorar la posibilidad de reducirla de manera gradual al final. Por otra parte, se debe tener en cuenta la posibilidad de complicaciones neonatales y maternas debidas tanto a los fármacos como a la depresión no tratada. El tratamiento debe ser individualizado y el médico y la paciente deben evaluar conjuntamente los riesgos y los efectos beneficiosos y decidir el curso del tratamiento.

Bibliografia

1 Bakker MK, Kölling P, van den Berg PB, de Walle HEK, de Jong van den Berg LTW. Increase in use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy during the last decade, a population-based cohort study from the Netherlands. Br J Clin Pharmacol. 2008;65:600-6.

2 Parry BL. Assessing risk and benefit: to treat or not to treat major depression during pregnancy with antidepressant medication. Am J Psychiatry. 2009;166:512-4.

3 Paroxetina y otros antidepresivos, y riesgo de malformaciones congénitas. Butll Groc. 2006;19:15. Consultado 14 febrero 2011. Disponible en www.icf.uab.es/ca/pdf/informacio/bg/bg194.06e.pdf

4 Cole JA, Ephross SA, Cosmatos IS, Walker AM. Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16:1075-85.

5 Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM, for the National Birth Defects Prevention Study. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med. 2007;356:2684-92.

6 Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. N Engl J Med. 2007;356:2675-83.

7 Greene MF. Teratogenicity of SSRIs — serious concern or much ado about little. N Engl J Med. 2007;356:2732-33.

8 Ellfolk M, Malm H. Risks associated with in utero and lactation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Reprod Toxicol. 2010;30:249-60.

9 Bérard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-André M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage.

Birth Defects Res (Part B). 2007;80:18-27.
10 Ramos E, St-André M, Rey E, Oraichi D, Bérard A. Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations. Br J Psychiatry. 2008;192:344-50.
11 Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, Di Gianantonio E, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. B J Clin Pharmacol. 2008;66:695-705.
12 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fluoxetina:aumento del riesgo de malformaciones congénitas cardiovasculares. Informe mensual, febrero 2010. Consultado 14 febrero 2011. Disponible en www.aemps.es/actividad/notaMensual/2010/febrero2010/nota_medicamentos.htm
13 Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. BMJ. 2009;339:b3569.
14 Kornum JB, Nielsen RB, Pedersen L, Mortensen PB, Nørgaard M. Use of selective seroronin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis. Clin Epidemiol. 2010;2:29-36.
15 Nakhai-Pour HR, Broy P, Bérard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. CMAJ. 2010;182:1031-37.
16 Einarson A. Antidepressants and pregnancy: complexities of producing evidence-based information. CMAJ. 2010;182:1017-18.
17 Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med. 2006;354:579-87.
18 Källén B, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17:801-6.
19 EMA. Pharmacovigilance Working Party (PhVWP). Monthly report. Març 2010. Consultado 14 febrero 2011. Disponible en www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/04/WC500088721.pdf
20 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Antidepresivos serotoninérgicos: Riesgo de hipertensión pulmonar en neonatos. Informe mensual, marzo 2010. Consultado 14 febrero 2011. Disponible en www.aemps.es/actividad/notaMensual/2010/marzo2010/nota_medicamentos.htm
21 Ramos E, St-André M, Bérard A. Association between antidepressant use during pregnancy and infants born small for gestational age. Can J Psiquiatry. 2010;55:643-52.
22 Nordeng H, Spigset O. Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy: effects on the infant. Drug Saf. 2005;28:565-81.
23 Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. Depression and Anxiety. 2010;27:675-86.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:
http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/es/dir88/doc4892.html

Dronedarona (Δ Multaq®) y riesgo de reacciones hepáticas graves

El pasado 24 de enero, la AEMPS informó sobre el riesgo de reacciones hepáticas graves asociadas al uso de dronedarona y de la actualización de su ficha técnica y del prospecto. La dronedarona es un antiarrítmico autorizado en pacientes adultos con fibrilación auricular. Recientemente se han notificado casos de alteración de la función hepática y de lesión hepatocelular, dos de ellos han requerido trasplante hepático. Se recomienda hacer una vigilancia periódica de la función hepática, suspender el tratamiento en caso de alteración de la función hepática y advertir a los pacientes sobre este riesgo y que contacten con el médico en caso de que tengan algún síntoma hepático.

Encontrarán más información en:
http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/01-2011_NI_MUH.htm

Suspensión de la comercialización de sitaxentán (Δ Thelin®)

El 25 de enero la AEMPS anunció la suspensión de comercialización del sitaxentán a causa del riesgo de reacciones hepáticas graves. El sitaxentán es un medicamento huérfano autorizado en Europa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. La asociación de lesión hepática asociada al uso de sitaxentán es conocida desde su autorización y está contraindicado en pacientes con disfunción hepática. Dado que la toxicidad hepática podría ser un efecto de clase, el CHMP ha iniciado una revisión sobre la hepatotoxicidad del resto de antagonistas de la endotelina, como el bosentán y el ambrisentán, con el fin de evaluar su relación beneficio-riesgo.

Encontrarán más información en:
http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/02-2011_NI_MUH.htm

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Joaquim Esperalba.

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003

http://medicaments.gencat.cat