

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTICONVULSIVANTES DE ÚLTIMA GENERACIÓN EN GESTANTES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA: UNA REVISIÓN

ADVERSE EFFECTS OF LAST GENERATION ANTICONVULSANTS IN PREGNANT WOMEN DIAGNOSED WITH EPILEPSY: A REVIEW

Valeria Soto-Quispe ¹, Alisson Sulca-Huaman ¹, Madeleine Urbina-Huayanca ¹,
Andrea Vasquez del Solar ¹, Ana Velasquez-Rivera ¹, Fernando Ramirez-Wong ²

Filiación:

¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Escuela Profesional de Obstetricia, Lima, Perú

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Departamento Académico de Farmacología, Lima, Perú

Cómo citar el artículo: Soto-Quispe V, Sulca-Huaman A, Urbina-Huayanca M, Vasquez A, Velasquez A, Ramirez-Wong F. Efectos adversos de los anticonvulsivantes de última generación durante el embarazo de mujeres con diagnóstico de epilepsia: Una revisión. *Revista Internacional de Salud Materno Fetal*. 2023; 8(2): r1-r12. DOI: 10.47784/rismf.2023.8.2.263

Financiamiento: Autofinanciado

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Correspondencia:

Valeria Soto Quispe
Correo electrónico:
valeria.soto@unmsm.edu.pe

Recibido: 03-01-2023

Revisión: 05-03-2023

Aprobado: 20-03-2023

Anticipada: 24-03-2023

Publicado: 02-04-2023



RESUMEN

Objetivo: Determinar los efectos adversos de los anticonvulsivantes de última generación en gestantes con diagnóstico de epilepsia. **Material y métodos:** Artículo de revisión. Estudio descriptivo con enfoque mixto de tipo exploratorio. La recolección de información se realizó mediante las búsquedas en PubMed, Scopus (Recursos científicos FECYT), DIGEMID, Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal y la Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. **Resultados:** Mediante una revisión sistematizada de artículos, se obtuvo respecto al uso de Topiramato una asociación a malformaciones bucales. Y en cuanto a los fármacos Lacosamida y Perampanel no se puede concluir sus efectos adversos debido a la limitada y escasa información. **Conclusiones:** Se encontró asociación entre el uso de Topiramato y malformaciones congénitas bucales durante la gestación, así mismo, respecto al Perampanel se evidenció efectos adversos tales como pérdida post implantación; sin embargo, la falta de información no permite ser concluyente. Respecto al uso de Lacosamida se evidenciaron algunos efectos relacionados con la viso-motricidad, sin embargo existe limitada información.

Palabras clave: Efectos adversos a largo plazo, Anticonvulsivantes, Embarazo (Fuente: DeCS, BIREME)

ABSTRACT

Objectives: Determine adverse effects of last generation anticonvulsants in pregnant women with diagnosis of epilepsy. **Material and Methods:** Review article. Descriptive study with an exploratory mixed approach. The data collection was carried out by searching PubMed, Scopus (scientific resources as FECYT), DIGEMID, Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal and the Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. **Results:** A systematised review of articles found an association with oral malformations in the use of Topiramate. As for the drugs Lacosamide and Perampanel, it is not possible to conclude their adverse effects due to limited and scarce information. **Conclusions:** An association was found between the use of Topiramate and oral congenital malformations during gestation, as well as adverse effects such as post-implantation loss with respect to Perampanel; however, the lack of information does not allow us to be conclusive. Regarding the use of Lacosamide, some effects related to visual-motor function were reported, but there is limited information.

Key words: Long Term Adverse Effects, Anticonvulsants, Pregnancy (Source: MeSH, NLM)

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define a la epilepsia como una enfermedad cerebral no transmisible crónica caracterizada por convulsiones frecuentes de episodios breves de movimiento involuntario que involucra de manera parcial o general al cuerpo. La epilepsia viene a ser un problema de salud pública que a nivel mundial sigue siendo relevante con una prevalencia de 4 a 10 por cada 1000 personas (1) y es más frecuente en mujeres menores de 45 años. (2) La mayor parte de estos casos, cerca de un 90% se registran en países en vías de desarrollo. Se estima que 50 millones de personas padecen epilepsia, de los cuales cerca de 5 millones viven en Latinoamérica y el Caribe. (3)

Existen más de un millón de mujeres en edad fértil con epilepsia en el mundo. (4) Y se estima que alrededor de 200 mujeres embarazadas padecen epilepsia y sus efectos se ven incrementados en un 30% durante el primer trimestre. (2) No pudiéndose predecir el cambio en la frecuencia de crisis en base a la edad, raza, número previo de embarazos y tipo de crisis, duración de la epilepsia, fármacos antiepilépticos ni frecuencia de crisis en embarazos anteriores. (5)

En el Perú, en el primer semestre del 2017 en el Departamento de Emergencia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas dentro de la prioridad II del cuadro de morbilidades se registró la siguiente prevalencia: en primer lugar la epilepsia con el 27,9%, tipo no especificado; además un hecho de mucha importancia es que según la región de procedencia, Lima ocupa el primer lugar con un 86.9 del total de casos que ingresan al servicio de emergencia, siendo de mayor afluencia el sexo femenino. (6)

Según el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, la epilepsia y los síndromes epilépticos sintomáticos relacionados con localizaciones y con ataques parciales, es una de las primeras causas de morbilidad específica de la consulta externa del primer semestre del 2020. (7) Según la guía de epilepsia, las gestantes peruanas que padecen epilepsia tienen el riesgo de que su condición se agrave en un 30 a 40% de los casos, mientras que un 10 a 20% de ellos experimenta mejoría. (8)

Los medicamentos anticonvulsivantes, conocidos también como antiepilépticos, son sustancias destinadas a prevenir o disminuir la frecuencia y la severidad de las crisis epilépticas. (9) Las mujeres con diagnóstico de epilepsia con tratamiento de fármacos antiepilépticos (FAE) de última generación pueden tener una descompensación de las crisis durante el embarazo con complicaciones obstétricas (abortos, parto prematuro, bajo peso y muerte materna o fetal), además sus hijos pueden presentar malformaciones congénitas y retraso en el desarrollo. (10).

Según las últimas investigaciones a nivel mundial respecto a los fármacos antiepilépticos de última generación, como lacosamida, el topiramato y el perampanel, mencionan que la evidencia disponible es escasa y que los datos recientes son limitados. (11) Por consiguiente requiere de más datos sobre la seguridad en condiciones especiales como el embarazo.

Los fármacos anticonvulsivantes y antiepilépticos de última generación utilizados en el Perú, tenemos: levetiracetam y lamotrigina. Sin embargo, la información disponible respecto a dichos FAE está orientada a la población en general, no contando aún con información específica sobre el uso de anticonvulsivantes en gestantes diagnosticadas con epilepsia. (12)

Se realizó una búsqueda bibliográfica principalmente en PubMed complementando con búsquedas en Scopus, Digemid y la Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal, la cual arrojó un total de 293 artículos de investigación, de los cuales fueron seleccionados 54 estudios de investigación para nuestro estudio. La información hallada sobre los efectos adversos de los fármacos antiepilépticos de nueva generación en gestantes con diagnóstico de epilepsia es aún escasa y limitada procedentes principalmente de estudios prospectivos y experimentales en animales.

Las investigaciones acerca de los fármacos Topiramato, Perampanel y Lacosamida son principalmente de tipo descriptivo como artículos de revisión, estudios prospectivos y experimentales en animales en donde se menciona que aún hacen falta mayores investigaciones para determinar sus efectos adversos en gestantes.

ANTECEDENTES

Los fármacos antiepilépticos de nueva generación, en el artículo de investigación “Resumen actualizado de la monitorización terapéutica de fármacos antiepilépticos recientes” (S. Jacob et al. 2016) Realizado en los Emiratos Árabes de la Gulf Medical University del colegio de farmacología, departamento de Farmacia, examina el monitoreo de los nuevos fármacos antiepilépticos como acetato de eslicarbazepina, felbamato, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, perampanel, pregabalina, rufinamida, retigabina, estiripentol, tiagabina, topiramato, vigabatrina y zonisamida, donde aún se disponen de datos limitados en términos de eficacia clínica y falta de respuesta. En este estudio no recomiendan el control de medicamentos terapéuticos de manera rutinaria. (11)

Acorde a la investigación “Fármacos antiepilépticos de nueva generación durante el embarazo y el riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad: Una revisión de alcance” (C. Vaccaro et al. 2020), realizado en Winnipeg, MB, Canadá, de la Universidad de Manitoba. El objetivo de esta revisión fue resumir las pruebas del TDAH tras el uso de fármacos antiepilépticos por parte de la madre durante el embarazo, en donde se realizaron búsquedas en EMBASE y MEDLINE de artículos publicados desde enero de 1988 hasta abril de 2020. Los resultados fueron que se asocia a un mayor riesgo de efectos adversos cognitivos en la descendencia. Según el estudio, hasta la fecha la evidencia disponible es escasa y tiene varias limitaciones metodológicas asimismo mencionan examinar las politerapias son retos que merecen investigaciones adicionales. (13)

Respecto a la investigación, “Lacosamida durante la lactancia y el embarazo” (S. Lattanzi et al. 2017) realizado en Ancona Italia, de la Marche Polytechnic University del departamento de neurología clínica experimental y Medicina Clínica, en donde se realizó un seguimiento prospectivo de las pacientes remitidas al Centro de Epilepsia para la Planificación de Embarazo que quedaron embarazadas usando Lacosamida. Se recogieron datos sobre la frecuencia de las crisis, los efectos secundarios, el curso del embarazo, el parto y la lactancia, el resultado del nacimiento, las

malformaciones congénitas y el desarrollo de los recién nacidos. El estudio concluye que si bien los registros en todo el mundo han proporcionado información consistente sobre los fármacos antiepilépticos más antiguos durante la gestación, aún existe una deficiente información respecto a los fármacos antiepilépticos de nueva generación. (14)

Acorde al artículo de revisión “El riesgo de anomalías congénitas específicas en relación con los fármacos antiepilépticos más nuevos: una revisión de la literatura”. (de Jong et al. 2016) Llevada a cabo en Países Bajos en la University of Groningen, respecto al “topiramato”, nos mencionan que dicho fármaco mostró una tasa más alta de anomalías congénitas que los otros FAE más nuevos. Se encontraron cuatro señales. Las señales de asociación entre topiramato y labio leporino con o sin paladar hendido e hipospadias se consideraron fuertes. Además de ello expresan que no se encontraron señales para los otros FAE más nuevos o la información era demasiado limitada para proporcionar dicha señal, finalmente, concluyeron que las señales para el topiramato y el labio leporino con o sin paladar hendido e hipospadias deben investigarse más a fondo. (15)

El estudio realizado por Blanca Vazquez et al. (2021), titulado “Perampanel y embarazo” llevado a cabo en EE.UU. por la NYU Langone comprehensive Epilepsy Center, en donde se tuvo como objetivo, resumir el embarazo y los resultados fetales postnatales después de la exposición materna al perampanel utilizando datos preclínicos y clínicos, y utilizar modelos farmacocinéticos fisiológicos para mejorar la comprensión de la farmacocinética del perampanel durante el embarazo; para lo cual se realizaron estudios de desarrollo preclínicos con perampanel en ratas y conejas preñadas, dichos datos fueron recopilados de la base de datos de seguridad global de perampanel de Eisai; se buscaron elementos codificados en MedDRA y se utilizó un modelo PBPK para predecir la PK clínica de perampanel durante todo el embarazo. Los estudios preclínicos dieron como resultado que el perampanel puede estar relacionado con la pérdida posterior a la implantación y a algunos retrasos específicos del desarrollo físico, pero no la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano. (16)

De acuerdo al estudio realizado por Jakob Christensen et al. (2015), titulado “Puntaje de Apgar en niños expuestos prenatalmente a fármacos antiepilépticos: un estudio de cohorte basado en la población”, realizado por Aarhus University Hospital, instituto de medicina clínica, departamento de neurología, siendo un estudio poblacional en el cual se utilizaron registros sanitarios en Dinamarca y se tuvo como objetivo el estudio del riesgo de puntuaciones de Apgar bajas en niños expuestos prenatalmente a FAE en una gran cohorte de niños que explican los factores de confusión, incluida la epilepsia en las madres. Bajo los siguientes resultados, un estudio de registro finlandés no encontró riesgo de bajo 5 min. Puntaje de Apgar asociado con el tratamiento general con FAE en la descendencia de mujeres con epilepsia, 7 pero más del doble del riesgo asociado con la exposición al valproato. Encontramos un mayor riesgo de puntuación de Apgar baja a los 5 min. Después de la exposición a carbamazepina, ácido valproico y topiramato, pero el número de casos expuestos fue bajo. (17)

El estudio realizado por Fricke Galindo et. al. (2015) titulado “Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos”, realizada en Coyoacán, México, de la Universidad Autónoma de Metropolitana, departamento de ciencias biológicas y de la salud. Los hallazgos publicados muestran que existen RAM con base farmacogenética con una alta variabilidad interétnica, lo que refleja la necesidad de que se realicen estudios en distintas poblaciones para poder obtener resultados que sean de utilidad a un número mayor de pacientes. La búsqueda de biomarcadores que permitan la predicción de RAM a FAE podría mejorar la farmacoterapia en la epilepsia. A pesar de los numerosos intentos por desarrollar fármacos seguros e inocuos, resulta inevitable la aparición de RAM. Debido a que los FAE presentan diferentes mecanismos de acción, pueden causar efectos no deseados, principalmente de tipo neurológico y psiquiátrico, aunque también se pueden ver afectados otros órganos y sistemas. La presencia de RAM en la terapia farmacológica para la epilepsia dificulta el control de crisis convulsivas, obstaculiza la adherencia y promueve la suspensión del tratamiento en un 25% de los pacientes. (18)

De acuerdo con el estudio desarrollado por Voinescu y Pennell (2015) titulado “Manejo de la epilepsia durante el embarazo”, realizado en Boston, EE. UU, de la Escuela Médica de Harvard, departamento de neurología, división de epilepsia. El análisis NAAPR de 2012 reveló un mayor número de fisuras bucales, en consonancia con publicaciones anteriores y datos de estudios con animales. Hubo algunas hipospadias y malformaciones cardíacas, pero ningún defecto del tubo neural. Con respecto a los resultados del desarrollo neurológico, hasta ahora, sólo un estudio investigó las habilidades de los niños expuestos a TPM en el útero e informó una diferencia significativa entre los niños expuestos a TPM en comparación con los niños de control. Respecto a la Lacosamida y el Perampanel hay pocos datos sobre el uso de estos FAE durante el embarazo. Un estudio menciona un embarazo accidental en una paciente que había recibido aproximadamente 6 meses de terapia con perampanel y se suspendió el tratamiento luego de la confirmación del embarazo. Según el informe, la paciente dio a luz a un bebé sano a término. (19)

MATERIAL Y MÉTODOS

Tiene un enfoque mixto, de tipo exploratorio y descriptivo porque se recolecta y analiza datos cuantitativos y cualitativos; se brindará información general respecto a un problema poco conocido, así mismo, el proyecto apunta a reunir conocimiento sobre el objeto de estudio con un diseño no experimental, en la cual nos basaremos en conceptos, variables, sucesos; pero, sin alterar el objeto de investigación.

La unidad de análisis será los efectos adversos de los antiepilépticos de última generación (topiramato, perampanel y lacosamida), puesto que al realizar una revisión en general no había suficiente información respecto a dichos fármacos, sobre su seguridad de uso y sus efectos adversos en nuestra población que son las gestantes con diagnóstico de epilepsia; y como el presente proyecto de investigación es un artículo de revisión, no contamos con la muestra.

La recolección de información se realizó mediante la búsqueda en diferentes servicios de la internet, por ejemplo, en PubMed, aplicando una estrategia de búsqueda, de igual manera en Scopus

(Recursos científicos FECYT), DIGEMID (Responsable de garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los productos farmacéuticos), Revista peruana de investigación materno perinatal (Órgano oficial de difusión científica del INMP) y la Revista peruana de ginecología y obstetricia (Difunde el conocimiento respecto a la especialidad de ginecoobstetricia y de reproducción humana entre sus asociados, profesionales interesados y profesionales de especialidades afines).

Se aplicó dos estrategias de búsqueda en PubMed; congenital abnormalities OR pregnancy complications/ drug therapy OR pregnancy complication/ drug effects OR pregnancy outcome) y (Topiramate OR Perampanel OR Lacosamide), pregnancy OT (models, animal OR animal experimentation), de acuerdo a las estrategias de búsqueda se encontraron 293 bibliografías, de las cuales basándonos en el título del proyecto de investigación se obtuvieron 54 artículos, de ellos, tomando en cuenta los objetivos específicos seleccionamos 46, a partir de la selección se subclasifica en 30 artículos con un FAE y 16 artículos con más de una FAE, para finalmente excluir a 10 de los 30 artículos con un FAE (debido a que sólo tenían información teórica o descriptiva) obteniendo como resultado un total de 36 artículos para el aporte del presente proyecto de investigación. (Figura 1)

RESULTADOS

A partir de la metodología empleada obtuvimos que aún se disponen de datos limitados respecto a los fármacos antiepilépticos nuevos en términos de eficacia clínica y falta de respuesta, asimismo, el uso de fármacos epilépticos durante la gestación se asocia a un mayor riesgo de efectos adversos cognitivos en la descendencia. Respecto al uso de Lacosamida durante la gestación aún existe una deficiente información. (Tabla 1)

En cuanto al uso de Topiramato durante el embarazo, las señales de asociación entre este fármaco y labio leporino con o sin paladar hendido e hipospadias se consideraron fuertes, es por ello por lo que estas malformaciones son las más recurrentes en relación con el topiramato. (Tabla 2)

Cabe mencionar que no son las únicas, la revisión arrojó otros efectos adversos como pie equinovaro, hernia inguinal, malformaciones cardíacas, entre otros. El uso de Perampanel durante la gestación puede estar relacionado con la pérdida posterior a la implantación y a algunos retrasos específicos del desarrollo físico, pero no la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano, asimismo afecta directamente la coordinación visual y motriz.

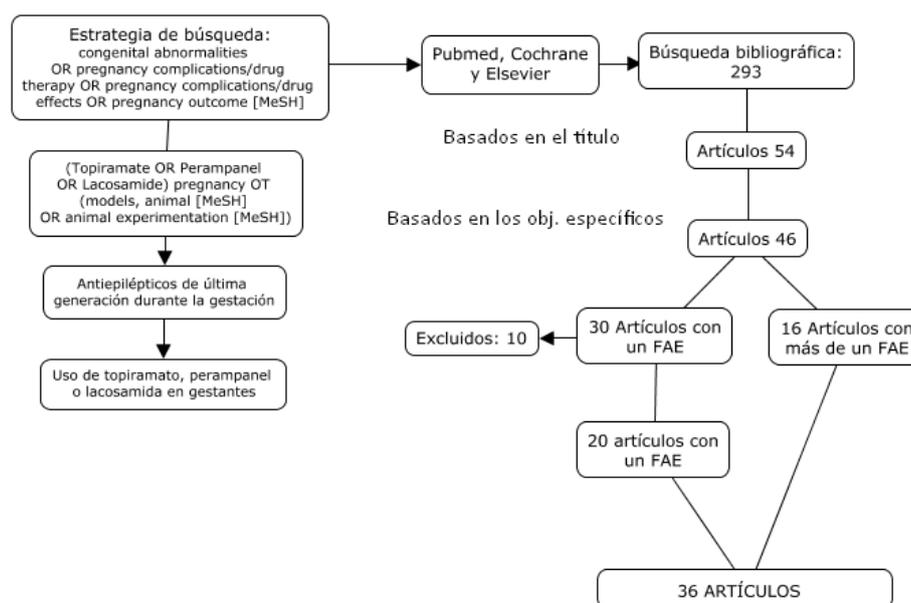


Figura 1. Flujo de selección de artículos

Tabla 1. Efectos adversos del Topiramato en gestantes con diagnóstico de epilepsia

| | | N.º Artículos | Metodología | Población | Recomendaciones de los autores | |
|-----------------------------------|--|---------------|--|--|---|--|
| Efectos teratogénicos | Labio leporino / Paladar hendido | 5 | Revisión sistemática y metaanálisis. Artículos de revisión | Estudio de investigaciones retrospectivas e información prospectiva sobre la eficacia y farmacocinética de los fármacos. Estudios de cohorte y estudios de casos y controles | Se necesitan urgentemente estudios estandarizados diseñados para evaluar, en particular, las relaciones entre la concentración, la eficacia y la toxicidad de los FAE recientes. | |
| | Hipospadias | 3 | | | Es necesario tomar la información con cautela, ya que la baja calidad general de la investigación disponible sobre este tema limita lo que puede concluirse definitivamente y los DEA pueden ser potencialmente dañinos para los bebés y niños expuestos en el útero. | |
| | Malformaciones cardíacas | 2 | | | | |
| | DTN | 1 | | | | |
| | Alteraciones cognitivas | 2 | | | | El topiramato tiene más efectos adversos cognitivos otros fármacos de nueva generación |
| | Anomalías congénitas | 1 | | | | |
| Subtotal | 14 | | | | | |
| Órganos específicos | Hernia lingual | 1 | Reporte de caso clínico | Neonato expuesto a fármacos antiepilépticos como: carbamazepina, ácido valproico y topiramato (TPM) | Recomienda que para prevenir ciertos efectos teratogénicos se recomienda la toma de dosis diaria de 4 mg de ácido fólico en la gestante, que además haya un ajuste detallado de la dosis del fármaco y favorecer la monoterapia como tratamiento para la gestante | |
| | Agenesia del dedo pulgar derecho | 1 | | | | |
| | Hipoplasia del pulgar izquierdo | 1 | | | | |
| | Pie equinovaro | 1 | | | | |
| | Sindactilia del 2º y 3º dedo de los pies | 1 | | | | |
| Subtotal | 5 | | | | | |
| Complicaciones Obstétricas | Retraso del crecimiento prenatal | 2 | Revisión sistemática y metaanálisis | Se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE y Cochrane CENTRAL | Se aconseja el asesoramiento sobre los riesgos teratogénicos cuando se prescribe por primera vez a una mujer en edad fértil y antes de que las mujeres continúen con estos agentes cuando se considere el embarazo | |
| | Parto pretérmino | 2 | | | | |
| | Bajo peso al nacer | 2 | | | | |
| Subtotal | 6 | | | | | |
| Otros | Privación del sueño | 1 | Estudio descriptivo | Se evalúan los resultados maternos y perinatales en 96 gestantes en tratamiento anticonvulsivo | Se deben focalizar en optimizar las condiciones previas a la gestación, ya que las pacientes epilépticas representan un mayor riesgo gestacional. | |
| Total | 26 | | | | | |

Tabla 2. Efectos adversos del Lacosamida en gestantes con diagnóstico de epilepsia

| | | N.º Artículos | Metodología | Población | Recomendaciones de los autores |
|-----------------------------------|--|---------------|----------------------|--|--|
| Efectos teratogénicos | No se halló por falta de datos | 1 | Revisión sistemática | Informes prospectivos (definidos como embarazos en curso sin hallazgos anormales cuando se informó por primera vez) hasta octubre de 2015. | Dado el pequeño tamaño de la muestra, no se puede sacar conclusiones sobre el riesgo potencial de malformación debido a la exposición a lacosamida durante el embarazo, y se requieren más datos de monoterapia. |
| Órganos específicos | Existe una deficiente información. | 1 | Revisión sistemática | Impacto de los fármacos anticonvulsivantes en el desempeño cognitivo. | En cuanto al perampanel y lacosamida tienen como neurotoxicidad directa la afectación de la coordinación viso- motriz. Sin embargo, los estudios que han valorado las alteraciones cognitivas con los “nuevos” fármacos antiepilépticos son menos extensos, por lo que hay un menor grado de evidencia reunido respecto a los fármacos clásicos. |
| Complicaciones Obstétricas | No se halló | 0 | - | - | - |
| Otros | Menor glucuronidación hepática y aumento de convulsiones | 1 | Revisión | Gestantes entre 18 a 38 años (media 26,4 años) con dosis diarias totales de LCM variaron de 200 a 600 mg / día. | Somos los primeros en informar una serie de casos sobre los cambios en los niveles de LCM durante el embarazo con una disminución significativa de los niveles de DNC de LCM durante el segundo y tercer trimestre en comparación con los valores previos al embarazo |
| Total | | 3 | | | |

DISCUSIÓN

Respecto al Topiramato, Vajda F et al (2018) en su estudio titulado “La politerapia con fármacos antiepilépticos en mujeres embarazadas con epilepsia” Realizado en Parkville Australia del departamento de medicina y Neurociencias Royal Melbourne Hospital y Universidad de Melbourne; en donde se evaluó el control de las crisis y las tasas de malformación fetal en los embarazos de mujeres con epilepsia tratadas con politerapia, concluye que la politerapia en gestantes no es desventajosa, sin embargo se debe evitar el uso del Topiramato ya que está asociado a malformaciones fetales. (20)

Según Pulman, J et al. (2016), en su estudio titulado “Tratamiento en monoterapia de la epilepsia en el embarazo: resultados de malformaciones congénitas en el niño”, realizado en Liverpool, UK. Expresa que los niños expuestos a topiramato (TPM) tenían un mayor riesgo de malformación en comparación con los niños nacidos de mujeres sin epilepsia. (21) También Giménez A et al. (2019) en “Resultados adversos durante el embarazo y malformaciones congénitas importantes en lactantes de pacientes con trastornos bipolares y esquizoafectivos tratados con fármacos antiepilépticos: una revisión sistemática” realizado en Barcelona, España. Postulan que los fármacos antiepilépticos (FAE) se han asociado a menudo con resultados adversos en el embarazo y malformaciones congénitas mayores (MCM). (22)

Zamorano M et al. (2018), en su investigación "Resultados obstétricos en gestantes con epilepsia" desarrollada en Granada, España. Nos menciona que existe un mayor riesgo de malformaciones mayores y menores en los fetos expuestos a los fármacos anticonvulsivos, Este riesgo se incrementa en mayor medida cuando existe politerapia. (23)

De la misma manera Veroniki, A (2017) afirma en su investigación titulada "Seguridad comparativa de los fármacos antiepilépticos durante el embarazo: una revisión sistemática y un metanálisis en red de malformaciones congénitas y resultados prenatales" Realizada en Toronto Canadá Epidemiology Division, Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto que respecto a 5305 títulos y resúmenes analizados en la investigación concluye que el segundo de los fármacos con mayor número de malformaciones fetales registradas es el Topiramato y además identificó una asociación significativa entre el Topiramato y el labio leporino con o sin paladar hendido e hipospadias. (24)

Asimismo, Novoa A. (2014) en su trabajo titulado "La epilepsia en la mujer embarazada", realizado en Quito, Ecuador. En el cual el Topiramato notificó un aumento del riesgo de labio leporino y paladar hendido en los niños cuyas madres fueron tratadas con dicho fármaco durante el embarazo. (25) También, Gedzelman E & Meador K (2012) en "Fármacos antiepilépticos en mujeres con epilepsia durante el embarazo", realizado en Atlanta, EE.UU. Donde se advirtió que la exposición al topiramato durante la gestación mostró un aumento de la hendidura bucal en comparación con otros FAE. (26)

En concordancia, el artículo de revisión "El riesgo de anomalías congénitas específicas en relación con los fármacos antiepilépticos más nuevos: una revisión de la literatura". (de Jong et al. 2016) Desarrollado en Países Bajos en la University of Groningen, nos mencionan que dicho fármaco mostró señales de asociación fuertes con el labio leporino con o sin paladar hendido e hipospadias. (15) Asimismo Voinescu y Pennell (2015) en su estudio de revisión titulado "Manejo de la epilepsia durante el embarazo", realizado en Boston, EE. UU; revelaron un mayor número de fisuras bucales,

algunas hipospadias y malformaciones cardíacas, pero ningún defecto del tubo neural. (19)

Cabe destacar que, Castilla-Puentes R et al. (2014) en su investigación "Uso de topiramato en monoterapia en mujeres con y sin epilepsia: embarazo y resultados neonatales", desarrollado en New Jersey, EE.UU. Concluyen que el uso de topiramato en monoterapia sugiere que el riesgo de anomalías fetales o neonatales importantes puede diferir según la indicación de topiramato. (27) Igualmente Tomson T et al. (2018) en "Riesgo comparativo de malformaciones congénitas mayores con ocho fármacos antiepilépticos diferentes: un estudio de cohorte prospectivo del registro EURAP", desarrollado en Europa, menciona que Los diferentes fármacos antiepilépticos y dosis tienen diferentes riesgos teratogénicos. (28)

Según la investigación "Fármacos antiepilépticos de nueva generación durante el embarazo y el riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad: Una revisión de alcance" (C. Vaccaro et al. 2020), realizado en Winnipeg, MB, Canadá, de la Universidad de Manitoba. Menciona que los FAE de nueva generación se asocian a un mayor riesgo de efectos adversos cognitivos en la descendencia. (13) De igual forma Sanabria A et al. (2018) en el capítulo 11 titulado "Impacto de los anticonvulsivantes en el desempeño cognitivo" del libro "Cognición en Neuropsiquiatría", mencionan que el topiramato tiene más efectos adversos cognitivos que lamotrigina y gabapentina, en cuanto al perampanel y lacosamida tienen como neurotoxicidad directa la afectación de la coordinación viso- motriz. (29)

Respecto al Perampanel Jacob S et al (2016) en el estudio "Una visión general actualizada de la monitorización terapéutica de fármacos recientes antiepilépticos", realizada en los Emiratos Árabes de la Universidad Gulf Medical University del colegio de Farmacia y departamento de farmacología, menciona que ante la falta de estudios adecuados y bien controlados sobre la farmacocinética, las interacciones medicamentosas y efectos adversos en la gestación, este fármaco debe usarse mediante estricto control durante el embarazo y después de este, con constante evaluación en la función clínica. En este mismo

estudio, respecto al anticonvulsivante Lacosamida, aclaran que aún no se dispone de información clínicamente de importancia sobre las concentraciones séricas durante el embarazo. (11)

Por otro lado, Vazquez, B et al (2021) en la investigación titulada “Perampanel y Embarazo”, realizada en Londres, Reino Unido de la Universidad de Manchester, menciona que según estudios preclínicos, el Perampanel puede estar asociado a pérdida post implantación o algunos retrasos específicos en el desarrollo físico, sin embargo aclara que no existen estudios que se adecue específicamente a mujeres embarazadas tratadas con Perampanel como para evaluar los resultados de los embarazos expuestos a este fármaco, así mismo informa que la limitada información acerca de los efectos de la farmacocinética de Perampanel no permite que se pueda realizar “ajustes” en el tratamiento para el control de convulsiones o para reducir la probabilidad de efectos adversos en la gestación. (16)

Alicino, AM et al (2021) en el estudio titulado “Perampanel durante el embarazo: Estudio de 4 casos” realizado en Taranto Italia en el Hospital Annunziata, el autor manifiesta que después del estudio de cuatro casos clínicos donde las gestantes llevaban tratamiento con Perampanel, explica que los cuatro embarazos mostraron buenos resultados y sus recién nacidos no presentaron malformaciones congénitas importantes ni tampoco patologías fetales. No obstante aclara que su investigación tiene un número reducido de pacientes por lo cual no se debe generalizar que el uso de Perampanel durante el embarazo sea seguro ya que aún no se han realizados estudios clínicos adecuados para evaluar la seguridad de este fármaco durante la gestación y los pocos estudios clínicos existentes son informes aislados o de poca significancia para su utilización. (30)

Chong, D et al (2016) en la investigación titulada “Actualización de la práctica: Revisión de la terapia anticonvulsiva”, realizada en New York, EE. UU., de la universidad de New York del departamento de neurología, menciona que el Perampanel es uno de los fármacos de amplio espectro, el cual puede usarse para cualquier tipo de convulsión. Así mismo

menciona que por los efectos secundarios que ha presentado como: somnolencia, dolor de cabeza, ataxia entre otros provocó que se interrumpiera la prescripción del fármaco y/o se redujera las dosis empleadas. En el caso del embarazo, el artículo nos menciona que se desconoce el potencial teratogénico en humanos. (31)

Respecto a la Lacosamida de Simona Lattanzi et al. (2017) “Lacosamida durante el embarazo y la lactancia”, realizado en Ancona Italia, de la Universidad Marche Polytechnic University del departamento de neurología clínica experimental y Medicina clínica. El autor concluye que los registros de embarazos en todo el mundo han proporcionado información constante y cada vez mayor sobre la eficacia y seguridad de los fármacos antiepilépticos más antiguos durante la gestación, mientras que faltan datos para muchas de las generaciones más nuevas. (14)

De la misma manera en el estudio de Deepti Zutshi et al. (2021) “Concentraciones séricas de lacosamida durante el embarazo” realizado en Miami, EE.UU. en la Universidad de dicho estado. Se determinó de acuerdo con su investigación que se desconoce la teratogenicidad de la exposición a lacosamida (LCM) durante el embarazo. El metabolismo de la LCM a través de varias enzimas del citocromo P450 y el metabolismo de la glucuronidación menor en el hígado pueden aumentar durante el embarazo y, teóricamente, dar lugar a niveles más bajos de LCM durante el embarazo y al riesgo de un aumento de las convulsiones, debido a que no hubo cambios significativos en la frecuencia de las convulsiones y ninguno de los recién nacidos tuvo hallazgos teratogénicos al momento del nacimiento. (32)

Amanda Golembesky et al (2017) en el estudio titulado “Resultados tras la exposición al fármaco antiepiléptico lacosamida durante el embarazo, - resultados de una base de datos de seguridad global” realizado en Polonia en la ciudad de Lodz de la universidad Medical University of Lodz del departamento de medicina familiar, se evalúa los resultados de embarazo en 250 mujeres expuestas a lacosamida durante el embarazo utilizando una revisión de datos, explica que la mayoría de los recién nacidos tenían una edad gestacional normal al momento del resultado y peso al nacer. Se

identificaron seis casos de malformaciones. Se concluye que no se pueden realizar comparaciones directas con las tasas de malformación en otras poblaciones debido a la naturaleza de los informes de seguridad y el pequeño tamaño de la muestra, no se pueden extraer conclusiones, se requieren más datos sobre la monoterapia. (33)

Por otro lado, Gutiérrez A (2005), en su artículo denominado "Epilepsia y embarazo", realizado en la Facultad de Medicina de la Universidad del Rosario en Bogotá, Colombia. Expresa que hasta la fecha los estudios no proveen información suficiente que permita advertir el riesgo específico de usar determinados anticonvulsivantes en el embarazo. (34) De igual modo, Vila Cerén C et al. (2005), en su investigación titulada "Topiramato y Embarazo: Recién Nacido con Anomalías Óseas", desarrollado en Barcelona, España. En el cual se menciona que hasta ese momento, respecto al topiramato, no se habían descrito efectos teratogénicos órgano específicos en seres humanos. (35)

A su vez, Knight R et al. (2021) en el artículo de revisión denominado "Resultados del neurodesarrollo en niños expuestos a nuevos medicamentos anticonvulsivos: una revisión sistemática" realizado en Manchester, UK. Donde nos expresan que los datos sobre topiramato, gabapentina y oxcarbazepina eran tan limitados que no se pudieron extraer conclusiones firmes. De manera preocupante, ningún estudio investigó la eslicarbazepina, lacosamida, perampanel o zonisamida. (36)

Según Jakob Christensen et al. (2015), en su estudio titulado "Puntaje de Apgar en niños expuestos prenatalmente a fármacos antiepilepticos: un estudio de cohorte basado en la población", realizado por Aarhus University Hospital. Encontró un mayor riesgo de puntuación de Apgar baja a los 5 min. Después de la exposición a carbamazepina, ácido valproico y topiramato, pero el número de casos expuestos fue bajo. (17) En adición, el estudio realizado por Fricke Galindo et. al. (2015) titulado "Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilepticos", realizada en Coyoacán, México, de la Universidad Autónoma de Metropolitana, nos menciona que a pesar de los numerosos intentos por desarrollar

fármacos seguros e inocuos, resulta inevitable la aparición de RAM. (18)

Recomendamos la utilización de este estudio por el personal de la salud para ampliar la información respecto al uso de los fármacos anticonvulsivantes durante la etapa de la gestación, ya que la información clínica adecuada permitirá tener un mejor manejo sobre los medicamentos usados en esta población. Así mismo, recomendamos se continúe con la investigación sobre los fármacos antiepilepticos más nuevos en otras poblaciones y/o lugares en vías de desarrollo.

En conclusión, los estudios sobre el uso de topiramato durante la gestación asocian este medicamento con labio leporino con o sin paladar hendido e hipospadias, además de efectos adversos en el aspecto cognitivo en la velocidad de procesamiento y atención, además de no mostrar control sobre las convulsiones.

Para el Perampanel las revisiones manifiestan que pueden estar relacionados con la pérdida post implantación y algunos retrasos del desarrollo físico, aunque también se evidencia escasa información que permita afirmar ciertamente los efectos adversos de este medicamento.

Los efectos adversos de Lacosamida son los relacionados con la viso-motricidad y por lo general no se ha evidenciado más efectos adversos debido a la escasa información encontrada sobre este fármaco usado durante la gestación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Epilepsia [Internet]. 2019 [citado 20 de noviembre de 2021]. Disponible en: [Link](#)
2. Jazmín A, Leonora L, Osvaldo M. Malformaciones congénitas en hijos de madres epilépticas con y sin tratamiento con anticonvulsivantes. Salud pública [Internet]. México, 2012 [citado 27 de diciembre de 2021]; 54(6): 579-586. Disponible en: [Link](#)
3. Organización Panamericana de Salud, Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la Epilepsia en Latinoamérica [Internet]. 2008 [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: [Link](#)
4. Sanchez M. H, Jimenez MV. J, Donaire L, Carballo D. Epilepsia en embarazadas [Internet]. 2019 [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: [Link](#)

5. Nariño D. Epilepsia y embarazo. En: Asociación Colombiana de Neurología. [Internet]. 2003 [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: [\[Link\]](#)
6. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Oficina de Estadística e Informática [Internet]. 2017 [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: [\[Link\]](#)
7. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Boletín estadístico [Internet]. 2020 [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: [\[Link\]](#)
8. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica de epilepsia [Internet]. 2015 [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: [\[Link\]](#)
9. López R. Epilepsia, tratamiento farmacológico y su monitoreo [Internet]. Revista Cúpula 2016; [citado 27 de diciembre de 2021] Disponible en: [\[Link\]](#)
10. Martínez M, Peña P, Perez I, Escartin A, Martin M, Forcadas M. Estudio comparativo del uso de fármacos antiepilépticos durante el embarazo en un periodo de 12 años. Eficacia de los nuevos fármacos lamotrigina, levetiracetam y oxacarbamecina [Internet]. 2018 [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: [\[Link\]](#)
11. Jacob, S., Nair, A.B. An Updated Overview on Therapeutic Drug Monitoring of Recent Antiepileptic Drugs. *Drugs R D* 16, 303–316 (2016). DOI: [\[Link\]](#)
12. Ministerio de Salud. PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES [Internet]. 2018 [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: [\[Link\]](#)
13. Vaccaro C, Shakeri A, Czaplinski E, Eltonsy S. New-generation antiepileptic drugs during pregnancy and the risk of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Popul Ther Clin Pharmacol* [Internet]. el 14 de octubre de 2020 [citado el 12 de enero de 2022];27(4): e1–18. Disponible en: [\[Link\]](#)
14. Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, Provinciali L, Silvestrini M. Lacosamide during pregnancy and breastfeeding. *Neurol Neurochir Pol*. junio de 2017;51(3):266-9. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.03.003
15. de Jong J, Garne E, de Jong-van den Berg LTW, Wang H. The Risk of Specific Congenital Anomalies in Relation to Newer Antiepileptic Drugs: A Literature Review. *Drugs - Real World Outcomes* [Internet]. el 1 de junio de 2016 [citado el 12 de enero de 2022];3(2):131–43. Disponible en: [\[Link\]](#)
16. Vazquez B, Tomson T, Dobrinsky C, Schuck E, O'Brien TJ. Perampanel and pregnancy. *Epilepsia* [Internet]. el 1 de marzo de 2021 [citado el 27 de diciembre de 2021];62(3):698–708. Disponible en: [\[Link\]](#)
17. Christensen J, Pedersen HS, Kjaersgaard MIS, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ, et al. Apgar-score in children prenatally exposed to antiepileptic drugs: a population-based cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2015 [citado el 12 de enero de 2022];5(9). DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007425
18. Fricke-Galindo I, Jung-Cook H, LLerena A, López-López M. Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos. *Neurología* [Internet]. el 1 de abril de 2018 [citado el 12 de enero de 2022];33(3):165–76. Disponible en: [\[Link\]](#)
19. Voinescu PE, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy. *Expert Rev Neurother* [Internet]. el 3 de octubre de 2015 [citado el 12 de enero de 2022];15(10):1171. DOI: 10.1586/14737175.2015.1083422
20. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Antiepileptic drug polytherapy in pregnant women with epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018;138(2):115-21. DOI: [\[Link\]](#)
21. Pulman J, Bromley R, Adab N, Greenhalgh J, McKay AJ, Smith CT, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. el 14 de noviembre de 2012 [citado el 14 de enero de 2022];(11). Disponible en: [\[Link\]](#)
22. Giménez A, Pacchiarotti I, Gil J, Murru A, Gomes SP, Pinzón JE, et al. Adverse outcomes during pregnancy and major congenital malformations in infants of patients with bipolar and schizoaffective disorders treated with antiepileptic drugs: A systematic review. *Psychiatr Pol* [Internet]. 2019 [citado el 14 de enero de 2022];53(2):223–44. Disponible en: [\[Link\]](#)
23. Zamorano M, Carrillo M, Malde J, Gallo J, Puertas A. Resultados obstétricos en gestantes con epilepsia. *Rev Latin Perinat* [Internet]. el 12 de julio de 2019 [citado el 14 de enero de 2022];22(1). Disponible en: [\[Link\]](#)
24. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* [Internet]. el 5 de mayo de 2017 [citado el 12 de enero de 2022];15(1). DOI: 10.1186/s12916-017-0845-1
25. Novoa A. La Epilepsia en la mujer embarazada. [Internet]. *Revista Médica Cambios*. 2014 [citado el 14 de enero de 2022]. p. 67–71. Disponible en: [\[Link\]](#)
26. Gedzelman E, Meador KJ. Antiepileptic drugs in women with epilepsy during pregnancy. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2012 [citado el 14 de enero de 2022];3(2):71. DOI: 10.1177/2042098611433192

27. Castilla-Puentes R, Ford L, Manera L, Kwartá RF, Ascher S, Li Q. Topiramate monotherapy use in women with and without epilepsy: Pregnancy and neonatal outcomes. *Epilepsy Res.* el 1 de mayo de 2014;108(4):717–24. Disponible en: [\[Link\]](#)
28. Tomson L. Riesgo comparativo de malformaciones congénitas mayores con ocho fármacos antiepilépticos diferentes: un estudio prospectivo de cohortes del registro EURAP - Red Latinoamericana de Pediatría y Neonatología. *Rev Divulg científica en pediatría y Neonatal* [Internet]. 2018 [citado el 14 de enero de 2022];1–2. Disponible en: [\[Link\]](#)
29. Sanabria A, Álvarez V, Livengood M de los Á. Clinicas de Neurociencias. Cognición en neurociquiatría [Internet]. 2018 [citado el 14 de enero de 2022]; 3: 256. Disponible en: [\[Link\]](#)
30. Alicino AM, Falcicchio G, Boero G, Santarcangelo G, Francavilla T, Trojano M, et al. Perampanel during pregnancy: Description of four cases. *Epilepsy Behav Rep.* 2021; 16: 100490. Italia, 2021 [citado el 28 de diciembre del 2021] Disponible en: [\[Link\]](#)
31. Chong DJ, Lerman AM. Practice Update: Review of Anticonvulsant Therapy. *Curr Neurol Neurosci Reports* 2016 164 [Internet]. el 16 de marzo de 2016 [citado el 12 de enero de 2022];16(4):1–14. Disponible en: [\[Link\]](#)
32. Zutshi D, Millis S, Basha M, Daime M, Srinivas M. Lacosamide serum concentrations during pregnancy. [Internet] USA, 2021 [citado el 28 de diciembre del 2021] Disponible en: [\[Link\]](#)
33. Golembesky A, Cooney M, Craig J, Taeter C, Tofighy A, Dedeken P. Outcomes following exposure to the antiepileptic drug lacosamide during pregnancy – results from a global safety database (P5.231). *Neurology* [Internet]. 18 de abril de 2017 [citado 27 de diciembre de 2021];88(16 Supplement). Disponible en: [\[Link\]](#)
34. Gutiérrez AM. Número especial Epilepsia y embarazo. *Acta Neurol Colomb* [Internet]. 2005 [citado el 14 de enero de 2022];21(1). Disponible en: [\[Link\]](#)
35. Vila Cerén C, Demestre Guasch X, Raspall Torrent F, Elizari Saco MJ, Sala Castellví P, Martínez Nadal S. Topiramato y embarazo. Recién nacido con anomalías óseas. *An Pediatría* [Internet]. el 1 de octubre de 2005 [citado el 14 de enero de 2022];63(4):363–5. Disponible en: [\[Link\]](#)
36. Knight R, Wittkowski A, Bromley RL. Neurodevelopmental outcomes in children exposed to newer antiseizure medications: A systematic review. *Epilepsia* [Internet]. el 1 de agosto de 2021 [citado el 14 de enero de 2022];62(8):1765–79. Disponible en: [\[Link\]](#)

Contribuciones:

Todos los autores: Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño de proyecto, interpretación de datos, análisis de resultados y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.