

# Riesgo de malformaciones congénitas mayores y trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos en el útero a medicamentos antiepilépticos

Mariano Madurga Sanz  
Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

La agencia de medicamentos de Irlanda (HPRA) ha informado de las nuevas evidencias de riesgo de malformaciones

congénitas asociadas al uso de medicamentos antiepilépticos durante el embarazo.

La agencia reguladora de Irlanda, la Health Products Regulatory Authority (HPRA), ha informado sobre la actualización de la información de los medicamentos antiepilépticos, en base a las evidencias actuales sobre el riesgo de malformaciones congénitas durante su utilización en mujeres embarazadas. La HPRA ha anunciado que la información de las fichas técnicas (FT) de medicamentos con fármacos antiepilépticos (AED, por sus siglas en inglés), tales como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, pregabalina y valproato, se actualizará en función de la evidencia más reciente de los riesgos asociados con la exposición intrauterina a los mismos. Para algunos medicamentos de esta clase, el uso durante el embarazo se ha asociado con importantes malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos en el útero (HPRA, 2022).

Los AED están indicados para el tratamiento de diversas formas de epilepsia y algunos tienen indicaciones adicionales en otras áreas terapéuticas, como en psiquiatría.

Las revisiones recientes a nivel de la UE para fenitoína, fenobarbital y carbamazepina incluyeron los datos más actualizados de estudios observacionales, registros de embarazo y meta-análisis sobre los riesgos de malformaciones congénitas mayores y trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos en el útero. Estos datos también son aplicables a la primidona (Mysoline®), ampliamente metabolizada a fenobarbital, y a fosfenitoína, un profármaco de la fenitoína no autorizado en España.

En relación con pregabalina, un estudio de cohortes basado en la población examinó los resultados después de la exposición durante el embarazo, utilizando datos de registros administrativos nacionales de cuatro países nórdicos (Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia) e incluyó más de 2.700 embarazos expuestos a pregabalina en el primer trimestre. Los resultados revelan una mayor prevalencia de malformaciones congénitas mayores entre la población pediátrica (niños vivos o nacidos muertos) expuesta a prega-

balina en comparación con la población no expuesta (5,9% frente a 4,1%) dentro del estudio.

Un resumen de la revisión reciente se incluye a continuación:

- Fenitoína (Epanutin®, Sinergina® y EFG), fenobarbital (Luminal®, Luminaletas®) y carbamazepina (Tegretol® y EFG) tienen un riesgo aproximado de 2 a 3 veces mayor de malformaciones congénitas mayores en comparación con la población general. Los hallazgos del estudio sobre el riesgo de trastornos del neurodesarrollo son contradictorios y no se puede excluir un riesgo según la evidencia disponible en este momento.
- Monoterapia con pregabalina (Aciryl®, Apregia®, Gatica®, Lyrica®, Pramep®, Prebalix®, Premax® y EFG): los datos disponibles muestran que, si se usa en el primer trimestre, se asocia con un riesgo ligeramente mayor de malformaciones congénitas mayores en comparación con las mujeres que

no usan pregabalina, o las que usan lamotrigina o duloxetina.

- Valproato (▼Depakine® y EFG): los datos epidemiológicos han demostrado que el uso de monoterapia de valproato durante el embarazo está asociado con un riesgo aproximado del 11% (4-5 veces) de malformaciones congénitas mayores y de hasta un 30-40% de riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos en el útero.

## RECOMENDACIONES

Al prescribir los AED a una mujer en edad fértil para cualquier indicación, los médicos prescriptores y profesionales sanitarios deben considerar y discutir lo que se sabe sobre los riesgos potenciales asociados con la exposición en el útero, así como cualquier recomendación relacionada con la anticoncepción y la planificación del embarazo, incluidas las acciones a tomar en caso de sospecha o confirmación de embarazo.

De estos fármacos antiepilépticos, los medicamentos con valproato se encuentran en 'seguimiento adicional' (ver el triángulo negro invertido ▼), no por ser nuevos, sino por ser un fármaco que requiere nuevas medidas de minimización de riesgos, y por eso se recomienda la notificación de TODAS las sospechas de reacciones adversas (RAM) que identifiquen los ciudadanos y los profesionales sanitarios. [Véase el apartado "**¿Cómo notificar?**" en la sección **Información importante**].

## Referencias

**Health Products Regulatory Authority (HPRA).** Review of latest evidence on risks associated with in-utero exposure to phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, pregabalin and valproate. HPRA Drug Safety Edition Newsletter. 2022; 106. Disponible en: <https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/hpra-drug-safety-newsletter-edition-106.pdf?sfvrsn=5> (consultado a 4 de julio de 2022).