



### La FDA ha reevaluado los posibles riesgos derivados del uso de analgésicos durante el embarazo

#### Comunicado sobre seguridad

**[9 de enero de 2015]** La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) tiene conocimiento y entiende las inquietudes que surgen de los informes recientes que cuestionan la seguridad del uso de los analgésicos de venta con y sin receta (OTC, por sus siglas en inglés) durante el embarazo. En consecuencia, hemos evaluado los estudios de investigación que se han dado a conocer en las publicaciones médicas y hemos determinado que son demasiado limitados como para hacer recomendaciones apoyados en ellos en este momento. Debido a esta incertidumbre, hay que considerar con cuidado el uso de analgésicos durante el embarazo. Instamos a las mujeres embarazadas a que consulten siempre con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

No tratar eficazmente los dolores intensos y persistentes que se producen durante el embarazo puede provocar depresión, ansiedad e hipertensión en la madre.<sup>1</sup> Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los opioides y el paracetamol —entre otros— pueden ayudar a tratar los dolores fuertes y persistentes. No obstante, es importante sopesar detenidamente los beneficios y los riesgos de utilizar medicamentos analgésicos de venta con y sin receta durante el embarazo.

Los estudios publicados que hemos evaluado informaban de los riesgos potenciales relacionados con los siguientes tres tipos de medicamentos analgésicos utilizados durante el embarazo (consulte la sección Resumen de los datos para obtener más información sobre estos estudios):

- Los antiinflamatorios no esteroideos y el riesgo de aborto espontáneo durante la primera mitad del embarazo.<sup>2-6</sup> Algunos ejemplos de antiinflamatorios no esteroideos de venta con receta son el ibuprofeno, el naproxeno, el diclofenaco y el celecoxib.
- Los opioides, disponibles sólo con receta, y el riesgo de sufrir anomalías congénitas del cerebro, la columna vertebral o la médula espinal en los hijos de mujeres que han tomado estos productos durante el primer trimestre de embarazo.<sup>7,8</sup> Algunos ejemplos de opioides son la oxycodona, la hidrocodona, la hidromorfona, la morfina y la codeína.
- El paracetamol, en sus formulaciones de venta tanto con receta como sin ella, y el riesgo de sufrir el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en los hijos de mujeres que han tomado este medicamento en alguna ocasión durante

el embarazo.<sup>9</sup> El paracetamol es un antipirético de uso común que está presente en cientos de medicamentos, entre ellos los que se utilizan para tratar los resfriados, la influenza, las alergias y los problemas para conciliar el sueño.

Hemos hallado que todos los estudios que hemos revisado presentan limitaciones potenciales en su diseño; algunas veces, los estudios acumulados sobre un mismo tema presentaban resultados contradictorios que nos impedían llegar a conclusiones confiables. Como resultado de ello, nuestra recomendación sobre la utilización de los analgésicos durante el embarazo seguirá siendo la misma en este momento.

Las mujeres embarazadas siempre deben consultar con su médico antes de tomar un medicamento, ya sea de venta libre o con receta. Las mujeres que estén tomando analgésicos y que estén pensando en quedar embarazadas también deben consultar con su médico para conocer los riesgos y los beneficios del uso de estos medicamentos. Los profesionales de la salud deben continuar siguiendo las recomendaciones en las etiquetas de los fármacos al recetar analgésicos a las pacientes embarazadas.

Continuaremos haciendo un seguimiento y evaluando el uso de analgésicos durante el embarazo, e informaremos al público cuando dispongamos de nueva información.

### **Información sobre el uso de analgésicos durante el embarazo**

- Para tratar el dolor, incluido el dolor intenso y persistente que sufren las mujeres durante el embarazo, se recetan distintos medicamentos. Algunos de estos medicamentos son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los opioides y el paracetamol.
- Los antiinflamatorios no esteroideos pueden obtenerse con o sin receta. Se utilizan para bajar la fiebre y aliviar el dolor relacionado con los resfriados, la influenza y la artritis, así como los dolores de cabeza. Algunos ejemplos de antiinflamatorios no esteroideos que deben obtenerse con receta son el ibuprofeno, el diclofenaco y el celecoxib. El ibuprofeno y el naproxeno también pueden obtenerse libremente, sin receta, en concentraciones menores.
  - Los resultados obtenidos en dos estudios realizados en los Estados Unidos indican que aproximadamente entre el 18 y el 25% de los embarazos se ven expuestos a ibuprofeno de venta sin receta, y un 4% a naproxeno, también de venta sin receta.<sup>10</sup>
- Los opioides pertenecen a una clase de medicamentos analgésicos que sólo pueden obtenerse con receta. Durante cada trimestre del embarazo, aproximadamente el 6% de las mujeres embarazadas en los Estados Unidos se ven expuestas a los opioides.<sup>11</sup> Algunos ejemplos de opioides son la oxicodona, la hidrocodona, la hidromorfona, la morfina y la codeína.
- El paracetamol se utiliza en productos combinados de venta con receta para reducir el dolor, y en productos de venta sin ella para reducir el dolor y la fiebre. El paracetamol se puede encontrar en cientos de medicamentos, entre ellos los que se utilizan para tratar los resfriados, la influenza, las alergias y los problemas para conciliar el sueño.

- Los resultados obtenidos en dos estudios realizados en los Estados Unidos indican que entre el 65 y el 70% de las mujeres embarazadas en los Estados Unidos admiten haber tomado paracetamol en algún momento durante el embarazo.<sup>10</sup>

### **Información adicional para las mujeres embarazadas**

- Consulte siempre con su médico acerca del uso de todos los medicamentos de venta ya sea con o sin receta durante el embarazo.
- Evite utilizar antiinflamatorios no esteroideos en el tercer trimestre del embarazo, ya que estos fármacos pueden provocar el cierre prematuro de un vaso sanguíneo en el feto.
- No deje de tomar ningún medicamento que le hayan recetado sin hablar antes con su médico.
- Hable con su médico si tiene alguna pregunta o inquietud sobre los medicamentos que esté tomando.
- Utilice la información del recuadro que aparece al final de la página, que dice “Comuníquese con la FDA”, para denunciar ante el programa MedWatch de la FDA los efectos secundarios provocados por los medicamentos analgésicos.

### **Información adicional para los profesionales de la salud**

- Como resultado de algunos informes recientes que expresan preocupación sobre la seguridad de los medicamentos analgésicos de venta con y sin receta, la FDA ha evaluado los estudios de investigación que se han dado a conocer en las publicaciones médicas y ha determinado que son demasiado limitados como para hacer recomendaciones basadas en ellos en este momento.
- Hable con cada paciente sobre los beneficios y los riesgos del uso de los analgésicos durante el embarazo, los cuales pueden variar entre pacientes e indicaciones terapéuticas.
- Continúe siguiendo las recomendaciones actuales de las etiquetas de los fármacos sobre el uso de los analgésicos durante el embarazo.
- Las etiquetas actuales de los fármacos indican que las mujeres embarazadas no deben tomar antiinflamatorios no esteroideos en el tercer trimestre del embarazo debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterial persistente en el feto.
- Utilice la información del recuadro que aparece al final de la página, que dice “Comuníquese con la FDA”, para denunciar ante el programa MedWatch de la FDA los efectos secundarios provocados por los medicamentos analgésicos.

### **Resumen de los datos**

#### Los antiinflamatorios no esteroideos y el riesgo de aborto espontáneo durante la primera mitad del embarazo

La FDA ha revisado cinco estudios de observación que evaluaron el riesgo de sufrir un aborto espontáneo antes de la 20.<sup>a</sup> semana de embarazo debido al uso de antiinflamatorios no esteroideos.<sup>2-6</sup> La frecuencia de estos abortos entre el público general es de una

ocurrencia cada seis embarazos. Tres estudios de casos y controles retrospectivos<sup>2-4</sup> con más de 100,000 sujetos arrojaron una relación positiva entre la exposición a antiinflamatorios no esteroideos sin aspirina y el aborto espontáneo (razón de posibilidades ajustada [aOR]=7.0, intervalo de confianza al 95% [CI]=2.8-17.7; aOR=3.4, 95% CI=0.9-12.8; y aOR=2.4, 95% CI=2.1-2.8). Estos hallazgos son difíciles de interpretar debido a las limitaciones metodológicas en el diseño de los estudios. Por ejemplo, estos estudios no identificaron el motivo del uso de los antiinflamatorios no esteroideos; las mujeres en estos estudios podrían haberlos utilizado para tratar los síntomas del aborto espontáneo (por ejemplo, cólicos), por lo que no es posible determinar si estos fármacos se utilizaron antes o después de que se produjera un aborto. Además, estos estudios excluyeron a las mujeres que pudieron haber utilizado antiinflamatorios no esteroideos y cuyos embarazos se interrumpieron mediante abortos con fines terapéuticos (inducidos), lo cual probablemente ocasionó que el uso de estos fármacos entre los controles fuera menor que en las mujeres que sufrieron un aborto espontáneo. Por último, los estudios no tuvieron en cuenta el momento de incorporación de los sujetos al estudio (es decir, el momento de la gestación cuando se seleccionó a los sujetos para el estudio). Éste es un aspecto importante, ya que el riesgo de sufrir un aborto espontáneo difiere considerablemente en función de la edad gestacional y, por definición, no puede producirse después de las 20 semanas de embarazo. Dada la ausencia de criterios específicos, no puede determinarse si el momento de incorporación al estudio —y, por lo tanto, el riesgo de sufrir un aborto espontáneo al incorporarse— difiere intrínsecamente con el uso de antiinflamatorios no esteroideos.

También se llevaron a cabo otros dos estudios de observación que incluyeron un total de 3,835 sujetos de forma prospectiva que no estuvieron sujetos a las mismas limitaciones en su diseño que los de casos y controles retrospectivos mencionados previamente. Sin embargo, en estos estudios no se obtuvieron resultados congruentes. Uno de los estudios prospectivos de cohorte identificó una asociación positiva entre la exposición a los antiinflamatorios no esteroideos sin aspirina con receta y el aborto espontáneo, con un cociente de riesgos instantáneos ajustado (aHR) de 1.8 (95% CI=1.0-3.2).<sup>5</sup> El otro estudio prospectivo evaluó la relación entre los antiinflamatorios no esteroideos sin aspirina de venta sin receta y el aborto, y no identificó un riesgo más elevado (aHR=0.9, 95% CI=0.7-1.1).<sup>6</sup>

Apoyados en estos estudios de observación, creemos que los resultados no son concluyentes en lo que respecta a una posible relación entre los antiinflamatorios no esteroideos y el aborto.

### Los opioides y las anomalías congénitas del tubo neural

Hemos revisado dos estudios de casos y controles retrospectivos que analizaban la exposición a los opioides durante las primeras etapas del embarazo y el riesgo de padecer anomalías congénitas del tubo neural.<sup>7, 8</sup> Para realizar los estudios se entrevistó a 28,000 mujeres a fin de obtener información sobre el uso de opioides durante el embarazo. Ambos estudios concluyeron que el uso de opioides por parte de las madres de bebés con anomalías congénitas del tubo neural era mayor en las primeras etapas del embarazo que entre aquellas con bebés que no las padecían (aOR=2.2, 95% CI=1.2-4.2; aOR=2.0, 95%

CI=1.3-3.2). Si bien los dos estudios estaban bien diseñados a grandes rasgos para evaluar la relación entre el uso de los opioides y el aborto, ambos eran susceptibles de sufrir limitaciones parecidas. En particular, la realización de las entrevistas a las madres podría haber afectado la validez de sus hallazgos. Por ejemplo, las madres de bebés que padecen anomalías congénitas del tubo neural pueden recordar más claramente haber utilizado opioides durante el embarazo que las madres de bebés sin estas anomalías. Además, la participación de las madres de bebés que padecen anomalías congénitas del tubo neural y que pudieran haberse visto expuestas a estos fármacos podría ser mayor.

Es necesario realizar más investigaciones sobre este asunto antes de que podamos determinar si las pruebas corroboran la existencia de un riesgo mayor de padecer anomalías congénitas del tubo neural en relación con la exposición a los opioides durante las primeras etapas del embarazo. El riesgo absoluto de padecer anomalías congénitas del tubo neural es bajo en los Estados Unidos, con una incidencia de entre cuatro y seis casos por cada 10,000 nacimientos vivos.<sup>12, 13</sup> Por lo tanto, de ser cierto, un riesgo dos veces mayor sólo representaría un pequeño aumento en el riesgo absoluto de padecer anomalías congénitas del tubo neural.

#### El paracetamol y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Evaluamos un estudio prospectivo de cohorte que indicaba una relación mayor entre el uso de paracetamol durante el embarazo y la ocurrencia del TDAH en los niños.<sup>9</sup> Las variables estudiadas incluyeron el diagnóstico de síndrome hiperkinético (HKD, por sus siglas en inglés) y el uso de medicamentos para el tratamiento del TDAH a partir de los 5 años de edad, así como conductas similares a las relacionadas con el TDAH con base en entrevistas realizadas a las madres de los niños a partir de los 7 años de edad. La población estadística incluyó 64,322 embarazos con información para evaluar el diagnóstico de síndrome hiperkinético y el uso de medicamentos para el tratamiento del TDAH, y 40,916 embarazos con información para evaluar la conducta de los niños.

En el estudio, las madres que admitieron haber usado paracetamol en algún momento durante el embarazo mostraron una conducta similar a la relacionada con el TDAH con más frecuencia que las que no estuvieron expuestas a este fármaco (cociente de riesgos ajustado [aRR]=1.13, 95% CI=1.01-1.27). Las mujeres que reportaron el uso de paracetamol en algún momento del embarazo también tenían más posibilidades de tener un hijo con un diagnóstico de síndrome hiperkinético (aRR=1.37, 95% CI=1.19-1.59) o un hijo que utilizara medicamentos para el tratamiento del TDAH (aHR=1.29, 95% CI=1.15-1.44), en comparación con las mujeres que estuvieron expuestas a este fármaco. La relación para todas las variables era mayor con el uso del paracetamol en varios trimestres y por más de 20 semanas durante el embarazo.

Este estudio presentaba varias limitaciones metodológicas que dificultaron la interpretación de los hallazgos. Los autores no tuvieron en cuenta los indicadores generales del estado de salud, entre ellos la utilización de servicios médicos o medicamentos durante el año previo al embarazo estudiado y durante éste, lo cual podría hacer que las relaciones observadas sean incorrectas. No se proporcionó ninguna información sobre la concentración del paracetamol utilizado ni acerca del número de

dosis; por lo tanto, no puede llegarse a ninguna conclusión sobre la relación entre la dosis y el resultado. Los autores tampoco evaluaron los diagnósticos clínicos de TDAH. Los hallazgos de otros dos estudios de observación del desarrollo neurológico en niños expuestos al paracetamol durante la gestación son contradictorios; no obstante, ninguno de estos estudios evaluó específicamente el TDAH como una variable.<sup>14, 15</sup>

Basándonos en estos estudios, creemos que los resultados no son concluyentes en lo que respecta a una posible relación entre el uso de paracetamol durante el embarazo y el TDAH en los niños.

## Referencias

1. Babb M, Koren G, Einarson A. Treating pain during pregnancy (Tratamiento del dolor durante el embarazo). *Can Fam Physician* 2010;56:25, 27.
2. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion (Uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos sin aspirina durante el embarazo y riesgo de aborto espontáneo). *CMAJ* 2011;183:1713-20.
3. Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study (Riesgo de desenlace adverso del embarazo en mujeres embarazadas tratadas con fármacos antiinflamatorios no esteroideos: estudio de observación basado en la población y estudio de casos y controles). *BMJ* 2001;322:266-70.
4. Nielsen GL, Skriver MV, Pedersen L, Sørensen HT. Danish group reanalyses miscarriage in NSAID users (Grupo danés vuelve a analizar la ocurrencia de los abortos espontáneos entre las mujeres tratadas con AINE). *BMJ* 2004;328:109.
5. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study (Exposición a fármacos antiinflamatorios no esteroideos durante el embarazo y riesgo de aborto espontáneo: estudio de cohorte basado en la población). *BMJ* 2003;327:368.
6. Edwards DR, Aldridge T, Baird DD, Funk MJ, Savitz DA, Hartmann KE. Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion (Exposición periconcepcional a fármacos antiinflamatorios no esteroideos de venta sin receta y riesgo de aborto espontáneo). *Obstet Gynecol* 2012;120:113-22.
7. Yazdy MM1, Mitchell AA, Tinker SC, Parker SE, Werler MM. Periconceptional use of opioids and the risk of neural tube defects (Uso periconcepcional de opioides y riesgo de sufrir anomalías congénitas del tubo neural). *Obstet Gynecol* 2013;122:838-44.
8. Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, Friedman JM, Jann MW, Riehle-Colarusso T, et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects (Tratamiento materno con analgésicos opioides y riesgo de sufrir anomalías congénitas). *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:314.e1-11.
9. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders (Uso de paracetamol

- durante el embarazo, problemas conductuales y síndromes hiperkinéticos). *JAMA Pediatr* 2014;168:313-20.
10. Werler MM, Mitchell AA, Hernández-Díaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy (Uso de medicamentos de venta sin receta durante el embarazo). *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 1):771-7.
  11. Bateman BT, Hernández-Díaz S, Rathmell JP, Seeger JD, Doherty MS, Fischer MA, et al. Patterns of opioid utilization in pregnancy in a large cohort of commercial insurance beneficiaries in the United States (Pautas de uso de opioides durante el embarazo en una gran muestra de personas con seguro médico en los Estados Unidos). *Anesthesiology* 2014;120:1216-24.
  12. Wallingford JB1, Niswander LA, Shaw GM, Finnell RH. The continuing challenge of understanding, preventing, and treating neural tube defects (El desafío continuo de la comprensión, la prevención y el tratamiento de las anomalías congénitas del tubo neural). *Science* 2013;339:1222002.
  13. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006 (Estimaciones actualizadas de la prevalencia nacional de las anomalías congénitas en los Estados Unidos). *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:1008-16.
  14. Streissguth AP, Treder RP, Barr HM, Shepard TH, Bleyer WA, Sampson PD, et al. Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements (Uso de aspirina y paracetamol en las mujeres embarazadas y reducciones posteriores del CI y la capacidad de atención). *Teratology* 1987;35:211-9.
  15. Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study (Exposición prenatal al paracetamol y desarrollo neurológico infantil: un estudio de cohorte controlado con hermanos). *Int J Epidemiol* 2013;42:1702-13.