

Efectos teratogénicos de fármacos antiepilépticos

Teratogenic effects of antiepileptic drugs

Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2012;11:803-813.

Numerosos estudios han mostrado el riesgo aumentado de malformaciones congénitas en bebés de madres con epilepsia. La causa es probablemente multifactorial, sin embargo se ha observado que los fármacos antiepilépticos (FAE) son uno de los principales causantes. El desafío es balancear el riesgo *per se* de la enfermedad en la embarazada y el tratamiento con FAE para disminuir las crisis epilépticas intentando evitar las posibles consecuencia para el feto. Por dicho motivo se han realizado numerosos estudios sobre la teratogenicidad de los FAE, tanto de primera como segunda generación.

La tasa de abortos espontáneos en pacientes con epilepsia es imprecisa debido a que frecuentemente pasan desapercibidos; sin embargo, un estudio indio reciente demostró que el riesgo de abortos en mujeres epilépticas recibiendo FAE era mayor que en epilépticas que no los recibían (4% vs 2% respectivamente), sin embargo no fue estadísticamente significativo. El mayor riesgo fue demostrado con valproato. En otro estudio se evidenció menor incidencia de abortos espontáneos en mujeres que recibían suplementos con ácido fólico, sin embargo se necesitan más estudios para corroborar el efecto profiláctico del ácido fólico. También se ha observado que los recién nacidos de madres en tratamiento con FAE tienen una circunferencia cefálica menor en comparación con recién nacidos no expuestos, sin embargo el significado de este parámetro aún es incierto.

Las malformaciones congénitas mayores son definidas como anormalidades quirúrgicas, médicas, funcionales o estéticas de importancia. Estas malformaciones se producen durante la organogénesis, es decir, dentro de las primeras 8-10 semanas de embarazo. Las últimas revisiones muestran que el riesgo de tener malformaciones congénitas en recién nacidos es 3 veces mayor en mujeres que reciben FAE en comparación con mujeres sanas, especialmente en pacientes recibiendo valproato o politerapia. Inclusive algunos estudios demostraron que la monoterapia y la politerapia con FAE, excluyendo el valproato, no tienen aumento del riesgo de malformaciones en relación con la población general; el fármaco más seguro según estos estudios fue la lamotrigina. Las malformaciones más frecuentemente asociadas con el valproato son los defectos de cierre del tubo neural y las malformaciones cardíacas.

A pesar de que las malformaciones congénitas mayores son producidas principalmente en el primer trimestre, la exposición durante todo el embarazo podría afectar el desarrollo cognitivo del feto. El mayor problema en la evaluación del desarrollo cognitivo es justamente la enorme heterogeneidad en los métodos usados y la edad de las pacientes, que podría influir en los resultados. Sin embargo, se observó en diferentes estudios y revisiones que el mayor retraso en el desarrollo cognitivo se produciría con valproato y politerapia con este mismo fármaco, y con evidencia aún insuficiente, la carbamazepina. También se ha asociado el valproato con trastornos del comportamiento, incluyendo las enfermedades del espectro del autismo.

La teratogenicidad de los FAE sería dosis-dependiente, describiéndose mayor riesgo con dosis de valproato mayores a 700 mg/d o lamotrigina 300 mg/d, lo que sería importante en las estrategias de tratamiento con FAE en la paciente epiléptica embarazada.

Como conclusión el presente estudio recomienda a mujeres epilépticas en edad fértil intentar planificar el embarazo, disminuyendo al mínimo posible las dosis de FAE, intentando evitar la politerapia. Asimismo, sugieren seleccionar los FAE con menor poder teratogénico comprobado, evitando en lo posible el uso de valproato en dosis mayores a 700 mg/d. En pacientes cursando embarazos no se sugiere cambio de medicación, pero sí optimización del tratamiento instaurado a través de la medición de concentraciones plasmáticas de FAE.

Comentarios

Esta revisión enfatiza la necesidad de conocer los efectos teratogénicos de los FAE, especialmente del valproato, y la importancia de la planificación del embarazo, lo que posibilita disminuir notablemente el riesgo de abortos espontáneos y malformaciones congénitas sin aumentar el riesgo de la mujer embarazada.

Maia Gomez Schneider

Servicio de Neurología, Hospital J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

Correo electrónico: maiagsch@gmail.com

1853-0028/\$ – see front matter

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2013.01.003>