

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Levetiracetam y lamotrigina en monoterapia producen menor riesgo de malformaciones durante el embarazo

Cabrera Morente L¹, Aparicio Rodrigo M²

¹Pediatra. CS San Felipe. Distrito Sanitario de Jaén. Jaén. España.

²Pediatra. CS Entrevías. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Correspondencia: Laura Cabrera Morente: lauramorente@hotmail.com

Palabras clave en español: epilepsia; fármacos antiepilépticos; gestación; lactantes; malformaciones congénitas; recién nacidos.

Palabras clave en inglés: epilepsy; anticonvulsants; pregnancy; congenital malformations; infant, newborn.

Fecha de recepción: 12 de abril de 2024 • **Fecha de aceptación:** 24 de mayo de 2024

Fecha de publicación del artículo: 5 de junio de 2024

Evid Pediatr. 2024;20:24.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Cabrera Morente L, Aparicio Rodrigo M. Levetiracetam y lamotrigina en monoterapia producen menor riesgo de malformaciones durante el embarazo. Evid Pediatr. 2024;20:24.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2024;20:24>.

©2005-24 • ISSN: 1885-7388

Levetiracetam y lamotrigina en monoterapia producen menor riesgo de malformaciones durante el embarazo

Cabrera Morente L¹, Aparicio Rodrigo M²

¹Pediatra. CS San Felipe. Distrito Sanitario de Jaén. Jaén. España.

²Pediatra. CS Entrevías. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Correspondencia: Laura Cabrera Morente: lauramorente@hotmail.com

Artículo original: Bromley R, Adab N, Bluett-Duncan M, Clayton-Smith J, Christensen J, Edwards K, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;8(8):CD010224.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la exposición intraútero a determinados fármacos anticonvulsivantes se asoció a un mayor riesgo de ciertas malformaciones congénitas mayores que, en muchos casos, fueron dosis-dependientes. El levetiracetam y la lamotrigina parecen ser los fármacos asociados con el nivel más bajo de riesgo, pero se necesitan más datos, en particular en relación con los tipos individuales de malformación y las dosis más altas. Para muchos de los medicamentos anticonvulsivantes considerados en esta revisión, hubo muy pocos datos para llegar a conclusiones.

Comentario de los revisores: esta revisión permite orientar sobre el fármaco antiepiléptico más adecuado para las pacientes con epilepsia que decidieran quedarse embarazadas, de forma que podría intentar cambiarse este hacia los fármacos menos teratogénicos (los más aconsejables son lamotrigina o levetiracetam) previo a la gestación, e intentar reducir la dosis de las tomas en los fármacos antiepilépticos dosis-dependientes (valproato, fenobarbital, carbamazepina o lamotrigina).

Palabras clave: epilepsia; fármacos antiepilépticos; gestación; lactantes; malformaciones congénitas; recién nacidos.

Levetiracetam and lamotrigine in monotherapy produce a lower risk of malformations during pregnancy

Authors' conclusions: exposure in the womb to certain anti-seizure medications was associated with an increased risk of certain major congenital malformations which, in many cases, is dose dependent. Levetiracetam and lamotrigine appear to be the anti-seizure medications associated with the lowest level of risk, but more data are needed, particularly concerning individual types of malformation and higher doses. For many of the antiseizure medications considered in this review, there were too little data to reach conclusions.

Reviewers' commentary: this review provides guidance on the most appropriate antiepileptic drug for patients with epilepsy who decide to become pregnant, so that they could try to change to less teratogenic drugs (the most advisable are Lamotrigine or Levetiracetam) prior to pregnancy and try to reduce the dose of dose-dependent antiepileptic drugs (valproate, phenobarbital, carbamazepine or lamotrigine).

Key words: epilepsy; anticonvulsants; pregnancy; congenital malformations; infant, newborn.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar si la exposición a fármacos antiepilépticos (FAE) durante el embarazo está relacionada con malformaciones congénitas mayores (MCM) y qué tipo de ellas.

Diseño: revisión sistemática con metanálisis cuando fue posible.

Fuentes de datos: se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos hasta febrero de 2022: Registro Cochrane de Estudios (Cochrane Register of Studies, CRS Web), MEDLINE, SCOPUS, y ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry de la OMS (ICTRP). Se incluyeron comunicaciones a congresos y revisión de la bibliografía de artículos originales. No se impusieron restricciones de idioma.

Selección de estudios: se incluyeron estudios de cohortes prospectivos, estudios de cohortes establecidos dentro de registros de embarazos, ensayos controlados aleatorizados y estudios epidemiológicos con datos de registros sanitarios rutinarios. Las participantes fueron mujeres con epilepsia que tomaban FAE; los dos grupos de control fueron mujeres sin epilepsia y mujeres con epilepsia no tratadas. De 12 296 artículos preseleccionados sin duplicados se incluyeron 49.

Extracción de datos: cinco autores, de forma independiente, seleccionaron los estudios resolviendo las discrepancias por consenso. Ocho autores realizaron la extracción de datos y analizaron el riesgo de sesgo mediante la herramienta ROBINS I de la Cochrane, adaptada para el uso en esta revisión. Se realizó un metanálisis cuando fue posible; el resto de los estudios se incluyó en forma narrativa. Dadas las diferencias entre los estudios, se realizó un metanálisis estratificado en base al tipo de estudio, tipo de pacientes incluidos y fármacos comparados, se emplearon modelos de efectos fijos y efectos aleatorios. Se analizó la heterogeneidad entre los estudios utilizando los métodos I^2 y ji-cuadrado cuando fue posible, considerando heterogéneos los estudios con $I^2 \geq 50\%$ y $p < 0,01$ para ji-cuadrado. Se intentó analizar el sesgo de publicación, pero no se dispuso de datos suficientes. La variable principal fue la presencia de MCM. Como variables secundarias se incluyeron los tipos específicos de MCM. Se realizó análisis de sensibilidad.

Resultados principales: se incluyeron 49 estudios y 45 metanálisis. La prevalencia general de MCM de mujeres sin epilepsia fue de 2,1% (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 1,5 a 3,0) en estudios de cohortes y de 3,3% (IC 95: 1,5 a 7,1) en estudios de registros sanitarios; y para mujeres con epilepsia sin tratamiento de 3,0% (IC 95: 2,1 a 4,2) y 3,2% (IC 95: 1,7 a 6,1), respectivamente. Se encontró un mayor riesgo de MCM en pacientes con epilepsia en tratamiento. Los resultados para fármacos específicos se exponen en la **Tabla 1**.

Los niños expuestos a valproato (VPA) tuvieron el mayor riesgo de malformación en comparación con hijos de mujeres sin epilepsia, seguido por topiramato (TPM). Los FAE que menor riesgo presentaron fueron la carbamazepina (CBZ), el levetiracetam (LEV) y la lamotrigina (LTG) (**Tabla 1**). No se encontraron diferencias para el clonazepam, la gabapentina ni la oxcarbazepina. En las comparaciones entre FAE, los niños expuestos a VPA tuvieron el mayor riesgo de MCM, y los expuestos a LEV o LTG, los más bajos.

Encontraron tasas significativamente más altas de malformaciones específicas que asociaban la exposición a fenobarbital (FB) con malformaciones cardíacas y la exposición a VPA con malformaciones del tubo neural, cardíacas, oro y craneofaciales y esqueléticas. Se encontró una asociación dosis-dependiente con la MCM para VPA, CBZ, FB y LTG.

Conclusión: los niños expuestos a FAE durante el embarazo tienen mayor riesgo de tener una MCM y el nivel de riesgo viene determinado por la dosis de exposición intraútero. Levetiracetam y lamotrigina son los antiepilépticos asociados con menos riesgo de MCM a dosis baja, pero se precisan más datos para sacar conclusiones definitivas.

Conflicto de intereses: varios de los autores manifestaron presentar conflicto de interés debido al patrocinio por asistencia a reuniones y conferencias educativas sobre epilepsia. Un autor lidera la Auditoría Nacional de Gestión de Epilepsia en Hospitales, que es financiada por una casa comercial.

Fuente de financiación: apoyo salarial de universidades públicas del Reino Unido. Beca posdoctoral del Instituto Nacional de Investigación en Salud del Reino Unido. Fundación Cochrane.

Tabla 1. Riesgo de malformaciones según fármaco y comparación de madres que reciben la medicación con madres no epilépticas o epilépticas sin medicación

Fármaco	Riesgo MFM	Mujeres con epilepsia con TTO vs. Mujeres sin epilepsia RR (IC 95) [NP]		Mujeres con epilepsia con TTO vs. Mujeres con epilepsia sin TTO RR (IC 95) [NP]		Peculiaridad
		Cohortes	Registros sanitarios	Cohortes	Registros sanitarios	
Valproato	9,7-9,8%	5,53 (3,29-9,29) [10]	2,29 (1,71-3,08) [3]	2,77 (2,03-3,79) [17]	3,01 (2,42-3,75) [4]	Dosis-dependiente Espinal, esqueleto, cardíaca, facial
Carbamazepina	4,0-4,7%	2,3 (1,47-3,59) [13]	1,14 (0,80-1,64) [2]	1,44 (1,05-1,96) [20]	1,42 (1,10-1,83) [4]	Dosis-dependiente
Fenobarbital	6,3-8,8%	3,22 (1,84-5,65) [8]	DL	1,64 (0,94-2,83) [13]	DL	Cardíacas Dosis-dependiente
Fenitoína	5,4-6,8%	3,81 (1,91-7,57) [8]	ND	2,01 (1,29-3,12) [15]	ND	
Lamotrigina	2,7-3,5%	1,97 (1,16-3,39) [7]	1,19 (0,86-1,64) [2]	1,04 (0,66-1,63) [8]	1,00 (0,79-1,28) [3]	Dosis-dependiente
Levetiracetam	2,6-2,8%	2,20 (0,98-4,93) [4]	0,67 (0,17-2,66) [1]	0,71 (0,39-1,28) [6]	0,82 (0,39-1,71) [2]	
Topiramato	3,9-4,1%	4,07 (1,64-10,14) [3]	DL	1,37 (0,57-3,27) [5]	DL	

DL: datos limitados; IC 95: intervalo confianza 95%; MFM: malformaciones congénitas mayores; ND: no dato; NP: número de estudios incluidos;

RR: riesgo relativo; TTO: tratamiento.

En negrita, los datos con diferencia significativa.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la epilepsia es una enfermedad que afecta al 1% de la población. Un tercio de las mujeres que reciben tratamiento con FAE están en edad reproductiva. Entre el 0,5 y el 0,6% de los embarazos está expuesto a un FAE, con el consiguiente riesgo de defectos cardiacos, del tubo neural y craneofaciales. La mayoría de las mujeres con epilepsia deben continuar con su tratamiento durante el embarazo. Varios estudios indican riesgo teratogéno de los FAE^{1,2}, pero existen resultados contradictorios con respecto al grado de riesgo y el tipo de MCM. De ello deriva la importancia de realizar una revisión sistemática con metaanálisis para poder aconsejar a estas mujeres sobre el tratamiento más adecuado antes y durante la gestación.

Validez o rigor científico: la población de estudio está bien definida. La búsqueda bibliográfica fue exhaustiva, el tipo de estudios, adecuado (cohortes prospectivas y estudios basados en registros de datos), así como los criterios de inclusión y exclusión de dichos estudios. La evaluación de la validez de los estudios incluidos se hizo mediante la herramienta ROBINS-I, adecuada para estudios observacionales, que fueron la mayor parte de los incluidos en esta revisión. Debido a que esta herramienta está diseñada para estudios de tratamiento y no de farmacovigilancia, se tuvo que hacer una adaptación en la que participaron todos los autores siguiendo un proceso adecuado. Dado que la mayoría de los estudios fueron observacionales, el riesgo de sesgo fue alto, pero diferente entre estudios, y complementarios entre ellos, por lo que los autores concluyen que las diferencias encontradas no son debidas a ellos. Se analizó la heterogeneidad entre estudios mediante I² y ji-cuadrado. Cuando los estudios fueron homogéneos se utilizó un modelo de efectos fijos para el metanálisis. Cuando fueron heterogéneos se utilizaron los dos modelos: efectos fijos y efectos aleatorios. No se hizo metanálisis cuando la heterogeneidad fue alta, y en estos casos los resultados se presentaron de forma narrativa. Se tuvieron en cuenta los resultados importantes para la toma de decisiones y se hizo una valoración beneficio/riesgo.

Importancia clínica: la revisión sistemática encontró una prevalencia de MCM en hijos de mujeres sin epilepsia entre 2,1-3,3%, y en el caso de mujeres con epilepsia sin tratamiento farmacológico, entre 3,0-3,2%. Al comparar con mujeres en tratamiento con FAE, aunque los RR fueron grandes, las diferencias de riesgo (DR) fueron pequeñas. Considerando solo los resultados de los estudios de cohortes, se encontraron las DR descritas en la **Tabla 2**.

Aunque las DR fueron pequeñas, al tratarse de MCM se considerarían clínicamente relevantes y son el clínico y el paciente los que deben ponderar estos riesgos en relación con los beneficios potenciales de la medicación. Se trata de la revisión sistemática publicada con datos más recientes y no se puede comparar con otras. En esta revisión se confirma el riesgo de MCM asociado al

Tabla 2. Diferencias de riesgo

	Mujeres sin epilepsia	Mujeres con epilepsia sin tratamiento
VPA (valproico)	0,07 (0,04 a 0,10)*	0,06 (0,04 a 0,07)*
CBZ (carbamazepina)	0,02 (0,01 a 0,03)*	0,01 (0,00 a 0,02)*
FB (fenobarbital)	0,04 (0,01 a 0,07)*	0,02 (-0,01 a 0,06)
FI (fenitoína)	2,2 (0,7 a 6,7)*	0,03 (0,01 a 0,05)
LMT (lamotrigina)	0,01 (0,00 a 0,03)*	0,00 (-0,01 a 0,01)
LEV (levetiracetam)	0,01 (0,00 a 0,03)	0,01 (-0,03 a 0,01)
TPM (topiramato)	4,07 (1,64 a 10,14)*	0,01 (-0,03 a 0,04)

*Diferencia significativa.

tratamiento con CBZ, VPA y FB, y se describe el riesgo asociado a TPM y FI. El fármaco asociado con mayor riesgo es el VPA, además con más tipos de malformaciones y un efecto dosis-dependiente. Le siguen el FB, la FI, la CBZ y el topiramato, por orden. Los fármacos más seguros fueron la LMT y el LVT, con mayor número de estudios para la primera y, por tanto, datos más robustos. La LMT presenta un escaso mayor riesgo de malformaciones en comparación con las mujeres sin epilepsia en estudios de cohortes, que no se mantiene en los estudios de registros sanitarios, y ninguno de los dos (LMT ni LVT) presenta diferencias de riesgo al comparar con mujeres epilépticas sin tratamiento.

Aplicabilidad en la práctica clínica: esta revisión permite orientar sobre el FAE más adecuado para las pacientes epilépticas que decidan quedarse embarazadas, intentando cambiar este hacia los FAE menos teratogénicos (los más aconsejables son LMT o LVT) previo a la gestación, e intentar reducir la dosis en los FAE dosis-dependientes (VPA, PB, CBZ o LMT).

Deberían realizarse estudios no solo con monoterapia, ya que muchas pacientes están controladas con dos FAE, sino sobre el momento del embarazo con más riesgo para cada FAE, así como analizar los riesgos de MCM de los FAE más recientes y las dosis óptimas de los fármacos dosis-dependientes.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JC, Loring DW, et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology*. 2006;67:407-12.
2. Tomson T, Battino D, Bonizoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011;10:609-17.