

Uso de anticonvulsivos durante el embarazo y riesgo de malformaciones en el recién nacido: metanálisis

A.M. Gutiérrez-Álvarez

USE OF ANTICONVULSIVE DRUGS DURING PREGNANCY AND THE RISK OF MALFORMATIONS IN THE NEWBORN: A META-ANALYSIS

Summary. Objective. To determine the risk, if any, of anticonvulsants use on the foetus with respect to major malformations. Materials and methods. MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH and programs as ProQuest, HINARI y Ovid were searched for human studies. Studies that examined the effects of systematic exposure to any anticonvulsant during pregnancy (any dose, any duration, indicated for any type of epilepsy) were eligible. Studies that assessed major malformations in the infants were eligible. Major malformations were defined using the criteria described by Holmes. The number of neonates exposed to anticonvulsants who did and did not exhibit major malformations, and the number of neonates not exposed to anticonvulsants who did and did not exhibit major malformations, were extracted in the form of 2×2 tables. The odds ratio (OR), relative risk and 95% confidence interval (CI) was calculated for each of the studies. Results. Ten cohort studies and four case-control studies were included. A total of 2,509 cases and 433,890 controls were included. Major malformations were found in 9,8% among the exposed children and 7,4% among the non exposed. (OR: 2,7; CI 95%: 2.062-3.641; $p < 0.000$). There was no evidence of an association between any anticonvulsant and a specific major malformation. Conclusions. The available epidemiological data support the hypothesis that anticonvulsants increase the risk of major malformations by an order of 2- to 3-fold. [REV NEUROL 2003; 37: 1022-8]

Key words. Anticonvulsants. Epidemiology. Meta-analysis. Odds ratio. Pregnancy complications. Prenatal exposure delayed effects.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es el trastorno neurológico más frecuente en la mujer embarazada. Su prevalencia en la mujer en edad reproductiva es de 0,6-1,0% [1].

La mayoría de los estudios epidemiológicos sugieren la idea que el producto de la gestación de mujeres con epilepsia que reciben tratamiento anticonvulsivo durante el embarazo tienen un incremento del riesgo de desarrollar malformaciones [2-4].

Sin embargo, en muchas mujeres que planean un embarazo, los medicamentos anticonvulsivos no pueden suspenderse, por el alto riesgo de crisis durante la gestación, que, a su vez, pueden ser nocivas tanto para la madre como para el feto [5].

Los medicamentos anticonvulsivos [6] tomados por la embarazada con epilepsia para prevenir las crisis convulsivas se consideran como las sustancias con mayor potencial de desarrollo de una lesión en el feto. Entre 1970 y 1980, los anticonvulsivos más utilizados para el tratamiento de las crisis convulsivas eran el fenobarbital, la fenitoína y la carbamacepina, y se asociaron con malformaciones mayores (MM), microcefalia, retardo del crecimiento y anomalías en la cara y las manos, en hijos expuestos durante la gestación a estos medicamentos [7-13]. Sin embargo, algunos textos médicos [14-16] han sugerido que estos defectos los causan otros factores, como las anomalías genéticas que causan la epilepsia en sí en la madre y son heredadas en estos casos por el feto [17,18].

Durante el embarazo, de un tercio a un cuarto de las mujeres que padecen epilepsia experimentan un incremento de la frecuen-

cia de sus crisis [19]. Se describe que el incremento en la frecuencia de las crisis ha sido mayor en embarazos con productos masculinos (64%), en comparación con embarazos con productos femeninos (30%) [20], pero todavía no se conocen las razones.

La presentación de crisis durante el embarazo, puede *per se* producir mayor riesgo de complicaciones para la madre y el feto. Se ha encontrado un incremento en la aparición de malformaciones congénitas del 12,3% en neonatos de madres que padecieron crisis durante el primer trimestre, frente al 4% en quienes las tuvieron en otros períodos del embarazo [21].

El padecimiento de crisis del tipo tónico-clónico generalizadas somete a la madre y al feto a hipoxia y acidosis, e incluso a muerte fetal [22].

La aparición de un estado epiléptico tiene una alta mortalidad para la madre y el feto. Las crisis parciales que no generalizan no parecen tener el mismo efecto adverso en el embarazo; sin embargo, es muy difícil para el clínico garantizar que una crisis parcial no vaya a hacerse generalizada. De ahí la preocupación por mantener, igualmente, un control satisfactorio de estas crisis. Las crisis que aparecen durante el trabajo de parto producen cambios importantes en la frecuencia cardíaca fetal, con mayor hipoxia, y llevan a un sufrimiento fetal agudo [23,24].

La epilepsia en la mujer en edad gestacional expone al feto a diferentes tipos de riesgo:

1. El efecto de la epilepsia en sí, incluyendo los riesgos maternos ante las crisis durante el embarazo.
2. El riesgo aumentado para el feto de desarrollar crisis convulsivas con base genética.
3. Anomalías congénitas que puedan corresponder a un efecto teratogénico de algún anticonvulsivo o de la enfermedad causante de la epilepsia de la madre [25].

Generalmente, el equilibrio entre controlar las crisis maternas y exponer al feto a anticonvulsivos está a favor de la situación en que se evitan los riesgos, tanto para la madre como para el feto, asociados al uso de anticonvulsivos, y se deja sin tratamiento

Recibido: 06.06.03. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 17.09.03.

Oficina de Investigaciones. Facultad de Medicina. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dra. Ángela María Gutiérrez-Álvarez. Oficina de Investigaciones. Facultad de Medicina. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Calle 63D, n.º 24-31. Bogotá, Colombia. E-mail: amgutier@claustru.urosario.edu.co.

© 2003, REVISTA DE NEUROLOGÍA

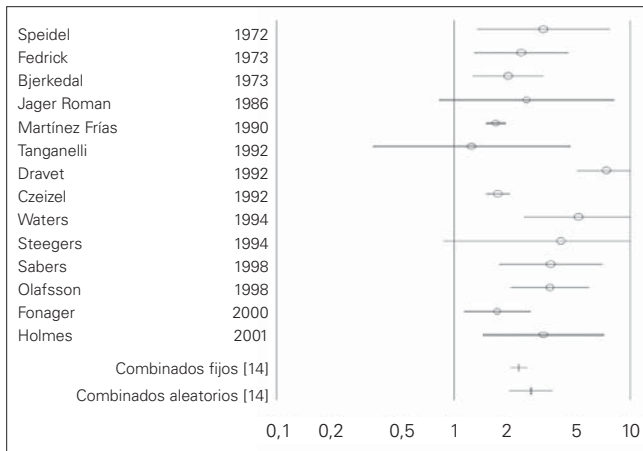


Figura 1. Magnitud del efecto en cada estudio.

alguno a la mujer embarazada con epilepsia. Esta última alternativa llega al extremo de arriesgar a la madre a un estado epiléptico durante el embarazo [26-29].

MATERIALES Y MÉTODOS

- Tipos de estudio que se incluyen: estudios observacionales analíticos, casos y controles y estudios de cohorte que busquen la presencia de MM en los hijos de madres con epilepsia en tratamiento anticonvulsivante durante la correspondiente gestación.
- Población de estudio: mujeres con epilepsia en tratamiento con anticonvulsivantes previo al inicio de la gestación.
- Condición que se estudia: epilepsia (sin importar el tipo de crisis, diagnóstico sintomático o sindromático) tratada con anticonvulsivantes (cualquiera, en monoterapia o politerapia, sin importar la dosis) antes del inicio de la gestación.
- Resultado de interés: presencia de MM, definidas como aquellas anomalías estructurales con importancia quirúrgica, clínica o cosmética—según la clasificación de Holmes— identificada en el momento del examen del recién nacido.
- Se incluyen los estudios que toman como grupo control a mujeres embarazadas procedentes de la población general, en el período establecido de tiempo por el estudio correspondiente.
- Se excluyen los artículos en los que la epilepsia se diagnostica una vez iniciado el embarazo y, por tanto, el inicio del tratamiento anticonvulsivante es más tardío.
- Se excluyen aquellos artículos que no aportan los datos de riesgo relativo (RR) o razón de disparidad (OR) o los datos que permitan calcularlos.
- Se excluyen los estudios en los que el grupo control está constituido por embarazadas con epilepsia, pero sin tratamiento anticonvulsivante.
- Se excluyen los estudios en los que no se clasifican las malformaciones o no se describe el anticonvulsivante al que han estado expuestas.

Para la búsqueda de la evidencia, se procedió a consultar The Cochrane Library Oxford: update software, 1999 (n.º 1-4)-2003 (n.º 1).

Se procedió a revisar las bases de datos MEDLINE por PubMed, EMBASE, SCISEARCH y programas como ProQuest, HINARI y Ovid; igualmente, se emplearon para acceder a la literatura biomédica la base de datos DARE (del inglés, *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*), la NHS EED (del inglés, *Economic Evaluation Database*) y la HTA (del inglés, *Health Technology Assessment*).

Se realizó una búsqueda, en las bases de datos mencionadas, de los artículos publicados entre enero de 1966 y marzo de 2003, con los siguientes términos MeSH: *anticonvulsants*, *carbamazepine*, *phenytoin*, *phenobarbital*, *valproic acid* y *vigabatrin*, para identificar las posibles terapias antiepilépticas, y se combinaron con *pregnancy outcome*, y *abnormalities*, *drug effects*, para identificar artículos relacionados. Entre los límites se establecieron estudios en seres humanos, únicamente

Se tomaron todos los artículos publicados en inglés, y, según el resumen de aquellos publicados en otro idioma, se decidió si eran pertinentes para

hacer la solicitud del artículo completo. Se incluyeron los artículos que comparaban el efecto de las diferentes terapias anticonvulsivantes en el producto, establecido por MM. Se excluyeron los artículos publicados únicamente en forma de resumen y aquellos en los que no se establecía el tipo de malformación ni el momento de su diagnóstico.

Se consultaron, además, los artículos relacionados que proporcionaba la búsqueda inicial y estaban disponibles.

Se revisaban manualmente las referencias presentadas en cada artículo obtenido para identificar artículos que la búsqueda electrónica no identificara.

Se consultaron manualmente los siguientes títulos de revista para localizar potenciales artículos relevantes: *New England Journal of Medicine*, *JAMA*, *Annals of Internal Medicine*, *BMJ*, *Archives of Internal Medicine*, *The Lancet*, *Neurology* y *Epilepsia*.

El título y el resumen de los potenciales artículos se analizaban antes de solicitar el artículo completo. Sin embargo, los artículos que, en principio, eran ambiguos en título y resumen para determinar su pertinencia, también se analizaron en su totalidad.

Para establecer la validez de cada estudio se siguieron los criterios descritos por Levine et al [30].

Para determinar la posibilidad de combinar los estudios individuales para el metanálisis se aplicaron las siguientes consideraciones: diseño del estudio, forma de establecer el diagnóstico de MM, y la plausibilidad biológica.

Para localizar estudios no publicados, se procedió a realizar una consulta a través de HSRPROJ (del inglés, *Health Services Research Projects in Progress*), sin encontrar estudios del tema de interés.

Análisis estadístico

Las técnicas estadísticas que se utilizaron para analizar los datos fueron las siguientes: OR y RR con los intervalos de confianza del 95% se calcularon a partir de los datos en bruto obtenidos de los artículos seleccionados que aportaban los datos correspondientes. Se realizó una prueba de heterogeneidad de los diferentes estudios, para definir si se aplicaba un modelo de efectos fijos o efectos aleatorios, mediante el programa Comprehensive Meta Analysis v.1.0 23 de Michael Borenstein y Hannah Rothstein (© 1999 Biostat Software Products).

RESULTADOS

Cumplía las especificaciones inicialmente establecidas un total de 29 artículos, de los cuales se pudo obtener la totalidad del artículo publicado. Cumplía los criterios de inclusión el 48% [31-44].

Una revisión posterior permitió descartar los estudios de Sawhney et al [45], Scolnik et al [46], Diav-Citrin et al [47], Meyer [48], Annegers JF et al [49], Nakane et al [50], por no cumplir la totalidad de los criterios de inclusión.

Los estudios de Monson et al [51], South [52], Lowe [53], Annegers et al [54], Koch et al [55] no presentaban los datos correspondientes al tipo de malformación diagnosticada y el momento en el que se realizó el diagnóstico específico, y, por tanto, no podían incluirse. El artículo de Meyer [56], así como el de Bjerkedal y Bahna [57] no describen el tipo de anticonvulsivante recibido por las pacientes incluidas en el estudio. El estudio de Kondo et al [58] sólo incluye casos expuestos a zonisamida, medicamento no disponible en el país. El estudio de Stelmasiak et al [59], escrito y publicado en polaco, no se incluyó.

La tabla I presenta globalmente los estudios incluidos, y la figura 1 permite ver la dimensión del efecto en cada estudio, con una medida de la confianza alrededor del estimativo. Un total de 2.509 casos y 433.890 controles se incluyeron en cuatro estudios de casos y controles y 10 estudios de cohorte.

No se incluyeron los casos de mortinatos, como tampoco los de abortos, por la poca probabilidad de poder determinar la causa de muerte asociada al tema de interés.

Se presentan los datos que permiten mostrar que realmente hay un mayor riesgo de malformaciones congénitas en los hijos de madres con epilepsia expuestas durante la gestación a anticonvulsivantes, al compararlos con hijos de madres tomadas de la población general. De un total de 2.509 expuestos, se describen MM en 247 niños, correspondiente al 9,8%. Del grupo control, con un total de 433.890 niños, se encontraron 32.188 niños con MM, correspondiente al 7,4% (OR: 2,7; IC 95%: 2,062-3,641, $p < 0,000$). Se tomaron los criterios de Holmes para la descripción de las MM, correspondientes a aquellas anomalías estructurales que tienen consecuencias serias de tipo médico, quirúrgico o cosmético, y que podían diagnosticarse en el momento del examen inicial del neonato, ya que no son pocas las malformaciones que pueden diagnosticarse tardíamente, y esto puede ser meses o años después del nacimiento.

Este criterio permitía incluir un mayor número de estudios, ya que el seguimiento a largo plazo se describe en muy pocos artículos. No se incluyeron diagnósticos de anomalías, porque los criterios son más laxos y presentan gran variabilidad, según el examinador. En la mayoría de los estudios incluidos no se presenta o describe el tipo de MM presentes en el grupo control, razón por la cual la asociación entre un anticonvulsionante y un tipo de malformación no pudo establecerse, ya que faltaba un grupo contra el cual se pudiera comparar la presencia de determinada malformación.

Para ilustrar cómo puede variar la definición de malformación mayor según el autor, la tabla II hace un resumen de estos conceptos.

De acuerdo con los parámetros de Holmes, la malformación más frecuentemente asociada a la carbamacepina se encuentra en el sistema nervioso central (SNC), y las más descritas con el fenobarbital afectan los sistemas cardiovascular y gastrointestinal. Con la fenitoína es en el sistema cardiovascular en donde se encuentra la malformación más frecuente, y con el ácido valproico (VPA), en el SNC, todos ellos tomados en monoterapia. En la tabla III se presenta el tipo de malformación descrita según el anticonvulsionante empleado en monoterapia descrito por cada autor.

Al realizar la prueba de homogeneidad, como muestra la figura 2—precisión del tamaño del efecto—, se encuentra que los diferentes estudios no tienen una distribución simétrica con relación a la línea media de la figura; ello nos permite rechazar la hipótesis de homogeneidad y nos lleva a concluir que los estudios no miden un efecto de la misma magnitud; son, por tanto, estudios heterogéneos ($p < 0,05$). Existe variación entre los estudios, representados por valores de p bajos en la prueba de homogeneidad.

Dado que algunos autores [60] describen una pobre o baja potencia en estas pruebas de homogeneidad, se procede a aplicar un modelo de efectos aleatorios que permita analizar todos los estudios en su conjunto. Con este modelo encontramos un riesgo de 2,74 (IC 95%: 2,062-3,641), que igualmente no dista en mayor proporción del resultado obtenido con un modelo de efectos fijos, con un riesgo de 2,336 (IC 95%: 2,082-2,621) (Tabla IV). Debe considerarse que ambos métodos dan estimativos e intervalos de confianza similares, seguramente, porque no existe una heterogeneidad importante entre los estudios. Con este concepto, se puede tener mayor confianza en la validez de la síntesis. La fuente de esta heterogeneidad puede estar en el diseño de los estudios, en diferencias en la pregunta, en el azar, o en otras fuentes de sesgo.

DISCUSIÓN

El uso de anticonvulsionantes durante el embarazo se asocia a dos y tres veces más de riesgo de desarrollar malformaciones congénitas [31-33,39,41,42,44]. El resultado final de este metanálisis muestra un incremento del riesgo de 2,74 veces para el desarrollo de MM en hijos de madres tratadas con anticonvulsionantes, al compararlos con los hijos de controles sanos. En particular, el uso de dosis altas de anticonvulsionantes en politerapia parece asociarse a un aumento del riesgo de malformaciones congénitas [2,50,61].

La combinación de carbamacepina, fenobarbital y VPA se considera en la bibliografía como particularmente peligrosa [55]. El fenobarbital y la carbamacepina se metabolizan por la vía de los arenóxidos, por lo cual los xenobióticos pueden hidrolizarse a intermediarios del epóxido [2]. La producción y vida media de estos intermediarios puede depender de combinaciones específicas de medicamentos anticonvulsionantes. Por uniones covalentes a macromoléculas, los epóxidos pueden tener propiedades mutagénicas o teratogénicas. La teratogenicidad del epóxi-

Tabla I. Anticonvulsionantes y malformaciones mayores. Estudios incluidos.

Autor	Año	Tratados	Control	Efecto	Bajo	Alto	N total	Valor P
Speidel	1972	17 / 365	7 / 483	3,214	1,347	7,668	848	0,005
Fedrick	1973	17 / 218	21 / 649	2,410	1,295	4,483	867	0,004
Bjerkedal	1973	17 / 378	2497 / 113511	2,044	1,283	3,259	113889	0,002
Jager Roman	1996	4 / 26	7 / 118	2,593	0,819	8,213	144	0,100
Mtnez. Frías	1990	27 / 31	14094 / 28099	1,736	1,516	1,989	28130	0,000
Tanganelli	1992	5 / 138	4 / 140	1,268	0,348	4,623	278	0,718
Dravet	1992	22 / 213	1640 / 117182	7,380	4,954	10,994	117395	0,000
Czeizel	1992	56 / 95	10642 / 32149	1,781	1,505	2,108	32244	0,000
Waters	1994	17 / 99	12 / 355	5,080	2,511	10,277	454	0,000
Steeegers	1994	7 / 78	2 / 91	4,083	0,874	19,087	169	0,050
Sabers	1998	8 / 151	585 / 38983	3,530	1,790	6,963	39134	0,000
Olafsson	1998	13 / 166	1880 / 84363	3,514	2,081	5,933	84529	0,000
Fonager	2000	19 / 235	788 / 17259	1,771	1,145	2,740	17494	0,011
Holmes	2001	18 / 316	9 / 508	3,215	1,463	7,068	824	0,002
Combinados fijos (14)		247 / 250392	188 / 433890	2,336	2,082	2,621	436399	0,000
Combinados aleatorios (14)		247 / 250392	188 / 433890	2,740	2,062	3,641	436399	0,000

Tabla II. Definición de malformación mayor según cada autor.

Speidel	No definida
Fedrick	No definida
Bjerkedal	No definida
Jager-Roman	No definida
Martínez-Frías	No definida
Tanganelli	No definida
Czeizel	Anormalidades estructurales
Dravet	Lista de anomalías congénitas EUROCAT
Waters	Defectos estructurales identificables en órganos con su correspondiente disfunción
Steeegers	ICD9 Asoc. de Pediatría del sistema británico
Sabers	No definida
Olafsson	No definida
Fonager	No definida
Holmes	Anormalidades estructurales con importancia quirúrgica, médica o cosmética, identificadas en los primeros 5 días de vida

do de la carbamacepina se ha demostrado en un modelo animal con ratones [62].

Un tratamiento con carbamacepina y fenobarbital puede, por tanto, elevar el nivel de los intermediarios del epóxido y el riesgo de teratogenicidad. El VPA inhibe la producción del epóxido-hi-

Tabla III. Tipo de malformación y anticonvulsionante asociado (en monoterapia).

	Tipo de malformación					
	Cardiovascular	Gastrointestinal	SNC	Esquelética	Labio/paladar hendido	Tracto urinario
Speidel	1/9 con fenitoína	3/10 con fenobarbital	1/10 con fenobarbital	-	-	-
Fedrick	-	1/33 con fenitoína	1/33 con fenitoína, 1/41 con fenobarbital	-	-	-
Jager Roman	1/14 con ácido valproico	-	1/14 con ácido valproico	2/14 con ácido valproico	-	-
Martínez Frías	-	-	6/15 con ácido valproico	7/15 con ácido valproico	-	-
Czeizel	4/14 con fenitoína, 1/6 con carbamacepina	-	1/14 con fenitoína, 2/6 con carbamacepina, 1/1 con ácido valproico	2/14 con fenitoína, 1/6 con carbamacepina	-	2/14 con fenitoína
Waters	1/21 con fenobarbital	1/28 con fenitoína	1/21 con fenobarbital	-	-	-
Steeegers	-	-	1/19 con ácido valproico	1/19 con ácido valproico	-	-
Sabers	1/20 con fenitoína	-	-	-	-	-
Olafson	-	-	-	-	-	3/91 con fenitoína
Fonager	1/64 con carbamacepina	-	1/64 con carbamacepina	-	-	-
Holmes	1/87 con fenitoína, 2/64 con fenobarbital, 1/58 con carbamacepina	-	-	1/87 con fenitoína, 1/58 con carbamacepina	1/64 con fenobarbital	1/87 con fenitoína
Dravet	5/72 con fenobarbital	-	2/39 con ácido valproico	-	-	-

Tabla IV. Magnitud del efecto en los estudios incluidos; metanálisis de todos los estudios (n.º estudios: 14; n.º casos: 436.399).

	RR e IC 95%				Hipótesis nula (2 colas)		Prueba de heterogeneidad		
	Punto estimado	DE	Límite inf.	Límite sup.	Valor Z	Valor p	Valor Q	g lib (Q)	Valor p
Mantel-Haenszel									
Efectos fijos	2,3360	1,0605	2,0821	2,6209	14,4527	0,0000	73,0680	13,0000	0,0000
Efectos aleatorios	2,7401	1,1560	2,0624	3,6405	6,9532	0,0000			
Varianza inversa									
Efectos fijos	2,0541	1,0476	1,8752	2,2499	15,4901	0,0000	65,4047	13,0000	0,0000
Efectos aleatorios	2,7356	1,1520	2,0729	3,6101	7,1108	0,0000			

drolasa, lo que resulta en una acumulación del epóxido de la carbamacepina [2,11,63].

El mayor riesgo de malformaciones en quienes se expusieron a politerapia, al compararlos con los expuestos a monoterapia, puede atribuirse no sólo al efecto teratogénico de la combinación de medicamentos, sino a la gravedad y tipo de la epilepsia que, por ende, requiere tales combinaciones.

Los defectos cardíacos fueron la malformación más frecuente entre los expuestos a fenitoína y fenobarbital. La exposición a antiepilépticos que interfieren con el metabolismo del ácido fólico, como la carbamacepina, el fenobarbital y la fenitoína, se asoció a un incremento del riesgo de defectos cardiovasculares, en el estudio de Díaz et al [64]. Sin embargo, otros estudios muestran que no hay diferencias en la tasa de malformaciones cardíacas al compararlos con el grupo control [65].

En un estudio danés, se estimó que el riesgo de labio leporino y paladar hendido era cinco veces mayor cuando la madre con epilepsia había recibido tratamiento anticonvulsionante [28].

También se describen con mayor frecuencia los disrafismos cerebrales y medulares en hijos de madres con epilepsia y anticonvulsionantes [4]. Una asociación entre anticonvulsionantes y paladar hendido y defectos del tracto urinario también la describen Hernández-Díaz et al [64].

En este metanálisis, las anomalías cardíacas y urinarias fueron más frecuentes en los expuestos a fenitoína.

Los defectos del tubo neural se han observado repetidas veces después de la exposición a carbamacepina o VPA [21,64,66]. La combinación de carbamacepina y VPA aumentan este riesgo. En este estudio, encontramos que el VPA es el anticonvulsionante más asociado a defectos del SNC.

Es importante tener en cuenta que el riesgo de malformaciones congénitas en mujeres con epilepsia sin tratamiento anticonvulsionante es similar al encontrado en la población general. Todos estos estudios muestran que los hijos de madres con epilepsia expuestas a anticonvulsivos durante el embarazo tienen mayor riesgo de malformaciones que la población general o que las madres con epilepsia no tratadas [48,50,67]. Otros factores como los de tipo genético o ambiental pueden determinar que los anticonvulsivos sean teratogénicos en un momento dado. Esto no se ha esclarecido todavía [11,28].

Los datos de este estudio se tomaron de diferentes trabajos de tipo analítico que podían diferir en los diagnósticos de los pacientes, sus antecedentes genéticos y la magnitud de las dosis recibidas. Sin embargo, se espera que, al considerar sólo MM, que son más fácilmente reconocibles y, por tanto, su diagnóstico más factible de realizarse, disminuya este sesgo. Por esta razón, no se tuvieron en cuenta las anomalías menores, por la falta de una definición clara y la dificultad y demora en su diagnóstico.

Como la base son estudios analíticos, éstos parten con determinadas limitaciones, entre las que son más comunes el que los grupos no siempre son comparables, se detectan con mucha frecuencia sesgos de memoria, de búsqueda y de medida, además de tener múltiples factores de confusión para el desarrollo de anomalías y malformaciones congénitas, como factores ambientales, poco control de concentraciones séricas, cambios en la dosis de anticonvulsionante, diagnóstico erróneo del tipo de epilepsia y, por ende, elección errónea del tratamiento elegido, control de la adhesión al tratamiento asignado, y presencia de antecedentes familiares para malformaciones. Se pierde un cierto número de embarazadas por diferentes razones, y no todos los responsables del seguimiento tienen capacidad y están en disposición de obtener toda la información pertinente en cuanto al estado y resultado del producto en riesgo (aborto intencional o espontáneo, tipo de anomalía, parto pretérmino o no, y otros.). Por tanto, el sesgo de falta de respuesta o falta de registro puede afectar sistemáticamente a la estimación de la proporción de anomalías congénitas. Algunos factores de confusión, como factores demográficos, geográficos, estado socioeconómico, indicación de determinado medicamento, asociación con alcohol o tabaco, abuso de drogas, raza, las enfermedades de base, la epilepsia en sí misma, pueden explicar la asociación entre malformación congénita y un medicamento determinado. El sesgo de vigilancia (*surveillance bias*) es otra posible explicación de parte del aumento de riesgo en el grupo expuesto, ya que los médicos, al conocer este posible riesgo, buscan de manera más intensa y detectan, por tanto, en mayor medida, una malformación, que, de lo contrario, pasaría desapercibida –o que diagnosticarían en una fase más tardía–. Ello podría hacer que el grupo de mujeres expuestas presentara un aumento aparente, pero falso, del riesgo.

Ahora bien, también se puede pensar en la posición opuesta, y es que el resultado observado se vea influenciado por el hecho de haberse evaluado al nacimiento y existir un número de malformaciones que se identifican más tardíamente –en los primeros años de vida–; luego, el riesgo, en esta situación, se subvaloraría en alguna magnitud.

Es importante valorar que todos los estudios incluidos en este metanálisis usaron diferentes definiciones de malformación congénita mayor, lo que puede debilitar las conclusiones. Otra gran limitación de este estudio fue la imposibilidad de incluir las tasas de abortos, espontáneos o provocados, y mortinatos.

No se pudo realizar una comparación entre malformaciones congénitas mayores específicas de una determinada exposición y

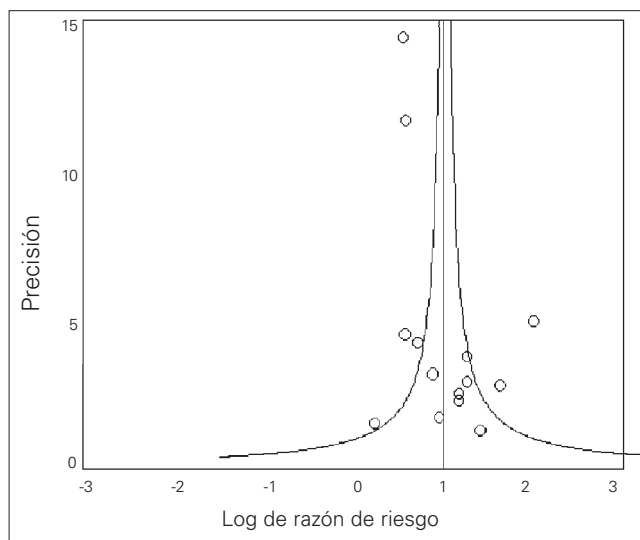


Figura 2. Precisión del tamaño del efecto.

el grupo control, dado que, en la mayoría de estudios, no especifican ni describen el tipo de malformación encontrada en el grupo control. Cuando comparamos la tasa de todas las MM en el grupo control con la tasa de malformaciones en el grupo expuesto, se puede ratificar la diferencia entre éstos. Si la descripción de las malformaciones en el grupo control fuese más detallada y clara, y se definiese mejor, con mucha seguridad, la tasa en el grupo control sería menor y el cálculo final del riesgo para el grupo expuesto se incrementaría.

Como aún continúa el debate sobre el uso de los nuevos anticonvulsivos, estos nuevos tratamientos deben valorarse antes de incorporarlos a la práctica y prescribirlos como monoterapia en la mujer con posibilidad de embarazo; en cuanto en dónde debe estar la carga de la prueba de efectividad y seguridad: ¿debe presuponerse que las nuevas alternativas de tratamiento son promisorias, efectivas y seguras hasta que se demuestre lo contrario, o admitirse que son ineficaces y riesgosas hasta que haya evidencia de que no lo son? Desde el punto de vista racional, quien practica la medicina basada en la evidencia casi siempre se inclinará por el último abordaje.

En conclusión, en mujeres con epilepsia expuestas a anticonvulsivos durante el embarazo, existe un riesgo 2,74 veces mayor de desarrollar malformaciones congénitas mayores en el feto, al compararlo con la población general. No se puede establecer todavía qué anticonvulsivo es más seguro, como tampoco se puede asociar cada medicamento antiepiléptico con una malformación específica, ni concluir si a mayor dosis hay mayor riesgo de malformación, para confirmar que hay un gradiente en la relación entre dosis y respuesta.

En el Congreso Europeo de Epileptología que se llevó a cabo en Florencia (Italia) en octubre del 2000, en el que hubo un simposio satélite sobre los efectos de los anticonvulsivos sobre la madre y el feto, se pudo concluir que, aunque siempre se han conocido los efectos adversos que tienen los anticonvulsivos tradicionales en la función reproductiva de la mujer, todavía hay camino por recorrer para mejorar el tratamiento de la mujer con epilepsia. La doctora Martha Morrell, persona muy dedicada al tema, que trabaja en la Universidad de Columbia (EE.UU.), concluyó en dicho simposio que todavía no se tiene el anticonvulsivo de primera elección para la mujer: sin efectos sobre las hormonas esteroideas del ovario, sin efectos en el eje hipotálamo-

hipófisis, sin interacción con los anticonceptivos orales, sin asociación con ovarios poliquísticos, y sin efectos teratogénicos [68].

Es importante mostrar, a manera de resumen, que los resultados de esta revisión, en cuanto a la terapia farmacológica con fenitoína, carbamacepina, VPA y fenobarbital, demuestran que estos fármacos tienen un riesgo teratogénico que, aunque bajo, es levemente mayor que el riesgo de teratogenicidad que tiene la población no expuesta (nivel de evidencia III 2, grado de recomendación C). En cuanto a los nuevos anticonvulsivos, como la lamotrigina, la vigabatrina, la oxcarbacepina, la gabapentina o el felbamato, todavía no hay estudios suficientes ni extensos que permitan recomendarlos como monoterapia en el embarazo, ya que no se garantiza su seguridad (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

En conclusión, la mujer que padece convulsiones debe tener un control adecuado de las crisis antes de la concepción. Dado que, tanto la mujer como el feto, ya se han expuesto al efecto teratogénico cuando se confirma el embarazo, es vital que éste se planee en la mujer con epilepsia.

Algunas mujeres pueden suspender su tratamiento antiepiléptico o reducir la dosis por propia iniciativa, para prevenir defectos de nacimiento. Incluso así, se reducen los riesgos de teratogenicidad, aunque se incrementan los riesgos de crisis recurrentes,

especialmente de tipo generalizado, que son de gran riesgo para el feto en desarrollo.

Los riesgos de malformaciones congénitas mayores oscilan entre 2,06 y 3,64 veces más en quienes se han expuesto a medicamentos anticonvulsivos, al compararlos con hijos de madres sanas. Sin embargo, la mujer con epilepsia en tratamiento tiene un 90% de probabilidad de tener un hijo sano.

Aunque se ha documentado un efecto teratogénico de los anticonvulsivos tradicionales, todavía no se puede atribuir un potencial teratogénico a los agentes antiepilépticos recientemente lanzados al mercado, por no disponer de datos relevantes.

Se ha demostrado que recibir tratamiento anticonvulsivo durante el embarazo aumenta los riesgos de MM en el feto, pero no se ha podido demostrar la asociación de un determinado anticonvulsivo con una malformación o anomalía específica.

Tanto los obstetras como los neurólogos deben asesorar conjuntamente a la embarazada con epilepsia y ser completamente conscientes de la importancia de comunicar cualquier tipo de evento o reacción adversa a anticonvulsivos, especialmente para los agentes de segunda generación o recientemente lanzados al mercado, y así conformar una información rica y de gran valor, tanto clínico como estadístico, en un futuro cercano.

BIBLIOGRAFÍA

- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429-45.
- Lindhout D, Schmidt D. In-utero exposure to valproate and neural tube defects. *Lancet* 1986; 1: 1392-3.
- Janz D. Are anti epileptic drugs harmful when taken during pregnancy? *J Perinat Med* 1994; 22: 367-77.
- Janz D. The teratogenic risk of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1975; 16: 159-69.
- Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Guidolin L, Vignoli A, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999; 40: 1231-6.
- Sharony R, Graham JM. Identification of fetal problems associated with anticonvulsants usage and maternal epilepsy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18: 933-51.
- Speidel BD, Meadow SR. Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. *Lancet* 1972; 2: 839-43.
- Hanson JW, Smith DW. The fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr* 1975; 87: 285-90.
- Hill RM, Verniaud WM, Horning MG, McCulley LB, Morgan NF. Infants exposed in utero to antiepileptic drugs. *Am J Dis Child* 1974; 127: 645-53.
- Hanson JW, Myriantopoulos NC, Harvey MA, Smith DW. Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr* 1976; 89: 662-8.
- Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1661-6.
- Lindhout D, Hoppener RJ, Meinard H. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia* 1984; 25: 77-83.
- Seip M. Growth retardation, dysmorphic facies and minor malformations following massive exposure to phenobarbitone in utero. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 617-21.
- Bennet JC, Plum F. Cecil textbook of medicine. 20 ed. Vol. 2. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 2123
- Barron WM, Lindheimer MD. Medical disorders during pregnancy. 2 ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1994. p. 443
- Dallessio DJ. Seizures disorders and pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 312: 559-63.
- Gaily E, Granstrom ML, Hillesmaa V, Bardy A. Minor anomalies in offspring of epileptic mothers. *J Pediatr* 1988; 112: 520-9.
- Monson RR, Rosenberg L, Hartz SC, Shapiro S, Heinonen OP, Slone D. Diphenylhydantoin and selected congenital malformations. *N Engl J Med* 1973; 289: 1049-52.
- Schmidt D, Canger R, Avanzini G, Battino D, Cusi C, Beck-Mannagetta G, et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 751-5.
- Knight AH, Rhind EG. Epilepsy and pregnancy: A study of 153 pregnancies in 59 patients. *Epilepsia* 1975; 16: 99-110.
- Lindhout D, Omtzigt JGC. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 4): S19-28.
- Stumpf DA, Frost M. Seizures, anticonvulsants and pregnancy. *Am J Dis Child* 1978; 132: 746-8.
- Teramo K, Hillesmaa V, Bardy A, Saarihosk S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med* 1979; 7: 3-6.
- Yerby MS. Problems and management of the pregnant woman with epilepsy. *Epilepsia* 1987; 28 (Suppl 3): S29-36.
- Strickler SM, Dansky LV, Miller MA, Seni MH, Andermann E, Spielberg SP. Genetic predisposition to phenytoin induced birth defects. *Lancet* 1985; 2: 746-9.
- Licht EA, Sankar R. Status epilepticus during pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 1999; 44: 370-2.
- Friis ML. Facial clefts and congenital heart defects in children of parents with epilepsy: genetic and environmental etiologic factors. *Acta Neurol Scand* 1989; 79: 433-59.
- Friis ML, Holm NV, Sindrup EH, Fogh-Andersen P, Hauge M. Facial clefts in sibs and children of epileptic patients. *Neurology* 1986; 36: 346-50.
- Perucca E, Beghi E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res* 2000; 41: 107-39.
- Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V. User's guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA* 1994; 271: 1615-9.
- Speidel BD, Meadow SR. Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. *Lancet* 1972; 2: 839-43.
- Fredrick J. Epilepsy and pregnancy: a report from the Oxford Record Linkage Study. *Br Med J* 1973; 2: 442-8.
- Bjerkedal T, Bahna SL. The course and outcome of pregnancy in women with epilepsy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973; 52: 245-8.
- Jager-Roman E, Deichl A, Jakob S, Hartmann AM, Koch S, Rating D, et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986; 108: 997-1004.
- Martínez-Frias ML. Clinical manifestation of prenatal exposure to valproic acid using case reports and epidemiologic information. *Am J Med Genet* 1990; 37: 277-82.
- Tanganelli P, Regesta G. Epilepsy, pregnancy, and major anomalies: an Italian prospective, controlled study. *Neurology* 1992; 42 (Suppl 5): 89-93.
- Czeizel AE, Bod M, Halasz P. Evaluation of anticonvulsant drug during pregnancy in a population-based Hungarian study. *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 122-7.
- Dravet C, Julian C, Legras C, Magaouda A, Guerrini R, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs and malformations in children of women with epilepsy: a French prospective cohort study. *Neurology* 1992; 42 (Suppl 5): 75-82.

39. Waters CH, Belai Y, Gott PS, Shen P, De Giorgio CM. Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. *Arch Neurol* 1994; 51: 250-3.
40. Steegers-Theunissen RP, Renier WO, Borm GF, Thomas CMG, Merkus HM, Op de Coul DAW, et al. Factors influencing the risk of abnormal pregnancy outcome in epileptic women: a multi-centre prospective study. *Epilepsy Res* 1994; 18: 261-9.
41. Sabers A, Rogvi-Hansen B, Dam M, Fisher-Rasmussen W, Gram L, Hansen M, et al. Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 164-70.
42. Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1998; 39: 887-92.
43. Fonager K, Larsen H, Pedersen L, Sorensen HT. Birth outcomes in women exposed to anticonvulsant drugs. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 289-94.
44. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1132-8.
45. Sawhney H, Vasishta K, Suri V, Khunnu B, Goel P, Sawhney IM. Pregnancy with epilepsy: a retrospective analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54: 17-22.
46. Scolnik D, Nulman I, Rovet J, Gladstone D, Czuchta D, Gardner HA, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA* 1994; 271: 767-70 [Erratum in: *JAMA* 1994; 271: 1745].
47. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology* 2001; 57: 321-4.
48. Meyer JG. The teratological effects of anticonvulsants and the effects on pregnancy and birth. *Eur Neurol* 1973; 10: 179-90.
49. Annegers JF, Elveback LR, Hauser WA, Kurland LT. Do anticonvulsants have a teratogenic effect? *Arch Neurol* 1974; 31: 364-73.
50. Nakane Y, Okuma T, Takahashi R, Sato Y, Wada T, Sato T, et al. Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: Report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia* 1980; 21: 663-80.
51. Monson R, Rosenberg L, Hartz S, Shapiro S, Heinonen OP, Slone D. Diphenylhydantoin and selected congenital malformations. *N Engl J Med* 1973; 289: 1049-52.
52. South J. Teratogenic effects of anticonvulsants. *Lancet* 1972; 2: 1154.
53. Lowe CR. Congenital malformations among infants born to epileptic women. *Lancet* 1973; 1: 9-10.
54. Annegers JF, Hauser W, Elveback LR, Anderson VE, Kurland T. Congenital malformations and seizure disorders in the offspring of parents with epilepsy. *Int J Epidemiol* 1978; 7: 241-7.
55. Koch S, Losche G, Jager-Roman E, Jacob S, Rating D, Deichl A, et al. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42 (Suppl 5): 83-8.
56. Meyer JG. The teratological effects of anticonvulsants and the effects on pregnancy and birth. *Eur Neurol* 1973; 10: 179-90.
57. Bjerkedal T, Bahna SL. The course and outcome of pregnancy in women with epilepsy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973; 52: 245-8.
58. Kondo T, Kaneko S, Amano Y, Egawa I. Preliminary report on teratogenic effects of zonisamide in the offspring of treated women with epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 1242-4.
59. Stelmasiak Z, Semczuk W, Nowicka-Tarach B, Halczuk I, Semczuk-Sikora A, Laskowska M. Analysis of epileptic pregnant women delivering between 1992-1998 in obstetric departments of the University Medical School in Lublin. *Neurol Neurochir Pol* 2002; 36: 1245-8.
60. Petitti DB. Meta-analysis. Decision analysis and cost-effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in Medicine. Oxford: Oxford University Press; 1994. p. 91-114.
61. Lander CM, Eadie MJ. Antiepileptic drug intake during pregnancy and malformed offspring. *Epilepsy Res* 1990; 7: 77-82.
62. Dansky LV, Rosenblatt DS, Anderman E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology* 1992; 42 (Suppl 5): 32-42.
63. Ornoy A, Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child* 1996; 75: 517-20.
64. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608-14.
65. Janz D, Dam M, Reichens A, Bossi L, Hege H, Schmidt D. A: pregnancy and fetal complications in epileptic pregnancies: review of the literature. B: outcome of pregnancy in women with epilepsy, Norway 1967-1978. In Janz D, Bossi L, Dam M, eds. *Epilepsy, pregnancy and the child*. New York: Raven Press; 1982. p. 53-69.
66. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 324: 674-7.
67. Friis ML, Hauge M. Congenital heart defects in live-born children of epileptic parents. *Arch Neurol* 1985; 42: 374-6.
68. Jacobs MP, Fischbach GD, Davis MR, Dichter MA, Dingleline R, Lowenstein DH, et al. Future directions for epilepsy research. *Neurology* 2001; 57: 1536-42.

USO DE ANTICONVULSIONANTES DURANTE EL EMBARAZO Y RIESGO DE MALFORMACIONES EN EL RECIÉN NACIDO: METANÁLISIS

Resumen. Objetivo. Establecer si el riesgo de desarrollar malformaciones mayores (MM) es mayor en hijos de embarazadas con epilepsia, al compararlo con hijos de mujeres tomadas de la población general. Materiales y métodos. Se emplearon las bases de datos MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH y programas como ProQuest, HINARI y Ovid para acceder a la literatura médica de estudios en humanos. Se incluyeron los estudios de observación analíticos: casos y controles y estudios de cohorte que buscaran la presencia de MM en los productos de madres con epilepsia en tratamiento anticonvulsivo durante la correspondiente gestación. La MM se definió utilizando los criterios de Holmes. Se obtuvo la información sobre el número de neonatos expuestos y no expuestos que se diagnosticaban con MM, para crear las tablas de 2 x 2. Para cada estudio se calcularon los riesgos relativos, las razones de disparidad (odds ratio -OR-) y los intervalos de confianza (IC) del 95%. Resultados. Se incluyeron 10 estudios de cohorte y cuatro estudios de casos y controles. Se incluyeron un total de 2.509 casos y 433.890 controles. Se encontraron MM en el 9,8% de los expuestos y en el 7,4% de los no expuestos (OR: 2,7; IC 95%: 2,062-3,641; p < 0,000). No se pudo establecer asociación entre un anticonvulsivo y una malformación mayor específica. Conclusiones. Los datos epidemiológicos disponibles permiten confirmar la hipótesis de un incremento del riesgo de desarrollar malformaciones mayores de dos a tres veces entre aquellos expuestos a anticonvulsivos durante el periodo de gestación. [REV NEUROL 2003; 37: 1022-8]

Palabras clave. Anticonvulsivos. Complicaciones del embarazo. Efectos tardíos de la exposición prenatal. Epidemiología. Meta-análisis. Razón de diferencia.

USO DE ANTICONVULSIVANTES DURANTE A GRAVIDEZ E RISCO DE MALFORMAÇÕES NO RECÉM-NASCIDO: META-ANÁLISE

Resumo. Objetivo. Establecer se o risco de desenvolver malformações maior (MM) é maior em filhos de mulheres epiléticas, em comparação com filhos de mulheres da população geral. Materiais e métodos. Para aceder à literatura de estudos em humanos foram utilizadas as bases de dados MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH e programas como ProQuest, HINARI e Ovid. Foram incluídos os estudos de observação analíticos: casos e controles e estudos de coorte que revelaram a presença de MM nos filhos de mulheres com epilepsia em tratamento com anticonvulsivantes durante a correspondente gestação. A MM foi definida com a utilização dos critérios de Holmes. Obteve-se a informação do número de recém-nascidos expostos e não expostos que se diagnosticavam com MM, para criar as tabelas de 2 x 2. Para cada estudo foram calculados os riscos relativos, o odds ratio (OR) e os intervalos de confiança (IC) de 95%. Resultados. Foram incluídos 10 estudos de coorte e quatro estudos de casos e controles. Foram incluídos um total de 2.509 casos e 433.890 controles. Encontraram-se MM em 9,8% dos expostos e em 7,4% dos não expostos (OR: 2,7; IC 95%: 2,062-3,641; p < 0,000). Não foi possível estabelecer uma associação entre um anticonvulsivante e uma malformação maior específica. Conclusões. Os dados epidemiológicos disponíveis permitem confirmar a hipótese de um incremento do risco de desenvolver malformações maior 2-3 vezes mais entre aqueles expostos a anticonvulsivantes durante o periodo de gestação. [REV NEUROL 2003; 37: 1022-8]

Palavras chave. Anticonvulsivantes. Complicações da gravidez. Efeitos tardios da exposição pré-natal. Epidemiologia. Meta-análise. Odds ratio.