

Seguridad de las benzodiazepinas durante el embarazo

Cristina Aguilera^a

^aFundació Institut Català de Farmacologia. Servei de Farmacologia Clínica. Hospitals Vall d'Hebron. Barcelona.

The safety of benzodiazepins during pregnancy

Med Clin (Barc) 1999; 113: 475

Pregunta

¿Las benzodiazepinas son fármacos teratogénicos? ¿Se pueden administrar a mujeres embarazadas?

Respuesta

Las benzodiazepinas son ampliamente utilizadas para el tratamiento de la ansiedad, el insomnio y la epilepsia. Desde hace más de 20 años, existe cierta controversia sobre si su uso durante el embarazo se asocia a un aumento del riesgo de malformaciones, ya que los resultados procedentes de diversos estudios realizados no siempre han coincidido. Además, se han relacionado con un aumento del riesgo de toxicidad perinatal.

Riesgo de defectos congénitos

Se han descrito varios tipos de malformaciones congénitas asociadas al uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre de la gestación. Los defectos de la fusión o del cierre de la cavidad oral (fisura o hendidura palatina y/o labio leporino) son los que con más frecuencia y consistencia se han relacionado con su uso. También se han comunicado otras malformaciones como defectos cardíacos, hernia inguinal, estenosis pilórica, sindactilia y espina bífida, pero se desconoce el grado de implicación real de estos fármacos en cada caso¹. Además, se intentó definir un patrón dismórfico concreto (similar al descrito para el síndrome alcohólico fetal) a raíz de 8 casos de niños expuestos in utero a benzodiazepinas y que presentaron anomalías comunes, sobre todo malformaciones craneofaciales, como depresión de la raíz nasal, epicanto, malformación o implantación baja de las orejas, mandíbula hipoplásica, labio superior plano y otras². Sin embargo, estos hallazgos no se han confirmado posteriormente.

Se han publicado diversos estudios de cohortes y de casos y controles en los que se ha analizado el riesgo de malformaciones por exposición a benzodiazepinas. Sus resultados han sido, en ocasiones, contradictorios. En nuestro medio, se dispone de un estudio de casos y controles realizado con 465.142 recién nacidos vivos entre 1976 y 1984. Se observó un riesgo de presentar hendiduras orales 3,27 veces superior en los recién nacidos expuestos a benzodiazepinas, en comparación con los no expuestos (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,61-6,66)³. En otro estudio realizado en EE.UU., se recogieron datos sobre 104.339 embarazos ocurridos entre 1980, y 1983 y 2.048 de ellos estuvieron expuestos a benzodiazepinas durante algún momento de la gestación. No se observó ningún caso de hendidura oral, aunque sí un aumento de los trastornos neurológicos posnatales⁴. Sin embargo, algunos de estos estudios presentan factores de confusión en su diseño que dificultan su interpretación (falta de información sobre la indicación y la duración del tratamiento con benzodiazepinas, exposición simultánea a otros fármacos y sesgo de memoria).

Posteriormente, se han publicado dos metaanálisis^{5,6}. En el de mayor calidad, publicado recientemente, se analizan por separado los estudios de cohortes de los casos y controles⁶. En el análisis de los estudios de cohortes, no se objetivó ninguna asociación entre la exposición a benzodiazepinas y la aparición de malformaciones congénitas mayores (odds ratio [OR] = 0,90; IC del 95%, 0,61-1,35), ni con la aparición de defectos orales (OR = 1,19; IC del 95%, 0,34-4,15). Por el contrario, en el metaanálisis de los estudios de casos y controles se demostró un pequeño incremento del riesgo de presentar malformaciones mayores en general (OR = 3,01; IC del 95%, 1,32-6,84) y también de presentar defectos orales (OR = 1,79; IC del 95%, 1,13-2,82)⁶.

Toxicidad perinatal

La exposición a benzodiazepinas durante el embarazo, sobre todo durante el tercer trimestre, más si es cercana al momento del parto y si se administran dosis altas, se ha asociado con dos tipos de complicaciones neonatales: la depresión neurológica del recién nacido, que cursa con trastornos de la regulación de la temperatura, apnea, disminución en la prueba de Apgar, hipotonía muscular y dificultades para la alimentación, y el síndrome de abstinencia neonatal caracterizado por retraso del crecimiento intrauterino, llanto excesivo, hipertoniá, vómitos, diarrea e incremento de la regurgitación^{1,7}.

Por último, en algunos estudios realizados en animales se había indicado que la exposición a benzodiazepinas podría producir alteraciones del comportamiento posnatal, como alteración de los reflejos, la memoria y el aprendizaje. Los datos en humanos son muy limitados y aunque algunos estudios señalan un posible retraso del desarrollo, este hallazgo no se ha confirmado en otros⁸ y actualmente no se considera que exista una relación causal clara.

Conclusión

Con los datos disponibles hasta el momento, se puede considerar que las benzodiazepinas tienen un potencial teratogénico muy bajo. La mayoría de los estudios indican que si existe relación con algún tipo de malformación sería con los defectos de cierre de la cavidad oral, por lo que se recomienda realizar un seguimiento ecográfico preciso para detectar este tipo de defectos. Su uso durante el embarazo se puede considerar cuando exista una indicación suficientemente justificada en la madre (como la epilepsia y como tratamiento de corta duración, en pacientes con ansiedad que no respondan a la terapia no farmacológica). Si la indicación obliga a mantener el tratamiento hasta el final del embarazo, se recomienda una vigilancia estrecha del recién nacido expuesto, descartando la presencia de depresión neurológica o de un posible síndrome de abstinencia.

Referencias Bibliográficas:

1. A Reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation (5.a ed.). Baltimore: Williams and Wilkins, 1998
2. Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy. Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy. J Pediatr 1989; 114: 126-131
3. Relación entre la ingesta de benzodiazepinas durante el embarazo y la aparición de hendiduras orales en el recién nacido: un estudio caso-control. Relación entre la ingesta de benzodiazepinas durante el embarazo y la aparición de hendiduras orales en el recién nacido: un estudio caso-control. Med Clin (Barc) 1986; 87: 741-743
4. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. Lancet 1992; 340: 694-696
5. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996; 153: 592-606
6. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: metaanalysis of cohort and case-control studies. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: metaanalysis of cohort and case-control studies. Br Med J 1998; 317: 839-843
7. The effect of benzodiazepines on the fetus and the newborn. The effect of benzodiazepines on the fetus and the newborn. Neuropediatrics 1990; 23: 18-23
8. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. Reprod Toxicol 1994; 461-47