

Ciclofosfamida, ciclosporina y clorambucilo constituyen alternativas a la corticoterapia en casos de SN corticodependiente y corticorresistente³ y se encuentran autorizados oficialmente por la AEMPS para su uso en esta indicación. No obstante, estos fármacos, en ocasiones, tampoco logran remisión y, dado que no están exentos de efectos secundarios, se hace necesario investigar nuevas líneas terapéuticas.

El levamisol ha demostrado eficacia en pacientes con SN³ y presenta menor incidencia de efectos secundarios que otros fármacos de mayor experiencia de uso como la ciclofosfamida³. La pauta habitual de tratamiento suele realizarse a dosis de 2,5 mg/kg en días alternos⁴.

En 2005, Janssen-Cilag notificó el cese de fabricación a nivel mundial de levamisol debido a su escasa demanda y a las alternativas terapéuticas existentes en el mercado. En el pasado mes de febrero, se comunicó que las existencias de levamisol ya se habían agotado definitivamente.

Pese a la desaparición de este fármaco, existen otras líneas terapéuticas disponibles para el abordaje farmacológico del SN como micofenolato de mofetilo, tacrolimus y rituximab que se empiezan a utilizar con cierto grado de evidencia en pacientes con SN corticorresistente en los que los medicamentos no corticosteroides no han sido eficaces o se han descartado por los marcados efectos secundarios que presentan⁵⁻⁷.

Puesto que no existen suficientes datos comparativos frente a otras alternativas con más experiencia de uso⁴ y hasta que se disponga de mayor nivel de evidencia, cada hospital debe protocolizar el tratamiento del SN y posicionar cada una de las líneas terapéuticas según su experiencia clínica, complejidad, necesidades de sus pacientes e información bibliográfica en constante actualización.

El levamisol suponía una opción terapéutica especialmente válida para pacientes con SN corticodependiente, tal y como demuestran los estudios publicados⁸ y nuestros resultados clínicos.

Teniendo en cuenta los esfuerzos realizados por las autoridades sanitarias destinados a la promoción y desarrollo de medicamentos huérfanos, es lamentable que opciones terapéuticas eficaces en la población pediátrica puedan dejar de estar disponibles al presentar poca rentabilidad económica por tratar a un escaso número de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Szeto CC, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin 18 and shifts TH1/TH2 balance. *Immunology*. 2000;100:217-22.
2. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003;362:629-39.
3. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Tratamiento no corticosteroide para el síndrome nefrótico en niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
4. Al-Saran K, Mirza K, Al-Ghanam G, Abdelkarim M. Experience with levamisole in frequently relapsing, steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:201-5.
5. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:2013-20.
6. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: A new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:910-3.
7. Guignon V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: A multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1269-79.
8. Tenbrock K, Muller-Berghaus J, Fuchshuber A, Michalk D, Querfeld U. Levamisole treatment in steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1998;12:459-62.

S. Manrique-Rodríguez*, C. Martínez-Fernández-Llamazares y M. Sanjurjo-Sáez

Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: smanrique.hgugm@salud.madrid.org, silviamanrique@hotmail.com (S. Manrique-Rodríguez).

doi:10.1016/j.farma.2009.10.003

Gollop-Wolfgang complex en un recién nacido de madre epiléptica tratada con valproico durante el embarazo

Gollop-Wolfgang Complex in a baby born to an epileptic mother treated with valproic acid during pregnancy

Sr. Director

El síndrome de Gollop-Wolfgang complex es una anomalía muy rara y tiene como principal característica la ausencia

congénita de tibia y la bifurcación ipsilateral del fémur¹.

El manejo de la epilepsia durante el embarazo requiere el equilibrio entre el control de la madre y los riesgos que comporta el descontrol de las convulsiones, con el potencial teratogénico de los fármacos antiepilépticos (AE)².

Caso clínico

Se trata de un varón recién nacido de una madre primípara de 22 años sin malformaciones, con cariotipo normal (46 XY), que presentó malformaciones congénitas al nacer compatibles con Gollop-Wolfgang complex. En la anamnesis realizada

sobre sus antecedentes, no se documentó si tenía consanguinidad con el padre, ni refirió malformaciones en familiares.

Como antecedente de interés de la madre, ésta era epiléptica tónico-clónica (Grand Mal) y había estado tomando ácido valproico 1.500 mg/día, sin suplemento de folato durante el embarazo. No refirió haber tomado otros fármacos durante la gestación.

Cuando vino a nuestro hospital para control previo al parto, había sido controlada en Marruecos hasta el último mes de embarazo.

El recién nacido (41+2 semanas) presentó un peso al nacer de 3.130 g, 50 cm de altura y una puntuación en el test de APGAR de 9/10.

Presentó una malformación congénita caracterizada por fémur derecho bífido con malformación de pie derecho y pie izquierdo en equino varo con subluxación de cadera izquierda, y riñón en herradura.

A nivel analítico, destacaron niveles elevados de TSH basal: 7,90 mUI/ml (0,35–5,50 mUI/ml).

En cuanto a la serología, mostró negatividad para toxoplasma, VHB, VHC, VIH y lúes.

A nivel de diagnóstico de imagen, el recién nacido mostró las siguientes características:

La radiografía de tórax-abdomen fue normal, con diafragmas lobulados.

La ecografía del canal vertebral fue normal, mostrando médula dorsal de calibre y ecoestructura normal; el cono medular en situación correcta, y se observaron las pulsaciones normales de las raíces. No se identificaron masas intrarraquídeas.

La ecografía fontanelar fue normal. No se observaron alteraciones en la ecogenicidad del parénquima cerebral y el sistema ventricular era de tamaño y morfología normal. Las estructuras de línea media fueron de morfología normal, aunque la parte posterior del cuerpo calloso no era visible, la parte anterior era normal, y la línea media centrada.

La ecografía abdominal mostraba los riñones aumentados y fusionados por delante de la aorta, compatible con riñón en herradura. No se observó dilatación del sistema pielocalicial.

La ecografía de caderas mostró cabeza femoral derecha con recubrimiento acetabular suficiente, sin signos de luxación. Cabeza femoral izquierda desplazada posteriormente, subluxada.

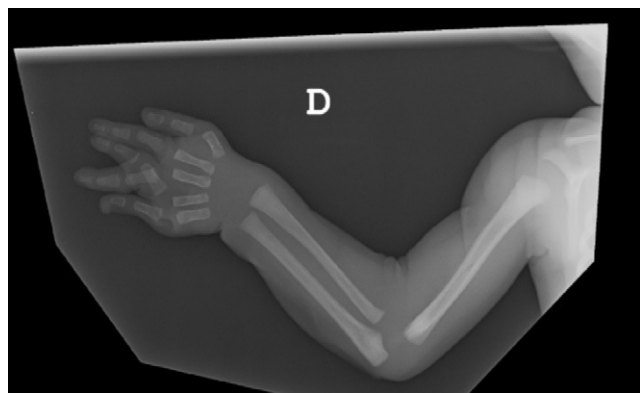


Figura 1 Entrecruzamiento tercera y cuarta falange de la mano.

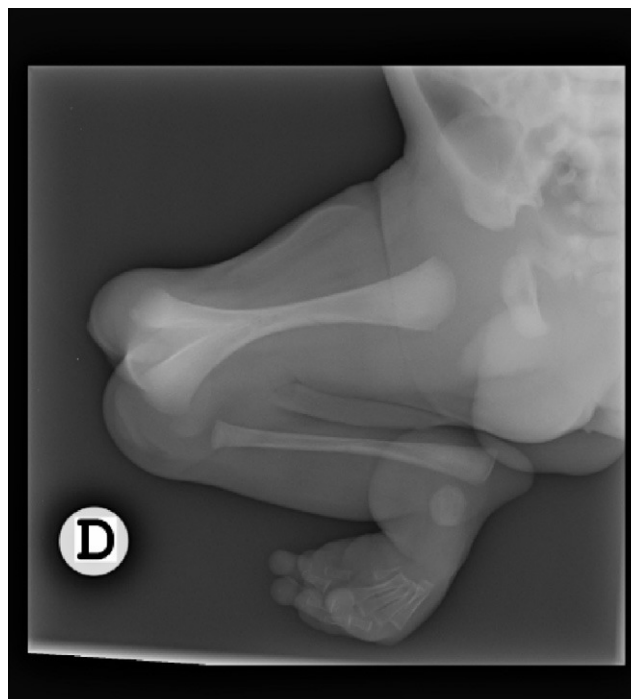


Figura 2 Fémur bífido.

A nivel craneal se apreció la presencia de algún hueso wormiano.

Las vértebras no presentaban alteraciones reseñables.

A nivel de extremidades superiores, llamó la atención la presencia de superposición y entrecruzamiento de las primeras falanges del 3.º y del 4.º dedo (ver [fig. 1](#)).

A nivel de extremidades inferiores, se constató la presencia de anomalía severa de la porción distal del fémur derecho «bífido» (ver [fig. 2](#)) y presencia de un solo hueso de la pierna, que no se identificó adecuadamente si correspondía a tibia o peroné. Además, presentaba anomalía y alteración de la alineación severa de los huesos del pie derecho.

La cistouretrografía miccional seriada mostró una exploración dentro de los límites de la normalidad.

A nivel neurológico permaneció activo, con buen tono muscular y reflejos arcaicos presentes, además de contactar adecuadamente.

A las 8 h de vida, el recién nacido tenía unos niveles plasmáticos de valproico de 49,0 mcg/ml. Se realizaron controles seriados de disminución del fármaco en sangre (24,6 mcg/ml a los 3 días y 12,7 mcg/ml a los 5 días de vida).

El fondo de ojo no presentó alteraciones en el polo posterior, y la mácula y papilas eran de aspecto normal.

La RMN de cráneo y columna sin contraste no detectó alteraciones morfológicas cerebrales, ni se observaron alteraciones de intensidad de señal en el parénquima cerebral. El patrón de mielinización estaba dentro de la normalidad para la edad del paciente. Las estructuras de fosa posterior y de línea media de morfología normal, el sistema ventricular de tamaño normal y los espacios subaracnoideos de tamaño normal.

No se identificaron alteraciones de intensidad de señal intramedulares.

El cono medular era de tamaño normal situado a la altura de L2, no se observaron masas intrarraquídeas, ni anomalías del saco tecal.

A nivel hemodinámico, presentaba un estado estable, con frecuencia cardíaca de 125–140 lpm. Se le detectó un soplo sistólico, por lo que se realiza ECG y ecocardiografía, hallándose comunicación interauricular e interventricular perimembranosa-muscular amplia, con presión pulmonar 2/3 de la sistémica. Se inicia a los 6 días de vida tratamiento con vitaminas, tratamiento diurético (furosemida 3,5 mg/24 h y espironolactona 5 mg/24 h) con buena tolerancia, y se inicia digitalización oral (0,015 mg/12 h) a los 9 días. Se mantuvo hemodinámicamente estable durante los 20 días de ingreso, con buen ritmo de diuresis y deposiciones, realizando adecuadamente las tomas, con curva ponderal ascendente. No presentó signos de insuficiencia cardíaca durante su ingreso.

Tras el tratamiento diurético no presentó alteraciones en la gasometría o en los iones.

Mantuvo glucemias adecuadas con nutrición enteral, y se alimentó sin alteraciones y con curva de peso ascendente.

No presentó fallo cardíaco durante la hospitalización.

Se diagnosticó como síndrome malformativo congénito, con sospecha de síndrome de Gollop-Wolfgang complex.

Discusión

Un correcto manejo de una mujer embarazada con epilepsia requiere el conocimiento de los riesgos y efectos que tienen en la misma las convulsiones y los efectos que pueden producirse con la toma de AE.

Los niños que han estado expuestos a AE en el útero, corren un riesgo superior de malformaciones congénitas².

Los datos más recientes nos muestran tasas superiores de malformaciones con la exposición a valproico, comparado con el resto de AE. Los efectos teratogénicos del valproico parecen ser dosis dependientes, con riesgo incrementado a partir de dosis superiores a 1.000 mg/día y altos niveles en el suero fetal, que se correlacionan con mutaciones³. No existen datos para fijar un umbral crítico de valores plasmáticos de ácido valproico en la madre, si bien algún estudio establece esa concentración en 70 µg/ml³.

En este caso, la madre estaba tomando 1.500 mg valproico/día, y el recién nacido presentó a las 8 h de vida unos niveles de valproico de 49 mcg/ml, casi en rango terapéutico estándar.

No existen datos de niveles plasmáticos de valproico de la madre, pero dado que ingresa programada para el parto en dieta absoluta a primera hora de la mañana, y el parto ocurre aproximadamente unas 6 h después del ingreso, se puede concluir que los niveles plasmáticos habituales de la madre previos al parto y los del feto superaban ampliamente los 50 mcg/ml.

Diversos factores contribuyen a la teratogenicidad del valproico^{3,4}; entre ellos se incluyen: el número de fármacos coadministrados, dosificación, diferencias en el metabolismo maternal y/o fetal, edad gestacional de la exposición fetal, y la susceptibilidad hereditaria.

El ácido valproico se ha asociado a una variedad de malformaciones menores y mayores⁴, incluyendo un incremento de 20 veces de riesgo de defectos del tubo neural, labio y paladar hundido, anomalías cardíacas, defectos genitourinarios, retraso del crecimiento, desórdenes endocrínicos, defectos a nivel límbico, autismo, etc.; presentes algunos de ellos en el caso que presentamos.

Para evitar estos riesgos, la estrategia común ha sido usar los AE en monoterapia y en las menores dosis posibles durante el embarazo.

Por otro lado, el suplemento perioconcepcional de folato ha mostrado reducir los defectos congénitos⁵. En el caso que presentamos, la madre no empezó el suplemento con folato hasta el último mes de embarazo, lo cual no es recomendable, dado que la utilización de folato debe comenzar antes de la concepción y, sobre todo, cuando concomitantemente se está en tratamiento con ácido valproico.

En este caso, las anomalías esqueléticas reseñadas, junto con las urológicas visualizadas en la exploración ecográfica, eran compatibles con las alteraciones teratogénicas descritas en recién nacido cuyas madres han tomado anticonvulsivantes, aunque otra eventual etiología no se puede descartar totalmente. En este sentido, cabe mencionar que la consanguineidad es otro de los factores con el que se ha establecido relación en este tipo de defectos congénitos⁶, aunque en los antecedentes de la madre no se documentó dicha situación.

Después de revisar la literatura existente, este es el primer caso reportado de posible asociación entre valproico y defecto congénito similar o compatible con Gollop-Wolfgang complex.

Bibliografía

1. Van de Kamp JM, van der Smagt JJ, Bos CF, van Haeringen A, Hogendoorn PC, Breuning MH. Bifurcation of the femur with tibial agenesis and additional anomalies. *Am J Med Genet A*. 2005;138:45–50 Review.
2. Battino D, Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy. *Drugs*. 2007;67:2727–46 Review.
3. Alsdorf R, Wyszynski DF. Teratogenicity of sodium valproate. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:345–53.
4. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: How much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Tox*. 2009;28:1–10.
5. Moore JL. The significance of folic acid for epilepsy patients. *Epilepsy Behav*. 2005;7:172–81 Review.
6. Raas-Rothschild A, Nir A, Ergaz Z, Bar Ziv J, Rein AJ. Agenesis of tibia with ectrodactyly/Gollop-Wolfgang complex associated with congenital heart malformations and additional skeletal abnormalities. *Am J Med Genet*. 1999;84:361–4.

G. Mercadal Orfila* e I. Blasco Mascaró

Servicio de Farmacia, Hospital Mateu Orfila, Menorca, España

*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: gabriel.mercadal@hgmo.es (G. Mercadal Orfila).