

ESTUDIAN LA ASOCIACION ENTRE LA EXPOSICION AL ACICLOVIR Y OTROS ANTIVIRALES Y EL RIESGO DE ANOMALIAS CONGENITAS

Copenhague, Dinamarca

Los resultados de un amplio estudio de cohorte, con datos de un registro nacional, indican que la exposición al aciclovir o al valaciclovir en el primer trimestre de la gestación no se asocia con un mayor riesgo de anomalías congénitas.

JAMA 304(8):859-866 Ago, 2010

Autores:

Pasternak B, Hviid A

Institución/es participante/s en la investigación:

Statens Serum Institut

Título original:

Use of Acyclovir, Valacyclovir, and Famciclovir in the First Trimester of Pregnancy and the Risk of Birth Defects

Título en castellano:

Utilización del Aciclovir, del Valaciclovir y del Famciclovir en el Primer Trimestre del Embarazo y Riesgo de Anomalías Congénitas

Introducción

Las infecciones por virus herpes simple y por virus herpes zoster habitualmente se tratan con aciclovir, valaciclovir y famciclovir. En el herpes genital y labial, estos fármacos se utilizan durante unos pocos días o en forma sostenida para evitar las recurrencias frecuentes. En el herpes zoster, el tratamiento antiviral alivia los síntomas y disminuye el riesgo de neuralgia posherpética.

La prevalencia de la infección por virus herpes simple es elevada; alrededor del 40% de los pacientes con herpes genital presentan al menos 6 recidivas en el primer año. A menudo, este número de recurrencias es el que motiva la indicación de la terapia sostenida. Más del 1% de las mujeres susceptibles contraen la infección durante el primer trimestre de la gestación; la incidencia de herpes zoster es de 1.5 a 2 por 1 000 persona/años en la tercera y cuarta décadas de la vida. Por lo tanto, es común que los antivirales sean indicados en embarazadas. Los antivirales mencionados se consideran seguros pero la información en relación con su uso en las primeras etapas del embarazo es limitada. Diversos estudios en animales sugirieron que las dosis elevadas de aciclovir podrían asociarse con múltiples defectos congénitos.

Según la *Food and Drug Administration*, el aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir son drogas de categoría B. Un estudio en 596 gestaciones reveló un índice de defectos congénitos del 3.2%, igual al esperado en la población general. Para los otros dos antivirales, la información es muy escasa. En esta ocasión, los autores realizaron un estudio de cohorte a partir de los datos de un registro nacional para establecer la asociación entre el tratamiento con estos antivirales en el primer trimestre del embarazo y la aparición de anomalías congénitas.

Métodos

Se evaluaron todos los niños nacidos vivos en Dinamarca entre 1996 y 2008; se analizó la exposición al aciclovir, valaciclovir y famciclovir por vía oral en el primer trimestre de la gestación y la incidencia de anomalías congénitas graves, diagnosticadas durante el primer año de vida. También se analizó la asociación en las mujeres que habían utilizado aciclovir y penciclovir por vía cutánea. Para los diferentes registros, los datos se conectaron mediante el número único de identificación personal, asignado a todos los habitantes de Dinamarca.

El *Medical Birth Register* (MBR), recuerdan los autores, es una base de datos que recoge información sobre todos los nacimientos que se producen en Dinamarca, los números de identificación de los progenitores y recién nacidos, la fecha de nacimiento y otras características obstétricas y del neonato. La fecha de la concepción se estableció a partir de la edad gestacional y de la fecha de nacimiento. En el MBR, la edad gestacional se basa en la fecha de la última menstruación con corrección según los hallazgos ecográficos.

El *Prescription Drug Register* se estableció en 1995 y recoge información sobre todas las prescripciones que se venden en las farmacias danesas. También incluye el número de identificación del enfermo, la fecha de la prescripción y el código por sistema anatómico, entre otros datos. En el presente estudio se consideró la información para el aciclovir, valaciclovir, famciclovir y penciclovir, prescritos a mujeres desde 4 semanas antes de la concepción hasta el momento del parto. Los expertos señalan que los tres primeros sólo se venden bajo receta, mientras que el aciclovir y el penciclovir para uso dermatológico son de venta libre desde 1993 y 1999, respectivamente.

Los neonatos con defectos congénitos se identificaron a partir del *National Patient Register* (NPR), que incluye los diagnósticos efectuados en el hospital. Los defectos congénitos graves se clasificaron según el EUROCAT (una red europea de vigilancia de anomalías congénitas). En el presente estudio, el protocolo original del EUROCAT se modificó de forma tal de excluir las aberraciones cromosómicas, los trastornos genéticos, los defectos del nacimiento asociados con causas conocidas y las infecciones virales congénitas posiblemente relacionadas con defectos congénitos. Tampoco se incluyeron las anomalías congénitas leves.

Se tuvieron en cuenta diversos factores de confusión, entre ellos, año del nacimiento, número de hijos, edad en el momento de la concepción, tabaquismo durante la gestación, país de origen y lugar de residencia en el momento de la concepción y nivel educativo y socioeconómico en el año de la concepción. También se consideraron las enfermedades maternas y las exposiciones farmacológicas, posiblemente asociadas con infección herpética y con defectos congénitos, las infecciones ocurridas en el primer trimestre de la gestación, el antecedente de infecciones de transmisión sexual, la diabetes, las inmunodeficiencias y las prescripciones de antineoplásicos y de agentes inmunomoduladores desde 3 meses antes de la concepción. Otros fármacos evaluados fueron los corticoides orales y los antibióticos en el primer trimestre de la gestación.

Se aplicaron modelos de regresión logística para estimar los *odds ratio* de las prevalencias (ORP) mediante la comparación de los defectos congénitos graves en los neonatos expuestos a los antivirales y los lactantes sin exposición.

En el primer modelo se consideraron todos los defectos congénitos agrupados; posteriormente se evaluaron los defectos según los órganos comprometidos.

Resultados

La cohorte de estudio abarcó 837 795 nacidos vivos (34 787 nacimientos múltiples); en 19 960 (2.4%) se diagnosticaron defectos congénitos graves durante el primer año de vida.

El 2.2% (n = 40 de 1 804) de los niños nacidos de mujeres expuestas a los antivirales presentaron algún defecto congénito en comparación con el 2.4% de los hijos de las mujeres sin exposición (19 920 de 835 991; ORP sin ajuste de 0.93). En el modelo de variables múltiples que incluyó diversos factores de confusión se comprobó que la exposición al aciclovir, valaciclovir y famciclovir en cualquier momento durante el primer trimestre del embarazo no se asoció con un mayor riesgo de anomalías congénitas (ORP de 0.89) en comparación con los embarazos sin exposición.

La utilización del aciclovir (el antiviral más comúnmente prescrito) en el primer trimestre de la gestación no se asoció con defectos congénitos graves (32 casos entre 1 561 exposiciones; 2% en comparación con 2.4% en los embarazos sin exposición; ORP ajustado de 0.82). El valaciclovir y el famciclovir tampoco elevaron el riesgo de malformaciones. No se registró un aumento de la prevalencia de anomalías congénitas específicas en relación con la exposición a los 3 fármacos; lo mismo ocurrió cuando el análisis se limitó al aciclovir.

La exposición a cualquier antiviral en las 4 semanas previas a la concepción se asoció con un aumento del riesgo de cardiopatías congénitas graves (ORP de 1.71); el tratamiento tendió a elevar el riesgo de defectos oculares y de trastornos del sistema nervioso central, aunque el incremento no fue significativo (ORP de 2.76 y de 2.37, respectivamente). No se registraron otras asociaciones importantes entre la exposición a los antivirales en las 4 semanas previas a la concepción y otros defectos congénitos, por órganos. La utilización tópica de aciclovir y de penciclovir no elevó el riesgo de anomalías congénitas.

El análisis que consideró la posible cantidad de días de exposición (probabilidad de uso continuo desde 4 semanas antes de la concepción hasta después de ésta) reveló casi los mismos ORP (0.89; 42 casos entre 1 896 mujeres expuestas, 2.2% respecto de 2.4% entre las mujeres no expuestas). Asimismo, en las mujeres que por el número de dosis fue improbable la exposición más allá de la concepción, el ORP fue similar al del análisis primario (1.20; 38 casos entre 1 339 mujeres expuestas, 2.8% en comparación con 2.4% en las no expuestas). Igualmente, el riesgo de cardiopatías congénitas fue mayor en las mujeres expuestas en las 4 semanas previas a la concepción (18 casos entre 1 339 pacientes expuestas, 1.3% en comparación con 0.8% en las mujeres no expuestas; ORP ajustado de 1.83). En cambio, la exposición durante el primer trimestre de la gestación no se asoció con un aumento del riesgo (13 casos entre 1 896 exposiciones, 0.7% respecto de 0.8% en las no expuestas, ORP ajustado de 0.79).

En el análisis limitado a la utilización de antivirales exclusivamente en el primer trimestre, la exposición no se relacionó con un aumento del riesgo de anomalías congénitas graves (31 casos entre 1 339 exposiciones; ORP de 0.92). Asimismo, en el modelo que consideró la prescripción de antivirales en cualquier momento del período de máxima susceptibilidad a los agentes teratogénicos –2 a 8 semanas después de la concepción– no se registró un aumento del riesgo de anomalías congénitas graves (15 casos en 997 exposiciones; ORP ajustado de 0.58). El análisis limitado al aciclovir reveló los mismos valores (13 casos en 857 exposiciones; ORP ajustado de 0.60).

Cuando se excluyeron los embarazos múltiples, 36 de los 1 738 neonatos expuestos a los antivirales en el primer trimestre presentaron una anomalía congénita (2.1%; ORP de 0.86).

Debido a que las madres podrían haber utilizado antivirales sin prescripción (sobre todo aquellas con antecedente del mismo tratamiento antes de la gestación) se efectuó un análisis por separado de las mujeres sin antecedente de tratamiento antiviral y de infecciones de transmisión sexual. Los resultados fueron esencialmente los mismos: 16 casos en 717 mujeres expuestas en el primer trimestre (2.2%) en comparación con 18 940 casos entre las 797 922 no expuestas (2.4%; ORP de 0.89). El último modelo tuvo en cuenta el sesgo posible por la falta de datos y por ende abarcó sólo las participantes para quienes se dispuso de toda la información necesaria; nuevamente, el ORP fue de 0.86.

Discusión

Los resultados de la presente investigación a partir de un registro nacional **no revelan** una asociación entre la exposición al aciclovir, al valaciclovir o al famciclovir en el **primer trimestre** de la gestación y la aparición de anomalías congénitas. En el análisis de los antivirales por separado, las estimaciones fueron semejantes para el aciclovir y para el valaciclovir. En cambio, debido el número escaso de exposiciones al famciclovir, los hallazgos no pueden considerarse definitivos.

Los análisis por subgrupos de malformaciones congénitas no revelaron asociaciones significativas con la exposición durante el primer trimestre; igualmente, la exposición al aciclovir en crema no elevó el riesgo de defectos congénitos.

Las estimaciones de la investigación actual coinciden con los datos de estudios previos, aunque todos ellos presentaron aspectos metodológicos que complican la interpretación de los resultados.

La muestra amplia y los múltiples análisis de sensibilidad representan sin duda ventajas importantes del presente estudio. La exposición en las 4 semanas previas a la concepción, señalan los autores, representó esencialmente un grupo control. El aumento del riesgo de efectos cardíacos congénitos y de ORP mayores para las anomalías oculares y del sistema nervioso central con la exposición antiviral en las 4 semanas previas a la concepción no tiene explicación biológica alguna. De hecho, la mayor susceptibilidad para la aparición de defectos congénitos ocurre entre la segunda y la octava semanas; la mayor parte de las cardiopatías aparecen entre las semanas 6.5 y 8 de la gestación.

Debido que el aciclovir y el penciclovir en cremas se utilizan sin prescripción, no es posible descartar algún tipo de subestimación del uso (grupo de no exposición); los autores consideran que, de ser así, pudo haber un sesgo hacia un efecto mínimo. En conclusión, los resultados indican que la exposición en el primer trimestre a los antivirales antiherpéticos no aumenta el riesgo de anomalías congénitas graves, un hallazgo muy importante a la hora de indicar estos medicamentos a embarazadas. El aciclovir es el fármaco que se utiliza desde hace más tiempo y por ende es el preferido en estos casos, concluyen los autores.

FUENTE: Extensión del Resumen-SIIC en castellano:

3.02 páginas impresas en papel A4