

AGENESIA DE MIEMBROS SUPERIORES EN EL FETO DE UNA MADRE EXPUESTA A TOPIRAMATO

ABSENSE OF SUPERIOR LIMBS IN A FETUS OF A MOTHER EXPOSED TO TOPIRAMATE

Mar Gimeno-Vicente ^{1,a}, Isabel Moscardó-Chafer ^{1,a}

Filiación:

¹ Hospital Lluís Alcanyis, Valencia, España

^a Médico especialista en Ginecología y Obstetricia

Cómo citar el artículo: Gimeno-Vicente M, Moscardó-Chafer I. Agenesia de miembros superiores en el feto de una madre expuesta a Topiramato. *Revista Internacional de Salud Materno Fetal*. 2024; 9(1): z5-z9. DOI: 10.47784/rismf.2024.9.1.330

Financiamiento: Autofinanciado

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés

Correspondencia:

Mar Gimeno Vicente

Correo electrónico:

mar.gimeno94@gmail.com

Recibido: 03-01-2024

Revisión: 15-02-2024

Aprobado: 01-03-2024

Anticipada: 31-03-2024

Publicado: 31-03-2024



RESUMEN

El topiramato es un agente farmacológico antiepiléptico de nueva generación, empleado para el tratamiento de crisis parciales y tónico-clónicas primarias en adultos y niños, en monoterapia o en combinación con otros fármacos, y como profilaxis de la migraña en adultos, así como para el alcoholismo, la obesidad, y el trastorno bipolar entre otros. En los últimos años, han sido publicados numerosos casos de malformaciones congénitas y retraso de crecimiento intrauterino en neonatos de madres expuestas a este fármaco durante la gestación. Se presenta el caso de un feto con agenesia de ambos miembros superiores en una madre expuesta a topiramato durante el primer trimestre, sin otros factores asociados ni otro posible agente causal detectado

Palabras clave: Topiramato, Malformación, Miembros superiores, Agenesia (Fuente: DeCS, BIREME)

ABSTRACT

Topiramate is a new-generation pharmacological agent, used to treat partial and tonic-clonic epileptic seizures in adults and children, alone or in combination with other drugs, and as a prophylaxis of the migraine¹. It also can be used in the treatment of some pathologies such as alcoholism, obesity and bipolar disorder². In the last years, several cases of congenital malformations and restrictions in the intrauterine growth in fetuses of mothers exposed to Topiramate have been published³. We expose a clinic case of an amyelia of superior members in a fetus of a mother treated with Topiramate during the first trimester of the pregnancy, with no other possible causes related.

Key words: Topiramate, Malformation, Upper limbs (Source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

La correcta supervisión de la madre y el feto desde las primeras semanas de embarazo resulta clave para reducir los riesgos y la morbilidad materno-fetal, sobre todo en mujeres usuarias de fármacos potencialmente teratogénicos. Actualmente, se calcula que 1 de cada 250 recién nacidos en España ha sufrido exposición intrauterina a fármacos antiepilépticos; este grupo de neonatos asocia mayor riesgo de malformación, con una incidencia 2-3 veces superior a la de la población general. (1-3) Entre las posibles complicaciones destaca el retraso de crecimiento intrauterino, las alteraciones craneofaciales y digitales y los defectos del tubo neural (4,5). Este riesgo se ve influido por distintos factores, siendo el tipo de antiepiléptico, la dosis y la concentración en plasma fetal algunos de los condicionantes con mayor impacto (6). Para el caso concreto del Topiramato, se publicó una revisión bibliográfica en la que se constató un incremento del riesgo de defectos del cierre palatino, afectando a 5 de cada 1000 fetos de gestantes expuestas a este fármaco en primer trimestre (2,7). En septiembre de 2023, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), publicó un comunicado alertando del riesgo de este fármaco y sus posibles efectos sobre el feto (1).

Se expone el caso de una gestante de 30 años, expuesta durante las primeras 11 semanas de embarazo a 50 mg diarios de Topiramato, cuyo feto presenta agenesia de miembros superiores, sin otras causas identificables que expliquen esta malformación.

PRESENTACIÓN DE CASO

Presentamos el caso de una paciente de 30 años, secundigesta, con una interrupción voluntaria del embarazo en la primera gestación, con fecha de última regla (FUR) 28 de agosto de 2023. Como antecedentes de interés, presenta diagnóstico de síndrome de atracones y dificultad para el control de impulsos de varios años de evolución, manejado por su médico de atención primaria (MAP) con Topiramato 50 mg diario, por la noche, y Fluoxetina 40 mg diario, por la mañana. En octubre de 2023, en la semana 11 de gestación, la paciente contacta con su MAP para comunicarle que está embarazada, momento en el cual se indica la

interrupción del topiramato por sus potenciales riesgos teratogénicos.

La gestante presenta un control deficitario del embarazo en las primeras semanas, sin realizarse el cribado estandarizado de cromosopatías y preeclampsia de primer trimestre, produciéndose el primer contacto en nuestro centro en la semana 20 de gestación, cuando acude para la ecografía morfológica.



Figura 1. Ausencia total de ambos miembros superiores

En la semana 20+3 días, se lleva a cabo el estudio ecográfico del segundo trimestre, evidenciándose un feto único, con movimientos activos espontáneos. Las biometrías fetales son acordes a 20+5 semanas, con un peso fetal estimado de 378g. El cordón umbilical, la placenta y el líquido amniótico no presentan alteraciones aparentes. Durante el estudio anatómico fetal se detecta la ausencia total de ambos miembros superiores, con

presencia de escápulas izquierda y derecha, pero sin húmeros (**Figura 1**). El resto de las estructuras estudiadas, incluyendo cráneo y cara, corazón, cavidad torácica, pared abdominal, riñones, hígado, columna, miembros inferiores y genitales externos, correspondientes a sexo femenino (**Figura 2**), no presentan malformaciones ecográficamente visibles.



Figura 2. Miembros inferiores

Se explica los hallazgos a la paciente y su acompañante, así como la posibilidad de realizar una prueba invasiva para estudio genético, pero la gestante decide libremente interrumpir la gestación dada la malformación. En esta visita se realiza también una extracción sanguínea para el análisis de las serologías básicas del embarazo, así como el espectro de anticuerpos irregulares (EAI), grupo sanguíneo y cribado tiroideo. Los resultados obtenidos fueron:

- Serologías: negativas para toxoplasma, sífilis, virus de la inmunodeficiencia humana, y virus de la hepatitis B y C. Resultado positivo para rubeola.
- EAI: negativo
- Grupo sanguíneo: 0+

- Cribado tiroideo: TSH 1.11 g/dL

Una vez tomada la decisión de interrumpir, la paciente firma los consentimientos informados y se ponen en marcha los trámites administrativos pertinentes. Se cita a la gestante 72 horas después para llevar a cabo el procedimiento. En el momento de ingreso, se colocan 2 comprimidos de mifepristona a nivel vaginal, 400 mg en total; a las 36 horas, se administra 800 mcg de misoprostol vía vaginal y, seguidamente, se administra de forma pautaada 400 mcg de misoprostol cada 3 horas, recibiendo en total 3 dosis. Posteriormente, la paciente inicia trabajo de parto y se produce la expulsión fetal y el alumbramiento placentario sin incidencias (**Figura 3**). Feto y placenta son remitidos a Anatomía Patológica para su estudio necrótico. El puerperio cursa sin incidencias y tras 24 horas de ingreso para observación, la paciente es dada de alta.



Figura 3. Feto en Anatomía Patológica

DISCUSIÓN

El topiramato es un monosacárido con un grupo sulfamato. Inicialmente se desarrolló para el tratamiento de la diabetes mellitus gracias a su

acción hipoglucemiante, pero desde los años 90 es empleado como agente antiepiléptico. Ejerce su acción actuando sobre los receptores de glutamato y anhidrasa carbónica de los canales de potasio, calcio y sodio dependientes de voltaje de la neurona, donde modula la acción del receptor GABA y aumenta el flujo de ion cloruro al interior celular. Actualmente, sus indicaciones terapéuticas son diversas, incluyendo las crisis convulsivas parciales, la epilepsia generalizada, el trastorno bipolar y otras alteraciones psiquiátricas, así como la profilaxis de las crisis migrañosas.

A nivel animal, se ha probado su efecto sobre el crecimiento fetal, produciendo defectos del crecimiento y retraso en la maduración ósea, así como malformaciones en distintos niveles de las extremidades (3).

A nivel humano, presenta capacidad para atravesar la placenta, y se ha descrito presencia del fármaco en el cordón umbilical en las mismas concentraciones que en sangre materna (5), presentando efectos adversos dosis-dependiente (3). De hecho, estudios demuestran presencia del fármaco incluso en el puerperio, hasta 3 semanas después del parto, tanto en sangre como en la leche materna, probándose una relación entre la concentración en plasma y en leche, con una eliminación de hasta el 23% de la dosis diaria materna a través de la leche (8).

La nota de seguridad publicada por la AEMPS alertó de un posible aumento del riesgo de alteraciones del neurodesarrollo, entre las que destaca mayor probabilidad de trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, así como, mayor riesgo de malformaciones congénitas y defectos de crecimiento intrauterino (1), por lo que actualmente la AEMPS recomienda evitar el topiramato durante la gestación, salvo en cuadros para los que no exista otra alternativa terapéutica (1). En mujeres en edad fértil no gestantes que vayan a ser tratadas con topiramato, se recomienda el uso de doble método anticonceptivo, que combine uno hormonal y otro de barrera, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después de su interrupción (1). Es importante recalcar la recomendación de uso de método barrera ya que se ha probado una disminución de la efectividad de los anticonceptivos

hormonales durante la toma de topiramato por la competitividad por el citocromo P450 (1) durante su metabolización. Antes de iniciar la toma de topiramato se recomienda realizar una prueba de gestación, así como informar de los riesgos asociados en caso de embarazo.

En el caso de recién nacidos nutridos con lactancia materna de madres tratadas con hasta 200mg de topiramato, han sido descritos efectos adversos tales como diarrea, somnolencia, irritabilidad y crecimiento inadecuado (2,8).

El estudio de los riesgos derivados de la exposición fetal a topiramato se remonta a los últimos años del siglo XX, y sus hallazgos fueron recogidos por el grupo de trabajo de la revista *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (7), en un metaanálisis en el que se incluyeron distintos estudios. Uno de ellos, comparó 785 casos de labio leporino y 6986 casos control, detectando un riesgo 10 veces superior para desarrollar esta malformación en el grupo de pacientes expuestos al fármaco. Otro de los estudios incluidos recogió 2283 casos de labio leporino confrontados con 8494 controles, evidenciando un riesgo 3,4 veces mayor (7).

En el caso expuesto previamente, no se ha podido probar un agente causal ni otros antecedentes favorecedores de la malformación fetal distinto a la exposición materna a topiramato, por lo que se establece la toma del fármaco como causa posible de la agenesia de miembros, dadas las alertas sanitarias publicadas por las distintas sociedades científicas, y los casos previamente publicados en la literatura.

En conclusión, el topiramato es un fármaco del grupo de antiepilépticos, empleado para el tratamiento de distintas patologías neurológicas y psiquiátricas. Su uso se ha relacionado con malformaciones fetales a distintos niveles, por lo que actualmente se contraindica en mujeres gestantes y se debe emplear un método anticonceptivo altamente eficaz en pacientes en edad fértil que expuestas a él. Durante la lactancia, también hay riesgo para el neonato ya que se excreta por lactancia materna en cantidad dosis-dependiente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Topiramato: nuevas medidas para evitar la exposición en mujeres embarazadas. Ministerio de sanidad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2023.
2. Topiramate. National library of medicine, NIH. 2023
3. Topiramato y embarazo. Recién nacido con anomalías óseas. C. Vila Cerén, X. Demestre Guasch, F. Raspall Torrent, MJ. Elizari Saco, P. Sala Castellví, S. Martínez Nadal. *Anual Pediatrics* 2005; 63(4): 363-5
4. Uso de anticonvulsivos durante el embarazo y riesgo de malformaciones en el recién nacido: metanálisis. AM Gutiérrez-Alvarez. *Rev Neurol*. 2003; 37(1): 1022-8.
5. Modificaciones de la información de los medicamentos autorizados por procedimiento puramente nacional que contienen Topiramato. Departamento de medicamentos de uso humano. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. 2017
6. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: Implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. Lindhout D, Omtzigt JG. *Epilepsia*. 1994; 35: 19-28
7. Topiramate: a novel risk factor for IUGR and LBW?. Mittendorf, Robert et al. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, Volume 204, Issue 1, S240
8. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: Preliminary observations. Öhman I, Vitols S, Luef G, Söderfeldt B, Tomson T. *Epilepsia*. 2002; 43: 1157-60

Contribuciones:

Todos los autores: Realizaron la revisión bibliográfica, traducción de artículos, análisis y discusión de la información, redacción del documento, revisión, corrección y aprobación del manuscrito.