

Relación del uso de ácido valproico y carbamazepina durante el embarazo con defectos del tubo neural meta-análisis de estudios observacionales

Claudia L. Moreno, Ángela M. Gutiérrez

RESUMEN

OBJETIVO: establecer si el riesgo de desarrollar defectos del tubo neural es mayor en hijos de embarazadas que, por cualquier razón, reciben ácido valproico si se compara con los hijos de mujeres que toman carbamazepina o con los hijos de las mujeres de la población general.

MATERIALES Y MÉTODOS: se hizo una revisión exhaustiva de bases de datos como MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH, the Cochrane Library y LILACS, desde enero de 1966 y agosto de 2004. Se incluyeron estudios observacionales analíticos que buscaran la presencia de defectos del tubo neural en los hijos de madres expuestas a ácido valproico o carbamazepina durante el embarazo. Para cada estudio se hicieron tablas de 2x2 se calcularon riesgos relativos, razones de disparidad e intervalos de confianza del 95%.

RESULTADOS: se encontró un $RR=0,61$ (IC 95%) (0,06-6,72) de desarrollar defectos del tubo neural para quienes están expuestos a ácido valproico en monoterapia; en el caso de la carbamazepina el $RR=1,10$ (IC 95% 0,16-7-75).

CONCLUSIONES: los resultados obtenidos no ofrecen la evidencia suficiente para establecer el riesgo de desarrollar defectos del tubo neural por la exposición al ácido valproico o a la carbamazepina durante la gestación.

PALABRAS CLAVE: defectos del tubo neural, carbamazepina, ácido valproico, epilepsia, embarazo, anticonvulsivos, meta-análisis (*Acta Neurol Colomb 2005;21:82-92*).

SUMMARY

OBJECTIVE: to determine the risk, if any, of carbamazepine and valproic acid use on the foetus with respect to neural tube defects.

METHODS: databases such as MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH, the Cochrane Library and LILACS were consulted to have access to published literature from January 1966 to September 2004. All articles published in English and Spanish were considered. A manual review of the references presented in each produced article was done in order to identify the articles that the electronic search may have not found itself. However, articles which seemed ambiguous as to the title and/or abstract were completely analyzed to establish their relevance. Studies that examined the effects of systematic exposure to carbamazepine or valproic acid during pregnancy and that assessed neural tube defects in the infants were eligible. The data was extracted in the form of 2x2 tables. The odds ratio (OR), relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) were calculated for each of the studies.

RESULTS: the pooled relative risk of neural tube defects among the exposed to valproic acid was 0,61 (95% confidence interval 0,06 - 6,72). The risk among the exposed to carbamazepine was 1,10 (95% confidence interval 0,16-7-75).

CONCLUSIONS: there is not enough evidence to establish the risk of developing neural tube defects among those exposed in utero to monotherapy of carbamazepine or valproic acid when they are compared to general population.

KEY WORDS: NEURAL tube defects, carbamazepine, valproic acid, epilepsy, pregnancy, anticonvulsants, meta-analysis (*Acta Neurol Colomb 2005;21:82-92*).

Recibido: 15/11/04. Revisado: 29/11/04. Aceptado: 28/01/05.

Claudia Lucia Moreno. Residente de Neurología. Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Ángela María Gutiérrez, Profesora principal, Investigadora, Miembro de los grupos de Investigación Clínica y Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario.
Correspondencia: amgutier@urosario.edu.co

INTRODUCCIÓN

La epilepsia afecta a la población general en un 0.6%-1.0% (1) y es la patología neurológica más frecuente en la mujer embarazada. La mujer en edad reproductiva tiene una prevalencia de 0.3-1.0% (2). La mayoría de la mujeres embarazadas con epilepsia tienen niños sanos, sin embargo, se ha descrito un mayor riesgo de malformaciones congénitas con el uso de los medicamentos anticonvulsivantes. Estas malformaciones se clasifican en menores y mayores; entre las últimas se encuentran los defectos del tubo neural. Las tasas de malformaciones en la población general esta en el rango de 2-3%. La tasa es mayor para los hijos de madres que reciben anticonvulsivantes por epilepsia o por otra causa como patologías psiquiátricas o dolor llegando a 4-6 % (3).

La mayoría de los estudios epidemiológicos sugieren que el producto de la gestación de mujeres embarazadas que reciben tratamiento anticonvulsivante, por cualquier razón (epilepsia, trastorno psiquiátrico o dolor), tienen un incremento del riesgo de desarrollar malformaciones si se compara con la población general (4-5). Estos estudios tienen una gran variabilidad en los resultados, que puede atribuirse a la diferencia en los métodos empleados por los investigadores, el tamaño de muestra estudiada, la variabilidad de los anticonvulsivantes incluidos, su combinación o uso en monoterapia y el tiempo de seguimiento a los recién nacidos. De la misma manera, según el objetivo principal de los estudios se presentan los resultados de formas diferentes. En la mayoría de los casos es difícil hacer una correlación directa entre la exposición a los anticonvulsivantes y la malformación. Sin embargo, es muy claro en todos los estudios que los medicamentos anticonvulsivantes no pueden suspenderse durante el embarazo porque se genera un alto riesgo de crisis para las mujeres con epilepsia, que aumentaría la morbi-mortalidad no sólo fetal sino también materna (6).

Entre 1970 y 1980 los anticonvulsivantes más utilizados para el tratamiento de las crisis convulsivas eran fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, los cuales fueron asociados con malformaciones mayores, microcefalia, retardo del crecimiento y anomalías en cara y manos en niños expuestos durante la gestación a estos

medicamentos. Sin embargo, algunos autores han sugerido que la aparición de los defectos está mediada por otros factores como anomalías genéticas y factores ambientales (7).

El ácido valproico y la carbamazepina son los medicamentos que quizá representan un mayor riesgo de defectos del tubo neural en estos niños. Hemos querido hacer una revisión de la literatura para tratar de establecer este riesgo y dar algún grado de recomendación para el uso de los medicamentos. El objetivo es disminuir aún más la presencia de estas malformaciones en los hijos de madres que, por una u otra razón, reciben estos medicamentos.

La reciente introducción de nuevos anticonvulsivantes trae aún mayor incertidumbre sobre su seguridad para la mujer embarazada. Hasta el momento los estudios indican que los nuevos anticonvulsivantes son más seguros que los tradicionales, aunque no existen aún estudios bien diseñados que demuestren estos datos. En un medio que, como el nuestro, limita el acceso a estos medicamentos por sus costos (no están cubiertos por el sistema de seguridad social vigente), se hace necesario tratar de determinar cuál de los medicamentos con los que contamos es el más seguro. Así, no está de sobra una revisión sistemática y un meta-análisis sobre el tema.

Las mujeres que sufren de epilepsia y de algunas otras patologías necesitan el uso de medicamentos anticonvulsivantes. Sin ellos, en especial las mujeres con epilepsia, tienen un mayor riesgo de crisis, lesión personal, pérdida del trabajo, pérdida de la licencia para conducir y en algunos casos hay riesgos de muerte súbita inexplicada; también, en muchos casos, hay pérdida del feto.

Durante el embarazo, un tercio a un cuarto de las mujeres que padecen epilepsia presentan un aumento de la frecuencia de sus crisis. En algunos embarazos pueden disminuir en 5-25% y no hay cambios significativos en la frecuencia de crisis en 60-83% de los casos (8). Desafortunadamente no se puede definir con seguridad qué cambio de frecuencia de crisis produce un embarazo determinado. Por razones que aún se desconocen, se ha descrito un incremento en la frecuencia de las crisis en embarazos con fetos masculinos (64%); en los embarazos con fetos femeninos el incremento no es tan notorio (30%) (9).

No hay que olvidar que la presentación de crisis durante el embarazo, puede, *per se*, producir mayor riesgo de complicaciones para la madre y el feto. Por ejemplo, se ha encontrado un incremento en la aparición de malformaciones congénitas del 12.3% en neonatos de madres que presentaron crisis durante el primer trimestre; las madres que tuvieron crisis en otros periodos del embarazo, tuvieron una incidencia del 4% (10-11).

Un factor que se debe tener en cuenta, al momento de analizar la influencia de estos fármacos en la aparición de malformaciones, es que en los primeros dos trimestres de gestación la permeabilidad de la barrera placentaria es menor que al final del embarazo; en el transcurso de las semanas se va reduciendo el grosor de la barrera placentaria haciendo que el paso de fármacos y otras sustancias sea mayor (12). La unión a las proteínas plasmáticas y el metabolismo placentario son otros factores que influyen en el paso de un fármaco al feto (13).

ANTICONVULSIVANTES Y TERATOGENICIDAD

Usualmente el balance entre controlar las crisis maternas y exponer al feto a anticonvulsivantes está a favor de evitar los riesgos para la madre y para el feto asociados al uso de anticonvulsivantes; así se acostumbra a dejar sin tratamiento alguno a la mujer embarazada con epilepsia. Cuando se opta por esta alternativa se esta arriesgando a la madre a un *status epilepticus* durante el embarazo, y de igual forma a un aumento de la morbi-mortalidad fetal y materna (14,15). Esta es una situación a la que no vale la pena llegar.

Los mecanismos de teratogenicidad de los anticonvulsivantes aún están en investigación pero se plantean algunos mecanismos probables (16,17): la presencia del arenóxido, un epóxido inestable, metabolito intermedio de la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital puede ser teratogénico (18,19,22-26), o la interferencia con los niveles de folatos por los anticonvulsivantes que tienen actividad antifolato como son: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina y posiblemente ácido valproico (20,21,26,27). También se ha planteado que la producción de radicales libres por el metabolismo de los

anticonvulsivantes tiene un efecto citotóxico directo sobre el feto (16). Otro mecanismo es la alteración en el pH del embrión que se ha descrito con el ácido valproico (16).

Las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivantes tienden a descender un 50% durante la gestación, como resultado de la expansión del volumen plasmático, además de la disminución de su unión a proteínas, el aumento en la tasa de aclaramiento y la clara tendencia que existe de disminuir la adherencia al tratamiento por el temor a la teratogenicidad. Por otro lado, los cambios en la proporción de droga libre y droga unida a proteínas, interfieren en forma transitoria por la habilidad intrínseca de las enzimas hepáticas de metabolizar el medicamento independientemente de si está o no unido a proteínas (28).

Durante el embarazo avanzado, los niveles de albúmina caen, y hay una correspondiente disminución de la fracción del medicamento unido a proteínas; esto lleva a una disminución de las concentraciones plasmáticas totales (unidas y no unidas a proteínas). La disminución de la porción unida a proteínas hace que se tenga una mayor cantidad de medicamento libre disponible para biotransformación y aclaramiento. Sin embargo, a pesar de que la disminución de la porción libre cae en menor proporción que el nivel total, en la mayoría de los casos este descenso es dramático.

Nos referiremos brevemente a la carbamazepina y el ácido valproico que son el objeto de esta revisión. (29).

Carbamazepina: la carbamazepina tiene una absorción relativamente lenta, con un 70-80% ligada a la albúmina. La principal vía de eliminación es por metabolismo hepático; se describe un descenso en los niveles séricos durante los primeros meses de tratamiento como consecuencia de la autoinducción enzimática que genera. Esto se ve reducido cuando se utiliza la forma de presentación de liberación controlada (retard); esta forma crea concentraciones en la mujer embarazada más bajas que en la mujer no embarazada. La biodisponibilidad más baja que con la carbamazepina convencional hace que se requieran ajustes de dosis cuando se formula la presentación

de liberación controlada. La concentración del metabolito activo (carbamazepina 10-11 epóxido) aumenta durante el embarazo, al parecer como resultado de la autoinducción metabólica de la carbamazepina y la alteración en la conversión de carbamazepina 10-11 epóxido a carbamazepina 10-11 trans diol. Este incremento es de potencial importancia pues se cree que el metabolito 10-11 epóxido tiene una actividad farmacológica comparable a la medicación (12,29).

Ácido valproico: el ácido valproico se absorbe rápidamente y se une a las proteínas plasmáticas (88% a 92%). La interpretación de su farmacocinética esta limitada por las grandes fluctuaciones en la concentración sérica, el índice terapéutico amplio, y la concentración dependiente de las proteínas. No se dispone de un análisis profundo de la porción libre, ni de los rangos terapéuticos que son muy variables. Los ajustes de las dosis que se realizan durante el embarazo dependen y se describen según la observación clínica, en combinación con el monitoreo terapéutico de la medicación. Se prefiere administrar en dosis divididas para evitar los picos de concentración sérica que se han relacionado con la teratogenicidad de este fármaco (12,30).

Defectos del tubo neural

En la literatura se encuentran artículos que describen casos aislados o series de casos de malformaciones fetales atribuidas al uso de anticonvulsivantes en la mujer embarazada con epilepsia. Estos artículos no hacen un esfuerzo por predecir qué puede suceder en casos similares, no evalúan los riesgos, ni establecen algún grado de asociación; se caracterizan por un pobre registro de dosis, tiempo de exposición y detalles importantes sobre sus posibles efectos. Estas características con frecuencia llevan a un desacuerdo las consecuencias que produce la exposición a un anticonvulsivante durante el embarazo. Además, los riesgos asociados con la enfermedad materna, en especial para la epilepsia, son fuertemente debatidos en la literatura como causantes de efectos adversos en el feto.

La teratogenicidad puede expresarse por una interferencia en la proliferación, la migración, o la

diferenciación de un tipo celular. Una asociación repetida y reproducible de cierto agente con un patrón de malformación reconocible (retardo del crecimiento, mutagénesis, o muerte del embrión o feto) es la base para reconocer muchos teratógenos. Como muchos agentes comparten las mismas vías metabólicas también se asocian con patrones similares de malformación, resultando en síndromes claramente descritos. En esta revisión nos referiremos a los defectos del tubo neural y su relación especial con el ácido valproico y la carbamazepina (31).

Los defectos del tubo neural se definen como malformaciones secundarias de un cierre anormal del tubo neural que ocurre entre la tercera y cuarta semana de edad gestacional; esto resulta en defectos estructurales a lo largo del neuroeje que pueden llevar a una exposición del tejido neural (32). Son las malformaciones más comunes pues afectan 0,6 por 1.000 recién nacidos vivos en los Estados Unidos (33). Clásicamente se han dividido en dos grandes grupos: los defectos sobre las estructuras craneales como la anencefalia y el encefalocele, y los defectos que comprometen las estructuras espinales como el mielomeningocele y la espina bífida. En la Tabla 1 se presenta su clasificación.

El ácido valproico es el anticonvulsivante que tiene una mayor teratogenicidad sobre el tubo neural; se le atribuye el 1-2% de los casos de espina bífida en el feto. Sin embargo, se ha visto que debe existir una predisposición genética para que se presenten estas malformaciones; el ácido valproico no es el único responsable (34). También se ha relacionado con otras malformaciones en el sistema esquelético y cardiovascular (35,36).

Se ha reportado que la aparición de estas anomalías están relacionadas con el pico de las dosis; estas se producen con más frecuencia cuando se exceden los 500 mg/Kg de peso. Se recomienda dividir la dosis de manera que los niveles no tengan fluctuaciones importantes. Existen varias teorías que explican un mecanismo regulado genéticamente para la susceptibilidad del ácido valproico en la inducción de defectos del tubo neural; el principal mecanismo es la inhibición del folato que hace éste fármaco, el cual es un cofactor crucial en la embriogénesis en especial del tubo neural; también se ha

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL (DTN).

DTN abiertos a DTN	DTN cerrados del tubo neural	Defectos secundarios	Otras anomalías
Anencefalia <i>Spina bifida aperta</i> Myelochisis Mielomeningocele Iniencefalia Encefalocele	<i>Spina bifida occulta</i> Lipomeningocele Diastematomyelia Diplomielia Quistes neuroentericos Agenesia sacra Sirenomielia	Médula anclada Malformación Arnold-Chiari	Holoprosencefalia Lisencefalia
(MODIFICADO DE: YERBY M. CLINICAL CARE OF PREGNANT WOMEN WITH EPILEPSY: NEURAL TUBE DEFECTS AND FOLIC ACID SUPPLEMENTATION. <i>EPILEPSIA</i> . 2003;44(SUPPL 3):S33-S40. (3)			

descrito una anomalía en las tasas mitóticas neuroepiteliales, lo que lleva a una insuficiente proliferación celular neuroepitelial que termina en una falla de la fusión y elevación del neuroeje (33). No obstante en estos procesos intervienen muchos factores y la susceptibilidad al ácido valproico es solo uno de ellos.

Sobre la teratogenicidad de la carbamazepina, la literatura es mucho más limitada que la existente para medicamentos como el ácido valproico y la fenitoina; sin embargo, sí se ha descrito en los últimos años la relación entre los defectos del tubo neural y la exposición *in utero* a carbamazepina (33). La asociación de la carbamazepina con los defectos del tubo neural está entre 0,5-1%, con la presencia de otras malformaciones genitourinarias y otras menores, pero no con malformaciones cardiovasculares o del neurodesarrollo (12).

Con este estudio se pretende determinar si existe alguna diferencia en los riesgos de desarrollar defectos del tubo neural en hijos de mujeres tratadas con ácido valproico y con carbamazepina durante el embarazo, comparadas con hijos de mujeres de la población general.

MÉTODOS

Se planteó un meta-análisis de estudios observacionales, para lo cual se consultaron y se revisaron las siguientes direcciones en la web: Systematic Reviews Training Unit, Cochrane Collaboration, NHS Centre for Reviews &

Dissemination, Centre for Evidence-Based Medicine at Oxford. Se revisaron las bases de datos Medline a través de PubMed, EMBASE, SCISEARCH, y LILACS. La búsqueda de información se realizó entre enero de 1966 y agosto de 2004, utilizando los siguientes términos: “pregnancy”, “pregnancy complications”, “prenatal exposure delayed effects”, “abnormalities”, “teratogens”, “fetal diseases”, “fetal development”, “infant, newborn diseases”, “teratogen”, “congenital defect”, “congenital malformation”, “birth defect”, “anticonvulsants”, “carbamazepine”, “valproic acid”, “valproate”, “neural tube defects” y “drug effects”. La búsqueda se limitó a los estudios en seres humanos; se tomaron artículos publicados en inglés y español. Según el resumen de los artículos publicados en otro idioma se decidió si era pertinente hacer la solicitud del artículo completo. Se incluyeron los artículos que comparaban el efecto de las terapias con ácido valproico y carbamazepina en el producto, y los defectos del tubo neural. Se excluyeron los artículos publicados únicamente en forma de resumen y aquellos en que no se establecía el tipo de malformación ni el momento de su diagnóstico. Se realizó una revisión manual de las referencias presentadas en cada artículo para identificar los artículos que la búsqueda electrónica no hubiese señalado. Se consultaron los siguientes títulos de revista en forma manual: New England Journal of Medicine, JAMA, Annals of Internal Medicine, BMJ, Archives of Internal Medicine, The Lancet, Neurology, Epilepsia, y Revista de Neurología.

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

Para establecer la validez de cada estudio se siguieron los criterios descritos por Levine *et al* (38). Para determinar la posibilidad de combinar los estudios individuales para el meta-análisis se consideró: el diseño del estudio, la forma de establecer el diagnóstico de defecto del tubo neural y la plausibilidad biológica. Para localizar estudios no publicados se procedió a consultar a través de HSRPROJ (*Health Services Research Projects in Progress*); no se encontró ningún estudio que pudiera servir para desarrollar el tema de interés.

Criterios de selección: se incluyeron estudios observacionales analíticos: casos y controles y estudios de cohorte, publicados entre enero de 1966 y agosto de 2004 que buscaban la presencia de defectos del tubo neural en los hijos de madres con epilepsia, trastornos psiquiátricos y/o dolor en tratamiento anticonvulsivante con ácido valproico, carbamazepina en monoterapia, previos al inicio y durante la correspondiente gestación. Se buscó la presencia de defectos del tubo neural definidos como malformaciones congénitas del sistema nervioso central y estructuras adyacentes relacionadas con defectos del cierre del tubo neural durante el primer trimestre de gestación, usualmente entre los 18 y 29 días de gestación identificadas en el momento del examen del recién nacido. Se incluyeron los estudios que tomaron como grupo control a mujeres embarazadas procedentes de la población general, en el periodo establecido de tiempo por el estudio correspondiente, y/o mujeres con epilepsia, trastorno psiquiátrico y/o dolor que no recibieron tratamiento.

Criterios de exclusión: se excluyeron los artículos en que la epilepsia, el trastorno psiquiátrico o el dolor neuropático se diagnosticó luego de producido el embarazo y por tanto el inicio del tratamiento es tardío. Se excluyeron también los artículos que no aportaron los datos de RR o OR o los datos que permitían calcularlos, y los estudios en que no se clasificaban las malformaciones o no se describía el anticonvulsivante.

Análisis estadístico

Se realizó la revisión crítica y el análisis de los estudios por dos evaluadores (los autores del manuscrito); se tuvieron en cuenta las limitaciones de la subjetividad y los errores de interpretación. Se crearon tablas 2x2 para obtener los OR y RR con los intervalos de confianza del 95%, a partir de los datos que se obtenían de los artículos seleccionados. Para el análisis se utilizó el programa Cochrane Collaboration's Review Manager software, (RevMan Versión 4,2 para Windows), Oxford, England, 2002.

RESULTADOS

En total se encontraron 40 artículos que respondían a los terminos MeSH buscados. Sólo se identificaron 14 estudios que cumplieran con las características generales, entre los cuales únicamente tres, los de Koch (39), Lindhout (40), y Yerby (41), cumplían la totalidad de los criterios de selección para hacer el meta-análisis. Los datos generales de estos artículos se describen en la Tabla 2.

Los tres estudios incluidos en el análisis emplearon diseño de cohortes; se obtuvo un total de 174 expuestos al ácido valproico y 193 expuestos a carbamazepina. De los tres estudios que evaluaron la exposición a ácido valproico dos de ellos (40,41) tuvieron un RR=0. Para el tercer estudio (39), se obtuvo un RR= 5,04 con IC95% (0,49-52,11) utilizando el método de series de Taylor; no se encontró una diferencia significativa con la prueba de Fisher a una cola ($p = 0,2486$). Al hacer una tabla de contingencia conjunta con los tres estudios se encontró un RR= 0,61 (IC95% 0,06 - 6,72) con el método de series de Taylor; no hay una diferencia significativa entre los expuestos y los no expuestos ($p = 0,4712$), con la prueba de Fisher a una cola. Para el análisis del efecto de la carbamazepina se encontró un RR= 0 para dos de los estudios (39,41). En el estudio de Lindhout (40) se obtuvo un RR=indeterminado con $p = 0,7315$ con la prueba de Fisher a una cola. Para el análisis conjunto de los tres estudios se encontró un RR = 1,10 (IC95% 0,16-7-75) por series de Taylor. No hay evidencia suficiente para hacer la afirmación de que hay mayor riesgo al estar expuesto a la medicación ($p = 0,6509$), con la prueba de Fisher a una cola.

TABLA 2. ESTUDIOS INCLUIDOS EN EL META-ANÁLISIS. AVP= EXPUESTA A ÁCIDO VALPROICO; CBZ= EXPUESTAS A CARBAMAZEPINA; DTN= DEFECTOS DEL TUBO NEURAL.

AUTOR	AVP	CBZ	No expuestas	DTN	Tipo de DTN
Koch et al, Alemania, 1992 (41).	14			1	Meningomielocele y microcefalia
		9		0	
			141	2	Malformaciones espinales Meningomielocele
Lindhout et al, Holanda, 1992 (40).	158			0	
		166		2	<i>Spina bifida occulta</i> <i>Spina bifida aperta</i>
			28	0	
Yerby et al, Washington, 1992. (39).	3			0	
		20		0	
			46	0	

Los estudios que no aportaban la totalidad de los datos se describen en la Tabla 3 (35,37,42-53). Estos estudios no pudieron ser incluidos para el análisis estadístico por diferentes razones: la mayoría no describía exactamente las malformaciones que presentaron los recién nacidos y no se pudo dilucidar si hubo o no, defectos del tubo neural; en otros no se mencionó el grupo control ni las malformaciones y son sólo reportes de caso que no permiten hacer un análisis estadístico adecuado. Al reunir los datos de estos estudios se obtuvo un total de 1693 expuestos a carbamazepina y 674 expuestos a ácido valproico en monoterapia. Hubo 10 casos de defectos del tubo neural para carbamazepina y 31 casos para ácido valproico con defectos del tubo neural; no se pudo hacer una adecuada correlación estadística pues los estudios, como ya se dijo, difieren mucho en el diseño, algunos no tienen controles adecuados y otros no mencionan el tipo de malformación; con estos datos tampoco es posible hacer recomendaciones sobre el uso de uno u otro medicamento durante el embarazo.

El estudio de Rosa, 1991(54), describió cuatro casos de espina bifida por exposición a carbamazepina asociada a otro anticonvulsivante; no hay ningún caso en monoterapia. Se analizaron otras cohortes ya referenciadas en este artículo, donde se describen nueve casos de espina bifida de 984 casos expuestos; no se aclara si son en politerapia o no.

No fue posible incluir los casos de mortinatos ni de abortos, pues en la mayoría de los estudios no se mencionaban o si se hacía, no describían la causa de la muerte o del aborto; no se pudo determinar si se presentó alguno por defectos del tubo neural.

No se encontraron revisiones sistemáticas ni meta-análisis de estudios observacionales con excepción del estudio de Matalon S (37). Matalon hizo un meta-análisis para medir el efecto teratogénico de la carbamazepina, incluyendo mujeres que la tomaban por epilepsia y/o por otras patologías, pero no específica el tipo de malformación; no se pudo evaluar cuantos correspondían a defectos del tubo neural.

DISCUSIÓN

Los defectos del tubo neural afectan aproximadamente a 3000 embarazos cada año en Estados Unidos (55); se presentan por una falla en el cierre del tubo neural en el embrión, usualmente en la cuarta semana del desarrollo (56). Las manifestaciones más comunes son la anencefalia y la espina bifida (57). Aproximadamente 20% de los niños con un defecto del tubo neural presentan otro defecto asociado (58).

La incidencia de estos defectos es muy variable, alrededor de 1:1000 nacidos vivos; el riesgo de recurrencia en otro embarazo es 25-50 veces mayor que en la población general (59). La

TABLA 3: CASOS DE DTN EN EXPOSICION EN MONOTERAPIA CON ÁCIDO VALPROICO O CARBAMAZEPINA NO INCLUIDOS. AVP= EXPUESTAS A ÁCIDO VALPROICO; CBZ= EXPUESTAS A CARBAMAZEPINA; DTN= DEFECTOS DEL TUBO NEURAL.

AUTOR	AVP	CBZ	No Expuestas	No. DTN
Jones et al, 1989		50		1
			73	?
Kaneko et al, 1993		55		0
	44			1
			22	?
Arpino et al, 2000	80			12
		46		6
			?	?
Samren et al, 1999	158			4
		376		2
			1955	?
Wide et al, 2004	268			2
		703		1
			?	?
Nakane et al, 1980	15			0
			162	1
Jager-Roman et al, 1984	14			1
			24	?
Martinez-Frias, 1990	15			3
			14009	?
Diav-Citrin et al, 2001		210		0
			629	0
Matalon et al, 2002		765		4
			?	?
Czeizel et al, 1992	1			1
		6		2
			7	?
Omtzigt et al, 1992	60			5
		114		0
			?	?
Moore et al, 2000	34			2
		4		0
			?	?
Lindhout ; Omtzigt et al, 1992	?			22
		?		6
			?	?

literatura disponible no ofrece suficientes datos para determinar si este tipo de malformaciones son causantes de pérdidas prematuras o de interrupción voluntaria del embarazo una vez que

se detecta el defecto. Se cree que la incidencia es mayor pero es muy difícil asegurarlo con los datos que tenemos. Por esto, las cifras de frecuencia en el nacimiento, que se obtienen en el último

período, pueden ser menores a las referidas en estudios de años anteriores.

La etiología de estos defectos es multifactorial; la exposición a los fármacos es sólo uno de los factores (60,61). Sin embargo el porcentaje de defectos ocasionados por los fármacos no es despreciable, por lo que es importante determinar cuales son los que más se asocian a las causas, con el fin de disminuir el riesgo de los niños, sin exponer a la madre.

Encontramos muchos estudios sobre el tema que se relacionan con el uso de anticonvulsivantes en politerapia; esto no permite asegurar cual es exactamente el fármaco que produce la malformación del tubo neural y otras malformaciones mayores y menores que se pueden presentar. En la mayoría de los estudios el ácido valproico y la carbamazepina son los fármacos que más se han relacionado con la presencia de defectos del tubo neural; existe una tendencia a asegurar que el ácido valproico es el que más ocasiona los defectos, sin embargo, ningún estudio es contundente sobre el tema (62-64).

Con esta teoría nos propusimos realizar un meta-análisis que nos aclarara esta controversia de gran importancia clínica, pues el ácido valproico y la carbamazepina siguen siendo fármacos de amplio uso hoy día. Sólo tres estudios llenaron los criterios para realizar el metaanálisis. Se encontró un $RR = 0,61$ ($IC_{95\%} 0,06 - 6,72$) de desarrollar defectos del tubo neural con exposición al ácido valproico en monoterapia. En el caso de exposición a carbamazepina en monoterapia se obtuvo un $RR = 1,10$ ($IC_{95\%} 0,16-7-75$). Con estos datos no se puede establecer el riesgo de desarrollar defectos del tubo neural si se estuvo expuesto *in utero* a carbamazepina o ácido valproico en monoterapia. Tampoco se puede decir con cual de estas dos medicaciones hay mayor riesgo. Hasta el momento no hay evidencia suficiente para hacer esta aseveración.

Los datos se tomaron de investigaciones basadas en un diseño de cohortes. Combinar estudios de tipo observacional puede producir resultados precisos pero espurios. El meta-análisis de estudios observacionales esta determinado por la presencia de factores de confusión. No hay que olvidar que las pacientes están expuestas

a otros factores que también pueden causar malformaciones; la exposición al fármaco no es la única causa de teratogenicidad.

Un concepto que queda muy claro durante la revisión es que antes de decidir el cambio de una medicación anticonvulsivante en una mujer embarazada, se debe analizar el riesgo-beneficio que esto implica por la posibilidad de agravar la patología de base de la paciente. Al no tenerse un estudio que permita recomendar el uso de un fármaco, lo recomendable es tratar de usar monoterapia y continuar con el medicamento que la paciente viene recibiendo, a menos que existan datos que sugieran que en una paciente en particular es más el riesgo del uso del fármaco que su cambio. Sobre los nuevos anticonvulsivantes aún no tenemos datos; se espera que sean más seguros y que, permitan disminuir el riesgo al que se ve expuesto el hijo de la madre que los toma por epilepsia o por otra patología.

En conclusión, con la literatura disponible no es posible establecer el riesgo de desarrollar defectos del tubo neural en monoterapia con ácido valproico o carbamazepina.

REFERENCIAS

1. Yerby M. Pregnancy, Teratogenesis and Epilepsy. *Pediatric neurogenetics* 1994; **12**: 749-771.
2. Steegers-Theunissen R, Renier WO, Borm GF, Thomas CM, Merkus H, Po de Cuol DA, de Jong PA, Geijn HJ, Wouters M, Eskes TK. Factors influencing the risk of abnormal pregnancy outcome in epileptic women: A multi-centre prospective study. *Epilepsy Research* 1994; **18**: 261-269.
3. Yerby M. Clinical Care of Pregnant Women with Epilepsy: Neural Tube defects and Folic Acid Supplementation. *Epilepsia* 2003; **44**(Suppl. 3): 33-40.
4. Lindhout D, Hoppener REA, Meinardi H. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of Carbamazepine). *Epilepsia* 1984; **25**: 77-83.
5. Janz D. Are anti epileptic drugs harmful when taken during pregnancy? *Perinat Med* 1994; **22**: 367-75.
6. Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Guidolin L, Vignoli A, Mamoli D, Palmieri C, Molteni F, Granata T, Hassibi P, Zaperini P, Pardi G, Avanzini G. Malformations in offspring of women with epilepsy: a Prospective study. *Epilepsia* 1999; **40**: 1231-1236.
7. Dalessio DJ. Seizures disorders and pregnancy. *N Engl J Med* 1985; **312**: 559-563.
8. Schmidt D, Canger R, Avanzini G, et al. Change of Seizure Frequency in Pregnant Epileptic Women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; **46**: 751-755.
9. Knight AH, Rhind EG. Epilepsy and Pregnancy:

A Study of 153 pregnancies in 59 patients. *Epilepsia* 1975; **16**: 99-110.

10. Lindhout D, Omtzigt JGC. Teratogenic Effects of Antiepileptic Drugs: Implications for the Management of Epilepsy in Women of Childbearing Age. *Epilepsia* 1994; **35**: S19-S28.

11. Zahn C. Neurologic Care of pregnant Women with Epilepsy. *Epilepsia* 1998; **39**(Suppl 8): S26-S31.

12. Campistol J. Efectos teratogénos de la epilepsia y de los fármacos antiepilépticos. *Rev Neurol* 2002; **35**(Supl 1): S135-S143.

13. Licht EA, Sankar R. Status Epilepticus During Pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 1999; **44**: 370-372.

14. Perucca E, Beghi E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epileptic Res* 2000; **41**: 107-139.

15. Raymond GV, Buchler BA, Finell RH, Holmes LW. Anticonvulsant teratogenesis: three possible metabolic basis. *Teratology* 1995; **51**: 55-56.

16. Shum S, Jensen NM, Nebert DW. The Ah locus; in utero toxicity and teratogenesis associated with genetic differences in B(a)P metabolism. *Teratology* 1979; **20**: 365-376.

17. Ornoy A, Arnon J. Outcome of children exposed in utero to antiepileptic drugs: special emphasis on carbamazepine. *Contemp Rev Obstet Gynecol* 1998; **10**: 99-106.

18. Vestermark V, Vestermark S. Teratogenic effect of carbamazepine. *Arch Dis Child* 1991; **66**: 641-642.

19. Milunsky A. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989; **262**: 2847-2852.

20. Annegers JF, Elveback LR, Hauser WA, Kurland LT. Do anticonvulsants have a teratogenic effect? *Arch Neurol* 1974; **31**: 364-373.

21. Jerina DM, Daly JW. Arene oxides: a new aspect of drug metabolism. *Science* 1974; **197**: 185-573.

22. Sims P, Grover PL. Epoxides in polycyclic aromatic hydrocarbon metabolism and carcinogenesis. *Adv Cancer Res* 1974; **20**: 165.

23. Pacifici GM, Colizzi C, Giuliani L, Rane A. Cytosolic epoxide hydrolase infetal and adult human liver. *Arch Toxicol* 1983; **54**: 331.

24. Buchler BA, Delmont D, van Waes M, Finell RH. Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *N Engl J Med* 1990; **322**: 1567-1572.

25. Dansky LV, Rosenblatt DS, Anderman E. Mechanisms of teratogenesis: Folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology* 1992; **42**: 32-42.

26. Zhou M, Zhou S. Reduction of the teratogenic effects of phenytoin by folic acid and mixture of folic acid, vitamins, and amino acids: a preliminary trial. *Epilepsia* 1989; **30**: 246-251.

27. Bernus I, Hooper WD, Dickinson RG, Eadie MJ. Effects of pregnancy on various pathways of human antiepileptic drug metabolism. *Clinical Neuropharmacology* 1997; **20**: 13-21.

28. Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs* 1999; **57**: 535-544.

29. Thomson AH., Brodie MJ. Pharmacokinetic optimisation of anticonvulsant therapy. *Clin Pharmacokinet* 1992; **23**: 216-30.

30. Bulau P, Paar WD, Von Unruh GE. Pharmacokinetics of Oxcarbazepine and 10- Hydroxy-carbazepine in the newborn child of an oxcarbazepine treated mother. *Eur J Clin Pharmacol*

1988; **34**: 311-313.

31. Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr* 1980; **97**: 332-333.

32. Annegers JF, Baumgartner KB, Hauser Wa, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of spontaneous abortion. *Epilepsia* 1988; **29**: 451-458.

33. Frey L, Hauser A. Epidemiology of Neural Tube Defects. *Epilepsia* 2003; **44**(Suppl 3): S4-S13.

34. Finnell R, Gould A, Spiegelstein O. Pathobiology and Genetics of Neural Tube defects. *Epilepsia* 2003; **44**(Suppl 3): S14-S23.

35. Bjerkendal T, Czeizel A, Goujard J, et al. Valproic acid and spina bifida. *Lancet* 1982; **2**: 1096.

36. Jager-Roman E, Deichl A, Jacob S, et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986; **108**: 997-1004.

37. Lindhout D, Schmidt D. In-utero exposure to valproate and neural tube defects. *Lancet* 1986; **1**: 1392-1393.

38. Matalon S, Schechtman G, Goldzweig A, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002; **16**: 9-17.

39. Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V. Guías para usuarios de la literatura médica: cómo utilizar un artículo sobre efectos nocivos. *JAMA* 1997; 51-56.

40. Koch S, Losche G, Jager-Roman E, Jacob S, Rating D, Deichl A, Helge H. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; **42**(suppl 5): 83-88.

41. Lindhout D, Meinardi H, Meijer JWA, Nau H. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992; **42**(suppl 5): 94-110.

42. Yerby MS, Leavitt A, Erickson DM, McCormick KB, Loewenson RB, Sells CJ, Benedetti TJ. Antiepileptics and the development of congenital anomalies. *Neurology* 1992; (suppl 5): 132-140.

43. Jones KL, Lacro RV, Jonson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1989; **320**: 1661-1666.

44. Kaneko S, Otani K, Kondo T, Fukushima Y, Nakamura Y, Ogawa Y, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Teranishi T. Malformations in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; (suppl 5): 68-74.

45. Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, de Vigan C, Lancaster PAL, Merlob P, Sumiyoshi Y, Zampino G, Renzi C, Rosano A, Mastroiacovo P. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000; **41**(11): 1436-1443.

46. Samren EB, Van Duijn CM, Crisitiaens GCML, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999; **46**: 739-746.

47. Wide K, Winbladh B, Kallen B. major malformations in infants exposed to antiepileptic drug in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004; **93**(2): 174-176.

48. Nakane Y, Okuma T, Takahashi R, 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**: 663-680.

49. Martínez-Frías ML. Clinical manifestation of prenatal exposure to valproic acid using case reports and epidemiologic information. *Am J Med Genet* 1990; **37**: 277-282.

50. Díav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology* 2001; **57**: 321-324.

51. Czeizel AE, Bod M, Halasz P. Evaluation of anticonvulsant drug during pregnancy in a Population-based Hungarian Study. *Eur J Epidemiol* 1992; **8**: 122-127.

52. Omtzigt J, Los F, Grobbee D, Pijpers L, Jahoda M, Brandenburg H, et al. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992; **42**(Suppl 5): 119-125.

53. Lindhout D, Omtzigt J, Cornel M. Spectrum of neural-tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; **42**(Suppl 5): 111-118.

54. Moore S, Quinn A, Glover S, Lloyd D, Montgomery T, Dean J. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet* 2000; **37**: 489-497.

55. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991; **324**: 674-677.

56. Gelineau-van Waes J, Finnell RH. Genetics of neural tube defects. *Semin Pediatr Neurol* 2001; **8**: 160-164.

57. Drugan A, Weissman A, Evans MI. Screening for neural tube defects. *Clin Perinatol* 2001; **28**: 279-287.

58. Botto LD, Moore CA, Khoury JM, Erickson JD. Neural tube defects. *N Engl J Med* 1999 Nov 11; **341**: 1509-1519.

59. Melvin CE, George TM, Worley G, Franklim A, Mackey J, Viles K, et al. Genetic studies in neural tube defects. *Pediatr Neurosurg* 2000; **32**: 1-9.

60. Aguiar MJ, Campos AS, Aguiar RA, Lana AM, Magalhaes RL, Babeto LT. Neural tube defects and associated factors in liveborn and stillborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2003; **79**: 129-134.

61. Sanchís Calvo A, Martínez-Frías ML. Comparación de las características epidemiológicas de los defectos del tubo neural clasificados según el fallo de los distintos puntos de cierre. *An Esp Pediatr* 2002; **57**: 457-465.

62. Gilmore J, Pennell PB, Stern BJ. Medication use during pregnancy for neurologic conditions. *Neurol Clin* 1998; **16**: 189 - 206.

63. Duncan S, Mercho S, Lopes-Cendes I, Seni MH, Benjamin A, Dubeau F, Andermann F, Andermann E. Repeated neural tube defects and valproate monotherapy suggest a pharmacogenetic abnormality. *Epilepsia* 2001; **42**: 750-753.

64. Baggot PJ, Kalamarides JA, Shoemaker JD. Valproate-induced biochemical abnormalities in pregnancy corrected by vitamins: a case report. *Epilepsia* 1999; **40**: 512-515.

65. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Cooc M, lander C, Eadie MJ. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of antiepileptic drugs in pregnancy. *J Clin Neurosci (en prensa)* 2004.