

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos traducidos

Pronóstico a largo plazo del desarrollo cognitivo de niños de madres con epilepsia, expuestos prenatalmente o no a medicamentos antiepilépticos: un metaanálisis de estudios de cohortes

Autor de la traducción: Barroso Espadero D
EAP La Mejostilla. Cáceres (España).

Correspondencia: Domingo Barroso Espadero, pediatricworld@msn.com

Los autores del documento original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo.

Fecha de publicación en Internet: 30 de marzo de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:49.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Barroso Espadero D. Pronóstico a largo plazo del desarrollo cognitivo de niños de madres con epilepsia, expuestos prenatalmente o no a medicamentos antiepilépticos: un metaanálisis de estudios de cohortes. *Evid Pediatr.* 2011;7:49. Traducción autorizada de: Centre of Reviews and Dissemination (CRD). Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. University of York. Database of Abstracts of Review of Effects web site (DARE). Documento número: 12010001473 [en línea] [fecha de actualización: 2010; fecha de consulta: 10-3-2011]. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12010001473>.

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=2011;7:49>
©2005-11 • ISSN: 1885-7388

Pronóstico a largo plazo del desarrollo cognitivo de niños de madres con epilepsia, expuestos prenatalmente o no a medicamentos antiepilépticos: un metaanálisis de estudios de cohortes

Autora de la traducción: Barroso Espadero D
EAP La Mejostilla. Cáceres (España).

Correspondencia: Domingo Barroso Espadero, pediatricworld@msn.com

Los autores del documento original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo.

PROCEDENCIA

Sitio web del Centre for Reviews and Dissemination (CDR). University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Traducción autorizada.

Autores de la revisión sistemática: Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G¹.

Autores del resumen estructurado: Revisores del CRD. Fecha de la evaluación: 2011. URL del original en inglés disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12010001473>.

ARTÍCULO TRADUCIDO

Título: Pronóstico a largo plazo del desarrollo cognitivo de niños de madres con epilepsia, expuestos prenatalmente o no a medicamentos antiepilépticos: un metaanálisis de estudios de cohortes.

Resumen del CRD: este metaanálisis concluye que el tratamiento con ácido valproico durante la gestación se asoció con unos valores menores en la medición del cociente intelectual (CI) en hijos de madre con epilepsia. La carbamazepina no parece asociarse con disminución en los resultados obtenidos para el CI, ni en su valoración global ni en las escalas verbales. La fiabilidad que se pueda atribuir a las conclusiones de los autores no queda bien aclarada debido a algunas debilidades metodológicas apreciadas en el proceso de la realización de la revisión y a las limitaciones de los propios estudios incluidos en la misma.

Objetivos de los autores: estimar el desarrollo intelectual, en términos de resultados en el CI, de los niños expuestos prenatalmente o no a medicamentos antiepilépticos.

Búsqueda: se consultaron, sin restricción por idioma, las fuentes siguientes: PubMed, las bases de datos de EMBASE y Google Scholar, en busca de entradas hasta abril de 2009. Se propor-

cionan los términos empleados en la búsqueda. Se revisaron las listas de referencias de los estudios encontrados en las bases de datos mencionadas.

Selección de los estudios: se consideraron seleccionables para la revisión estudios con diseños del tipo de casos y controles o de cohortes, que investigaran la relación entre exposición durante la gestación a fármacos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico/valproato y/o barbitúricos) y cualquier tipo de evaluación de la función cognitiva de los hijos resultado de esas gestaciones. Además, se requería que hicieran comparación de la administración de medicamentos antiepilépticos con un grupo de control no expuesto a ninguno de estos fármacos. Se excluyeron informes de casos, artículos editoriales, revisiones y estudios de los que no se podían extraer los datos específicos necesarios, o aquellos otros que, simplemente, no aportaban datos suficientes para el análisis. Las formas de reclutar grupos de control fueron muy diferentes entre distintos estudios. En los casos en los que se informaba de la edad de los participantes en el momento de aplicar los test de evaluación, esta se situó dentro del rango comprendido entre seis meses y 19 años. En los grupos de control se incluyeron madres epilépticas y no epilépticas. Los resultados de interés fueron valores de la función cognitiva medidos mediante las escalas de evaluación del CI de Wechsler, Bayley o McCarthy, o por cualquier otro método de medición precedente.

Dos revisores seleccionaron los estudios. Un tercer revisor tomó la decisión final en casos de desacuerdos no resueltos por esos dos revisores.

Evaluación de la validez: los autores no dejan constancia de que evaluaran la calidad de los estudios incluidos en la revisión.

Extracción de los datos: dos revisores realizaron la extracción de las medias de puntuaciones para el CI de niños expuestos y no expuestos a medicamentos antiepilépticos. No se informa de qué método se utilizó para resolver desacuerdos iniciales.

Métodos de síntesis: las medias de los valores de las mediciones del CI y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se

combinaron utilizando un modelo de efectos aleatorios con ponderación mediante el inverso de la varianza. Cuando no se disponía de datos apropiados para la comparación directa, se procedió combinando los datos disponibles desde las distintas ramas del estudio utilizando un modelo de efectos aleatorios, siendo posteriormente los resultados comparados utilizando el test de la t de Student de doble cola con varianzas agregadas. La heterogeneidad entre los estudios de investigación se evaluó mediante los estadísticos c^2 , X^2 e I^2 .

Resultados de la revisión: once estudios cumplían los criterios de inclusión, pero solo los siete estudios ($n = 1102$ participantes) que usaron el CI como medición del desarrollo cognitivo se incluyeron en el metaanálisis. Cinco de esos siete estudios utilizaron la escala del CI de Wechsler y los otros dos utilizaron la escala de Bayley o la de McCarthy. El número total de niños incluidos en el metaanálisis fue de 67 expuestos a ácido valproico, 151 expuestos a carbamazepina, y 21, a fenitoína. En los controles se incluyeron 494 niños, nacidos de madre con epilepsia pero no expuestos a fármacos antiepilépticos ($n = 58$), o nacidos de madres sanas, no epilépticas ($n = 436$).

Las medias ponderadas de las puntuaciones en el CI verbal (CIV), en el CI manipulativo (CIM) y en el cómputo global del CI (CIG) fueron significativamente más bajas en niños expuestos a ácido valproico: CVI (media 83,9; IC 95%: 64,2 a 103,6); CIM (media 93,7; IC 95%: 72,6 a 114,7) y CIG (media 88,3; IC 95%: 69,6 a 106,9) al compararlos con niños cuyas madres padecían epilepsia, pero que no fueron expuestos: CVI (media 97,5; IC 95%: 73,3 a 121,7); CIM (media 98,6; IC 95%: 70,4 a 126,8); y CIG (media 98,7; IC 95%: 73,1 a 124,3) o comparados con niños tampoco expuestos, cuyas madres no padecían epilepsia: CVI (media 99,7; IC 95%: 87,8 a 111,6); CIM (media 100,5; IC 95%: 86,1 a 114,8); y CIG (media 99,6; IC 95%: 88,1 a 111,2). Al realizar el análisis por subgrupos del CI en expuestos al valproato, este fue, en todos los casos, significativamente inferior al obtenido en los controles.

Para la carbamazepina, la media de puntuaciones para el CIV y para el CIG con la escala de Wechsler para niños expuestos no mostró diferencias significativas en la comparación con niños no expuestos. Sin embargo, para la medición del CIM se encontraron valores significativamente inferiores que los obtenidos en cualquiera de los grupos de controles ($p < 0,002$). Comparados con niños cuyas madres padecían epilepsia, pero que no fueron expuestos, las medias para el CIV, el CIM y el CIG no mostraron diferencias significativas con las puntuaciones en niños con exposición prenatal a carbamazepina. Utilizando la escala de Bayley/McCarthy, la media obtenida para el CIG de niños expuestos a carbamazepina fue similar a la obtenida al comparar con niños de madres sin epilepsia y que no fueron expuestos (98 puntos frente a 102).

Conclusiones de los autores: la exposición prenatal a ácido valproico se asoció con disminución en la inteligencia de niños cuyas madres fueron tratadas por epilepsia durante la gestación. La carbamazepina no parece asociarse con reducción en las mediciones del CIG y del CIV.

COMENTARIO CRD

Esta revisión aborda una pregunta bien definida en términos de participantes, intervenciones y diseño de estudio. Por otra parte, parece que los autores finalmente decidieron excluir del análisis para la revisión tres estudios que, sin embargo, reunían los criterios de inclusión que se habían establecido *a priori*. La búsqueda realizada incluyó consultas de una serie variada de bases de datos electrónicas, pero no se llevó a cabo ningún tipo de intento de localización de estudios no publicados, debido a lo cual no puede descartarse un sesgo de publicación. Para minimizar la posibilidad de sesgos y errores durante el proceso interno de la revisión, sí se procedió realizando las tareas, tanto de selección de estudios como de extracción de datos, por dos revisores de forma independiente. No hay constancia manifiesta de que se evaluase de alguna manera la calidad de los estudios. Controles de uno de los estudios excluidos del metaanálisis fueron, sin embargo, utilizados como parte del grupo de control combinado para la evaluación de efectos adversos. Dada la existencia de todas las limitaciones enumeradas, no puede descartarse la posibilidad de sesgo. Los autores afirman que no se puede hacer ningún tipo de metaanálisis formal sobre las exposiciones a fenitoína y a fenobarbital. La razón que dan para basar esta afirmación es que sobre el efecto de la exposición a estos medicamentos únicamente se pudo encontrar un estudio para cada uno de ellos. Sin embargo, los resultados para fenitoína y fenobarbital sí podrían haberse mostrado, aunque fuese de forma separada del metaanálisis. Todos estos problemas, así como la falta de una evaluación robusta, la presencia declarada de variabilidad clínica y la heterogeneidad estadística descrita dan lugar a que la fiabilidad que pueda atribuirse a las conclusiones de los autores no quede aclarada.

Implicaciones de la revisión:

Práctica clínica: los autores afirman que los médicos prescriptores deberían informar a las familias de los potenciales efectos adversos sobre capacidad cognitiva del ácido valproico.

Investigación: los autores afirman que se necesitan nuevos estudios para respaldar y determinar mejor estos hallazgos.

Financiación: financiado con la dotación económica de un premio a la investigación del Canadian Institute for Health Research (Health Professional Student Research Award).

Asignación de descriptores: asignados por el NLM.

Descriptores: Anticonvulsants/adverse effects/therapeutic use; Cognition Disorders/chemically induced; Cohort Studies; Epilepsy/drug therapy; Female; Humans; Intelligence/drug effects; Intelligence Tests; Maternal-Fetal Exchange; Pregnancy; Pregnancy Complications/drug therapy; Prenatal Exposure Delayed Effects.

Número del registro de entrada: 12010001473.

Fecha de inclusión en la base de datos: 12 de enero de 2011.

BIBLIOGRAFÍA

- I. Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Safety*. 2010;33(1): 73-9.

TIPO DE DOCUMENTO

Este informe es un abstract estructurado producido por el CRD. El artículo original cumplió una serie de criterios de calidad exigidos. Desde septiembre de 1996 se procede enviando los abstracts a los autores del artículo original para ser comentados. Si se aporta alguna información adicional, esta se incorpora dentro del informe bajo el siguiente encabezamiento: (A:.....).