

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

El uso de ácido valproico en embarazadas incrementa la incidencia de hijos con trastornos del espectro autista

González Muñoz M¹, González de Dios J²

¹Facultad de Medicina y Odontología. Valencia (España).

²Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: María González Muñoz, gonmumar@gmail.com

Palabras clave en inglés: risk factors; cohort studies; autistic disorder

Palabras clave en español: factores de riesgo; estudios de cohortes; autismo.

Fecha de recepción: 24 de junio de 2013 • **Fecha de aceptación:** 19 de julio de 2013

Fecha de publicación del artículo: 31 de julio de 2013

Evid Pediatr.2013;9:47.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

González Muñoz M, González de Dios J. El uso de ácido valproico en embarazadas incrementa la incidencia de hijos con trastornos del espectro autista. Evid Pediatr. 2013;9:47.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2013;9:47>

©2005-13 • ISSN: 1885-7388

El uso de ácido valproico en embarazadas incrementa la incidencia de hijos con trastornos del espectro autista

González Muñoz M¹, González de Dios J²

¹Facultad de Medicina y Odontología. Valencia (España).

²Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: María González Muñoz, gonmumar@gmail.com

Referencia bibliográfica: Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA. 2013;309(16):1696-703.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: el uso de ácido valproico en la madre embarazada incrementa significativamente el riesgo de padecer trastorno del espectro autista y autismo infantil en la descendencia, incluso tras ajustar con factores de confusión (incluida la epilepsia materna).

Comentario de los revisores: el uso del ácido valproico durante la gestación debe plantearse con un adecuado balance entre beneficios (control de la epilepsia) frente a perjuicios (embriopatía y, con estos resultados, incremento de riesgo de trastornos del espectro autista). Ante estos hallazgos, parece oportuno plantear la sustitución del ácido valproico por otra medicación antiepiléptica.

Palabras clave: factores de riesgo; estudios de cohortes; autismo.

The use of valproate in pregnant women increases the incidence of children with autism spectrum disorders

Abstract

Authors' conclusions: maternal use of valproate during pregnancy was associated with a significantly increased risk of autism spectrum disorder and childhood autism in the offspring, even after adjusting for confounding factors (maternal epilepsy included).

Reviewers' commentary: the use of valproate during pregnancy should be approached with an appropriate balance between the benefits (seizure control) versus disadvantages (embryopathy and, with these results, increased risk of autism spectrum disorder). Given these findings, it seems appropriate to propose the replacement of valproate during pregnancy by other antiepileptic drug.

Keywords: risk factors; cohort studies; autistic disorder.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar si la exposición prenatal a ácido valproico (AV) se asocia con un incremento en el riesgo de trastorno del espectro autista (TEA) en la descendencia.

Diseño: estudio de cohortes poblacional.

Emplazamiento: Danish Civil Registration System (1996-2006).

Población de estudio: 655 615 niños nacidos entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de diciembre de 2006 en Dinamarca.

Evaluación del factor de riesgo: exposición materna a AV (desde 30 días antes de la concepción hasta el día del embarazo) según el Danish Prescription Register (en Dinamarca no es posible indicar un antiepiléptico sin prescripción). Se consideró la exposición a AV en mono- o politerapia, en el primer trimestre de gestación u otros, en distintas dosis.

Medición del resultado: como variable principal se consideró la incidencia de TEA y autismo infantil, utilizando el Danish Psychiatric Central Registration. Se calculó la *hazard ratio* (HR)* por regresión de Cox y se ajustó para otros factores de riesgo de autismo (edad e historia psiquiátrica de los padres, edad gestacional, peso al nacimiento, sexo, malformaciones congénitas y paridad). Como variable secundaria se

consideró el riesgo de autismo tras estratificar por epilepsia materna previa al nacimiento. Se realizó análisis de sensibilidad en relación con dosis de AV, trimestre de exposición, uso de otros antiepilépticos y malformaciones congénitas. Los niños se siguieron desde el nacimiento hasta el diagnóstico del TEA, muerte, emigración a otro país o hasta el 31 de diciembre de 2010, lo que ocurriera primero.

Resultados principales: se identificaron 2644 niños expuestos a antiepilépticos, de los cuales 508 lo fueron a AV, y 5437 niños con TEA (que incluyen 2067 con autismo infantil). El riesgo absoluto estimado tras 14 años de seguimiento fue del 1,53% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,47 a 1,58) para TEA y del 0,48% (IC 95%: 0,46 a 0,51) para autismo infantil.

En los 508 niños expuestos a AV el riesgo absoluto fue del 4,42% (IC 95%: 2,59 a 7,46) para TEA (HR ajustada 2,9; IC 95%: 1,7 a 4,9) y del 2,50% (IC 95%: 1,30 a 4,81) para autismo infantil (HR ajustada 5,2; IC 95%: 2,7 a 10,0).

Cuando se restringió la cohorte a las 6584 madres con epilepsia, el riesgo absoluto de TEA en los 432 niños expuestos a AV fue del 4,15% (IC 95%: 2,20 a 7,81; HR ajustada 1,7; IC 95%: 0,9 a 3,2) y el riesgo absoluto de autismo infantil fue del 2,95% (IC 95%: 1,42 a 6,11; HR ajustada: 2,9; IC 95%: 1,4 a 6,0) frente al 2,44% (IC 95%: 1,88 a 3,16) de TEA y al 1,02% (IC 95%: 0,70 a 1,49) de autismo infantil entre los 6152 niños no expuestos a AV.

En el análisis de sensibilidad no se encontraron diferencias significativas en las HR ajustadas en relación con el tiempo de exposición (primer trimestre frente al resto), drogas antiepilépticas (monoterapia con AV frente a politerapia), dosis de AV (alta frente baja) o asociación con otras malformaciones congénitas. No se encontró incremento de TEA con otros antiepilépticos.

Conclusión: el uso de AV en la madre embarazada incrementa significativamente el riesgo de padecer TEA y autismo infantil en la descendencia, incluso tras ajustar con factores de confusión (incluida la epilepsia materna). En la madre gestante que precise antiepilépticos, se debe plantear un adecuado balance en el AV entre el beneficio que supone el control de las crisis maternas y el inconveniente del aumento de riesgo de TEA y autismo infantil en los hijos.

* *Hazard ratio* (HR): es la diferencia entre dos curvas de supervivencia. La reducción del riesgo de muerte (o evento) del grupo tratamiento, comparado con el grupo control, durante el tiempo de seguimiento. $HR = \text{hazard de grupo A} / \text{hazard del grupo B}$. Desde el punto de vista práctico, la HR tiene una interpretación parecida al riesgo relativo (RR), aunque puede exagerar ligeramente (menos que la *odds ratio*) el verdadero valor del RR. La diferencias entre RR y HR serán mayores si el RR o el riesgo absoluto son grandes, o a medida que el seguimiento sea más prolongado.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: European Research Council.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: los antiepilépticos durante el embarazo se han asociado a mayor riesgo de malformaciones congénitas y retraso del desarrollo cognitivo, si bien se conoce menos sobre el riesgo de otras alteraciones neuropsiquiátricas. Se han descrito algunos síntomas de autismo en niños expuestos intraútero a AV¹ y se ha sugerido que el AV que se ofrece a animales durante la gestación puede ser un modelo experimental de autismo².

Validez o rigor científico: existe una definición clara de la población de estudio, exposición (AV) y efecto (TEA y autismo infantil, como forma más grave del TEA). Son cohortes representativas de la población con y sin exposición a AV, con seguimiento suficiente (durante 14 años presenta menos de un 3% de pérdidas en el seguimiento) y no diferencial. Se realizó una medición válida de exposición y efecto: los sistemas de registro de Dinamarca son precisos y cuando se evaluó la calidad de los diagnósticos de TEA en el Danish Psychiatric Register se encontró que eran correctos en el 94% de los casos. En los análisis de sensibilidad se realizó un control de la relación temporal de los acontecimientos (exposición-efecto durante la gestación) y de la relación entre nivel de exposición y grado de efecto (dosis-respuesta, mono- y politerapia). Existe en el análisis estadístico un correcto análisis sobre el control de factores de confusión y modificadores de efecto.

Importancia clínica: un incremento de tres veces en el riesgo de TEA (HR ajustada: 2,9- IC 95%: 1,7 a 4,9) y de cinco veces en el riesgo de autismo infantil (HR ajustada: 5,2- IC 95%: 2,7 a 10,0) de los hijos cuyas madres toman AV durante la gestación es de una considerable relevancia cuantitativa y cualitativa. Estos resultados significativos son consistentes en los análisis estratificados y de sensibilidad realizados frente a potenciales factores de confusión (principalmente la presencia de epilepsia materna). Y también son consistentes con series previas publicadas en la literatura^{1,3}.

Aplicabilidad en la práctica clínica: el uso del AV durante la gestación (al igual que cualquier medicamento en estas circunstancias) debe plantearse con un adecuado balance entre beneficios (control de la epilepsia) frente a perjuicios (embriopatía por AV y, con estos resultados, incremento de riesgo de TEA). Ante estos hallazgos parece oportuno plantear la sustitución del AV por otra medicación antiepiléptica.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rasalam AD, Hailey H, Williams JH, Moore SJ, Turnpenny PD, Lloyd DJ, *et al*. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47:551-5.
2. Wagner GC, Reuhl KR, Cheh M, McRae P, Halladay AK. A new neurobehavioral model of autism in mice: pre- and postnatal exposure to sodium valproate. *J Autism Dev Disord*. 2006;36:779-93.
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2008;71:1923-4.