



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Tratamiento farmacológico de la epilepsia durante el embarazo

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2018

Autor: Violeta Dimitrova Yordanova

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Amelia Ramón López

Indice

Resumen.....	3
Introducción.....	5
Justificación y objetivos.....	11
Material y métodos.....	12
Resultados.....	13
Discusión.....	15
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	28



Resumen

Objetivo: Describir el tratamiento farmacológico de la epilepsia en la mujer embarazada y cómo se debe programar el embarazo, teniendo en cuenta los cambios fisiológicos que se producen y los efectos teratogénos de los fármacos.

Métodos: La revisión sistemática se ha realizado utilizando los artículos publicados en Internet, en concreto los publicados en las bases de datos bibliográficas MEDLINE (búsqueda realizada vía Pubmed) y The Cochrane Library. Para realizar la búsqueda en ambas bases de datos se han empleado los siguientes descriptores MeSH (Medical Subject Headings): “Epilepsy”, “Drug therapy” y “Pregnancy” y los filtros «Humans» y «published in the last 10 years».

Resultados: Aplicando las ecuaciones mencionadas anteriormente se han recuperado 19 referencias en MEDLINE (Pubmed), las cuales se publicaron entre 2008 y 2016 y en The Cochrane Library 1, publicada en 2014. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión solo se han aceptado seis estudios (todos publicados en MEDLINE).

Conclusiones: Se recomienda la monoterapia a la menor dosis eficaz posible y evitar el uso de fenitoína y fenobarbital durante el primer trimestre y el tratamiento con ácido valproico y la politerapia a lo largo de todo el embarazo, siempre que sea posible.

Durante la gestación las mujeres sufren una serie de cambios fisiológicos que afectan a la farmacocinética de los medicamentos y a sus concentraciones plasmáticas. Por eso, es muy importante hacer controles frecuentes de estas últimas.

También hay que tener en cuenta que los anticonceptivos que tienen estradiol aumentan el metabolismo de lamotrigina y ácido valproico, por lo tanto, cuando la mujer interrumpe el tratamiento anticonceptivo es recomendable monitorizar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.

Palabras clave: Epilepsia, Embarazo, Tratamiento farmacológico

Abstract

Objective: To describe the drug therapy of Epilepsy in pregnant woman and how pregnancy should be programmed taking into account physiological changes that happen and the drugs' teratogenic effects.

Methods: A systematic review was carried out with articles published on the Internet, in particular those published in the bibliographic databases MEDLINE (vía Pubmed) and The Cochrane Library. To do the search in both databases the following descriptors MeSH (Medical Subject Headings) have been used: "Epilepsy", "Drug therapy" and "Pregnancy" and the filters «Humans» and «published in the last 10 years».

Results: Applying the equations mentioned above, 19 references have been recovered in MEDLINE (Pubmed), which were published between 2008 and 2016 and one on The Cochrane Library, published in 2014. After applying inclusion and exclusion criteria only six studies have been accepted (all published in MEDLINE).

Conclusions: Monotherapy is recommended to the minor effective possible dose and to avoid the use of phenytoin and phenobarbital during the first quarter and the treatment with valproic acid and polytherapy and during the whole pregnancy whenever possible.

During the gestation the women suffer a series of physiological changes that affect drug pharmacokinetics and their serum concentrations. For that it is very important to do frequent controls of the above mentioned.

Also it must be taken into account that the contraceptives that have estradiol increase the metabolism of lamotrigine and valproic acid, so when the woman interrupts the contraceptive treatment it is advisable to monitor the serum concentrations of these drugs.

Keywords: Epilepsy, Pregnancy, Drug therapy

Introducción

<<La epilepsia es una enfermedad cerebral que se define por cualquiera de la siguientes circunstancias:

- Al menos dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) con más de 24 horas de separación.
- Una crisis epiléptica no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos 60%) tras la aparición de dos crisis epilépticas no provocadas.

Asimismo se considera que la epilepsia está resuelta en los sujetos con un síndrome epiléptico dependiente de la edad que han superado la edad correspondiente o en aquellos que se han mantenido sin crisis epilépticas durante los 10 últimos años y que no han tomado medicación antiepiléptica durante al menos los 5 últimos años>>.¹

Actualmente a nivel mundial hay unas 50 millones de personas que padecen epilepsia. La población general con epilepsia activa (es decir, <<ataques continuos o necesidad de tratamiento>>) oscila entre 4 y 10 por 1000 personas. No obstante, según estudios realizados la proporción es mucho mayor, entre 7 y 14 por 1000 personas, en países de ingresos bajos y medianos, es decir, alrededor del 80%.²

Cada año se diagnostican cerca de 2,4 millones de casos de epilepsia. Generalmente en los países de altos ingresos el número de nuevos casos fluctúa entre 30 y 50 casos por 100000 personas, mientras que esa cifra se duplica en los países de ingresos bajos y medianos.²

La prevalencia de personas con epilepsia en España es en torno a 400.000 casos, mientras que los casos de epilepsia activa se sitúan alrededor de 8/1.000 habitantes (360.000 casos). En cuanto a la incidencia, cada año se diagnostican entre 12.400 y 22.000 nuevos casos.³

International League Against Epilepsy (ILAE) 2017 clasifica las crisis epilépticas en:

- Crisis focales (se originan a partir de redes neuronales que se limitan a un hemisferio. Pueden ser localizadas o de distribución más amplia):
 - Automatismo: actividad motora más o menos coordinada, suele ocurrir cuando hay alteración del conocimiento, por lo que después puede producir amnesia. A menudo se parece a un movimiento voluntario.
 - Atónicas: pérdida repentina o disminución del tono muscular (sin aparente precedencia mioclónica o tónica) durante 1 o 2 segundos. Afectan a la cabeza, el torso, la mandíbula o a la musculatura de los miembros.
 - Clónicas: contracciones simétricas o asimétricas de los mismos grupos de músculos que se repiten de forma regular.
 - Mioclónicas: una o varias sacudidas repentinas, breves (<100 milisegundos) e involuntarias de grupos de músculos (músculo axial, proximal, distal). No se repiten de forma tan regular y no son tan constantes como las crisis clónicas.
 - Tónicas: aumento sostenido de la contracción muscular que puede durar de unos segundos a minutos.
 - Estado epiléptico: repentina flexión, extensión o flexión-extensión principalmente de los músculos proximal y troncal, por lo general es más constante que un movimiento mioclónico, pero no tan constante como una crisis tónica.
 - Autónomas: alteran la función del sistema nervioso autónomo afectando a las funciones cardiovasculares, gastrointestinales, termorreguladoras, vasomotoras y a las pupilas.
 - Detención de la conducta: detención de la actividad, inmovilización.

- Cognitivas: afectan a los pensamientos y funciones corticales superiores como el habla, la percepción espacial y a la memoria.
 - Emocionales: las crisis se producen con una emoción como miedo, alegría espontánea o euforia, risas o gritos.
 - Sensoriales: experiencia perceptiva que no es causada por estímulos externos.
- Crisis generalizadas (se originan en un punto y rápidamente comprometen redes de distribución bilateral (ambos hemisferios)):
 - Tónico-clónicas: secuencia que consiste en una fase tónica seguida de otra clónica.
 - Clónicas.
 - Tónicas.
 - Mioclónicas.
 - Mioclónico-tónico-clónicas: una o varias sacudidas de las extremidades de forma bilateral, seguidas de una crisis tónico-clónica.
 - Mioclónico-atónicas: una sacudida mioclónica seguida de una crisis atónica.
 - Atónicas.
 - Estado epiléptico.
 - Típicas: son de aparición repentina e interrumpen las actividades en curso; mirada en blanco y posiblemente una breve desviación ascendente de los ojos. Por lo general, el paciente no responderá cuando le hablan. La duración es de unos segundos a medio minuto con una recuperación muy rápida.
 - Atípicas: crisis de ausencia con cambios del tono que son más pronunciados que en la ausencia típica o en el inicio y el cese no es brusco.
 - Mioclónicas.

- Mioclónicas de los párpados: sacudidas de los párpados con una frecuencia mínima de tres veces por segundo, habitualmente con una desviación ascendente del ojo que por lo general dura menos de 10 segundos. Pueden ser asociadas o no a una breve pérdida de conciencia.
- Crisis desconocidas (origen desconocido):
 - Tónico-clónicas.
 - Estado epiléptico.
 - Detención de la conducta.⁴

Los métodos utilizados para realizar el diagnóstico de la epilepsia son los siguientes:

- Historia clínica. Mediante la historia clínica se diagnostican el 85% de los casos con epilepsia, debe contener información sobre los antecedentes personales y familiares del paciente, sobre la enfermedad actual y la exploración neurológica y física general.
- El electroencefalograma (EEG). Habitualmente es la prueba diagnóstica más utilizada y la más útil para estudiar la epilepsia. <<Consiste en el registro funcional de la actividad eléctrica generada por la suma temporal y espacial de los potenciales postsinápticos de las neuronas piramidales del córtex cerebral>>. Un EEG negativo o normal no excluye el diagnóstico de epilepsia.
- La magnetoencefalografía (MEG) <<es una técnica no invasiva que registra la actividad funcional cerebral mediante la captación de campos magnéticos, de esta manera permite investigar las relaciones entre las estructuras cerebrales y sus funciones >>.

- La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son las técnicas de imagen estructural que se utilizan para el diagnóstico de la epilepsia. Su función es detectar las alteraciones morfológicas que necesiten tratamiento específico.

La TC obtiene imágenes del paciente a través de radiaciones ionizantes, mientras que la RM adquiere imágenes con muy buena diferenciación tisular utilizando campos magnéticos y ondas de radiofrecuencia que actúan sobre el paciente.

- La tomografía por emisión de un fotón único (SPECT) y la tomografía de emisión de positrones (PET) se utilizan para identificar las alteraciones moleculares y funcionales de la zona epileptógena. La diferencia entre ambas es que la PET proporciona una mayor resolución espacial, mientras que la SPECT confiere una mayor resolución temporal.

Tanto en el caso de SPECT como en el caso de PET se parte de la administración intravenosa de un radiofármaco emisor de radiación gamma en el caso del SPECT o emisión positrónica en el PET.

- En cuanto a las pruebas de laboratorio destacan: hemograma, ionograma, glucemia, función renal y perfil hepático. También se puede realizar un estudio genético para el diagnóstico de enfermedades genéticas.⁵

En el contexto de la gestación, es conocido que los fármacos antiepilépticos producen efectos teratogénos en ocasiones de importante relevancia. No obstante, las crisis epilépticas son más dañinas para el feto que estos efectos teratogénicos⁷ debido a que pueden ocasionar hipoxia fetal (como resultado de la disminución del flujo sanguíneo placentario o por una apnea postcrisis), lesiones traumáticas y hemorragia intracraneal en el feto, aborto espontáneo/muerte fetal y/o materna, desprendimiento de la placenta, parto prematuro, sangrado y retraso del crecimiento fetal.⁸ Por ello, durante el

embarazo las mujeres que padecen crisis epilépticas deben continuar con su tratamiento anticonvulsivo.

Por otra parte, en las mujeres con epilepsia es necesario programar el embarazo. El comportamiento de la epilepsia en el año previo al embarazo parece ser un buen predictor de su comportamiento durante la gestación. Por lo tanto, cualquier cambio de tratamiento para optimizar el control de las crisis epilépticas debería ser realizado y completado antes de la concepción,⁵ salvo que exista un control clínico deficiente de las crisis epilépticas o toxicidad clínica, en este caso si se podrían realizar cambios durante la gestación.⁸ Se recomienda la monoterapia a la menor dosis eficaz posible debido a que con la politerapia incrementa el riesgo teratógeno. Se ha demostrado que el ácido valproico (VPA) es el fármaco antiepiléptico que produce mayor riesgo de malformaciones congénitas y que es un riesgo dosis dependiente (espinas bífidas, y reduce el coeficiente intelectual de los niños). Por lo tanto, el uso de VPA debe ser evitado si hay otras alternativas.⁹

Además, es necesaria la suplementación con ácido fólico en dosis de 0,5 a 4 mg/día desde el momento en que la mujer suspende las medidas anticonceptivas para prevenir el desarrollo de defectos del tubo neural.⁹ También se recomienda la administración de 20mg/24h de vitamina K durante las dos semanas del embarazo a aquellas madres que toman inductores del citocromo P450 debido a que estos fármacos pueden dar lugar a una alteración de la coagulación dependiente de la vitamina K y la administración de 1 mg de vitamina K vía intramuscular al recién nacido.⁷

En cambio, si la paciente no ha presentado crisis en los últimos dos o tres años podría valorarse la reducción progresiva de la dosis de los fármacos antiepilépticos hasta suspensión del tratamiento entre seis meses y un año antes del embarazo.⁸

Justificación y objetivos

Las mujeres embarazadas deben continuar con el tratamiento farmacológico para evitar las crisis epilépticas y aunque muchos fármacos antiepilépticos son potencialmente teratogénicos su beneficio es superior al riesgo. Es por ello que las gestantes epilépticas constituyen una población de riesgo en su embarazo y por ello deben planificar el tratamiento farmacológico con anterioridad a quedarse embarazadas. Asimismo hay que destacar que aunque las mujeres siguen su tratamiento anticonvulsivo, durante la gestación las mujeres sufren una serie de **cambios fisiológicos** que afectan a la farmacocinética de los medicamentos. Estos cambios pueden deberse a **factores dependientes de la madre** (disminución de la motilidad gastrointestinal, disminución de la producción de ácido clorhídrico, incremento del flujo sanguíneo pulmonar, aumento del volumen plasmático, hipoproteinemia, inducción enzimática producida por el aumento de progesterona y aumento de la filtración glomerular) **o a factores independientes** (comportamiento y propiedades de la placenta, el pH del cordón umbilical y las propiedades físico-químicas de los fármacos como la liposolubilidad, el grado de ionización, peso molecular y unión a proteínas plasmáticas). Por eso, es muy importante controlar las concentraciones plasmáticas de los fármacos en esta población.⁶

Por tanto, el objetivo del presente estudio fue describir el tratamiento farmacológico de la epilepsia en la mujer embarazada y cómo se debe programar el embarazo, teniendo en cuenta los cambios fisiológicos que se producen y los efectos teratogénicos de los fármacos.

Material y métodos

Diseño

Estudio descriptivo transversal mediante revisión sistemática.

Fuente de obtención de datos

La revisión sistemática se ha realizado utilizando los artículos publicados en Internet, en concreto los publicados en las bases de datos bibliográficas MEDLINE (búsqueda realizada vía Pubmed) y The Cochrane Library.

Tratamiento de la información

Para realizar la búsqueda en ambas bases de datos se han empleado los siguientes descriptores MeSH (Medical Subject Headings): "Epilepsy", "Drug therapy" y "Pregnancy" y los filtros «Humans» y «published in the last 10 years».

En cuanto a las ecuaciones utilizadas en MEDLINE (Pubmed) y The Cochrane Library han sido las siguientes, respectivamente:

("Epilepsy/drug therapy"[Majr]) AND "Pregnancy"[Majr]

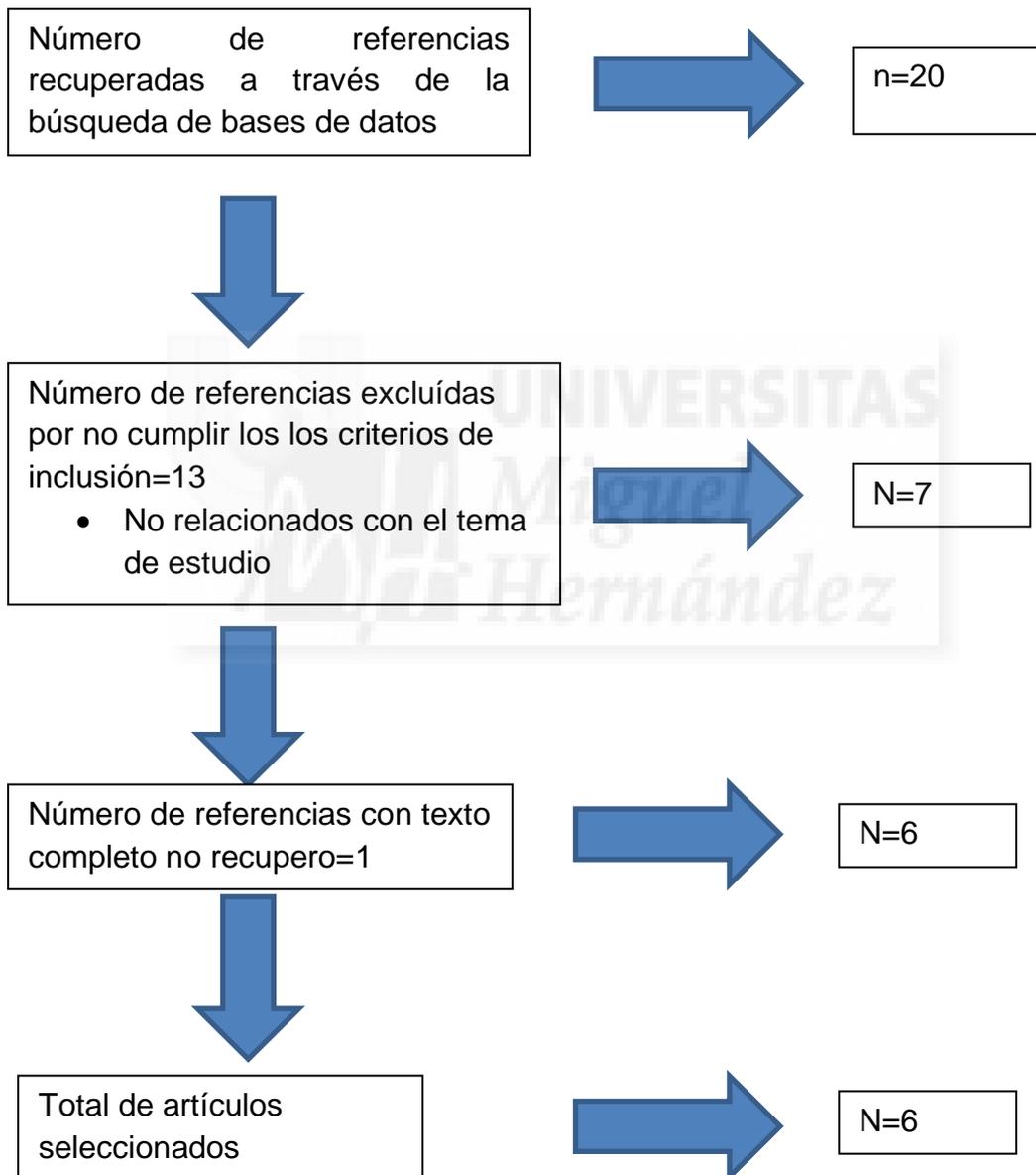
MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT] AND MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees

Selección de los artículos

Se han escogido los artículos que abordan el tratamiento farmacológico de la epilepsia en mujeres embarazadas, es decir, la búsqueda se ha restringido a estudios hechos con humanos. Además, se han elegido a aquellos trabajos que se han publicado más recientemente, en concreto en los últimos diez años. Por lo tanto, se han excluido los artículos que no estaban relacionados con el tratamiento farmacológico de la epilepsia durante el embarazo o los que no tenían una publicación reciente.

Resultados

Aplicando las ecuaciones mencionadas anteriormente se han recuperado 19 referencias en MEDLINE (Pubmed), las cuales se publicaron entre 2008 y 2016 y en The Cochrane Library 1, publicada en 2014. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión solo se han aceptado seis estudios (todos publicados en MEDLINE).



El primer estudio es una revisión sistemática que explica las principales conclusiones de los textos recuperados a través de las búsquedas de bases de datos automatizadas. Fue publicado en 2016, Berlin.¹⁰

El segundo estudio es un estudio prospectivo que se publicó en 2015, fue realizado en Italia y en él se ha evaluado el riesgo de muerte uterina (aborto espontáneo y muerte fetal) en mujeres apuntadas en EURAP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) y quienes estaban expuestas a los seis antiepilépticos más frecuentes en monoterapia (carbamazepina, lamotrigina, ácido valproico, fenobarbital, levetiracetam y oxcarbazepina) y politerapia.¹¹

El tercer estudio es una revisión sistemática que explica cómo hay que programar el embarazo, cuáles son los cambios que ocurren y cómo afecta esto a los fármacos. También explica qué es lo que ocurre con los fármacos después del embarazo. Fue publicado en 2013, Estados Unidos (EEUU).¹²

El cuarto estudio es una cohorte retrospectiva que se publicó en 2013. Ha usado la información de todos los embarazos a términos en Finlandia entre 1996 y 2008 para comparar si aumenta el riesgo cesárea, parto prematuro, bajo peso al nacer, peso para la edad gestacional, baja puntuación Apgar, necesidad de tratamiento respiratorio, ingreso en unidad de cuidado neonatal, muerte perinatal y muerte infantil en las mujeres con epilepsia que son tratadas con antiepilépticos con las mujeres que tienen epilepsia y no están tratadas farmacológicamente y con las mujeres que no tienen epilepsia. Los datos se han obtenido del Registro Nacional de Salud finlandés.¹³

El quinto estudio, publicado en 2011 es una cohorte, que ha elegido como población de estudio todas las mujeres del Quebec Pregnancy Registry (Canadá) que tenían entre 15-45 años el primer día del embarazo. En la cohorte había tres grupos: mujeres que durante el embarazo habían tomado fármacos antiepilépticos en monoterapia, mujeres embarazadas que estaban

tratadas con fármacos antiepilépticos en politerapia y mujeres embarazadas que no habían recibido tratamiento farmacológico.¹⁴

El último estudio es una revisión sistemática que trata sobre la farmacocinética de los fármacos durante el embarazo y la lactancia. Fue publicado en 2009.¹⁵

Discusión

Las mujeres embarazadas en tratamiento con fármacos antiepilépticos se consideran una población de riesgo de aborto y es necesario su seguimiento y monitorización de los fármacos, fundamentalmente porque el metabolismo cambia durante el embarazo y por los efectos teratogénicos que han demostrado tener los fármacos antiepilépticos.

Los cambios fisiológicos que ocurren durante el período de gestación pueden alterar a la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos antiepilépticos debido a que hay una disminución de la motilidad gástrica y de la concentración de albúmina, un aumento del volumen plasmático, un aumento o disminución de la capacidad metabólica y un aumento del flujo sanguíneo renal. Todo esto afecta a sus concentraciones plasmáticas, en concreto de aquellos que se metabolizan por glucuronidación como por ejemplo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y el ácido valproico. Los fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas como fenitoína y ácido valproico necesitan exámenes adicionales debido a que la disminución de los niveles de albúmina da lugar a un aumento del porcentaje de fármaco activo. La cinética de los nuevos fármacos antiepilépticos todavía no se conoce bien. El más estudiado es lamotrigina, sus concentraciones disminuyen durante el embarazo, pero aumentan bruscamente después de dar a luz. Por lo tanto, es necesario ajustar la dosis de los antiepilépticos para tener controladas las crisis. Debido a todos estos cambios la revisión de las concentraciones plasmáticas de los fármacos se debe realizar cada mes.

Se estima que la incidencia de malformaciones congénitas en la población general es del 2-3 %, mientras que en mujeres con tratamiento antiepiléptico es del 6 %. Por una parte, estudios recientes han informado que los cambios genéticos en el metabolismo de folato pueden explicar el mayor riesgo de malformaciones congénitas, en concreto los defectos del tubo neural. Pero además, algunos fármacos antiepilépticos como carbamazepina, fenitoína y valproato sódico interactúan con el metabolismo de ácido fólico causando síndrome fetal anticonvulsivo. Cabe destacar que los antiepilépticos de primera generación como benzodiazepinas, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y ácido valproico son teratógenos. Entre el 6 y el 20 % de los niños expuestos a fármacos antiepilépticos durante el embarazo tienen malformaciones congénitas menores, como diformismo facial, esa cifra es dos veces mayor que en la población general. Las malformaciones congénitas mayores como hendidura labial y palatina, defectos cardíacos y urogenitales rondan el 6 %. El tratamiento con el ácido valproico durante el primer mes de embarazo es asociado con defectos del tubo neural (espinas bífidas y anencefalia) que, como se ha estimado, era aproximadamente el 1-2 %; mientras el tratamiento con carbamazepina dió lugar a malformaciones similares con una incidencia del 0.5-1 %. Holmes et al. confirmaron estos resultados, demostrando que las tasas de malformaciones congénitas mayores eran del 20.6 % en mujeres tratadas con antiepilépticos, mientras que las del grupo control eran del 8.5 %, estas tasas aumentaron del 20.6 al 28.0 % con fármacos antiepilépticos en politerapia.

Los estudios realizados en poblaciones relativamente grandes, pero con bajo poder estadístico, demuestran que el ácido valproico tiene una mayor tendencia de producir teratogenicidad en comparación con los otros fármacos antiepilépticos. Por otra parte, varios estudios¹⁰ sugieren que la teratogenicidad del ácido valproico en parte puede ser debida a factores genéticos y que, al menos en algunos casos, la presencia de defectos del tubo neural en embarazos previos aumenta el riesgo en los embarazos posteriores.

Diversos estudios afirman que el número de fármacos antiepilépticos usados por la madre es directamente proporcional al riesgo de malformaciones congénitas mayores. Es probable que el riesgo teratogénico dependa del tipo de fármacos que se utilizan en politerapia, por lo tanto cualquier asociación debería ser evaluada por separado. Los estudios del Registro de Epilepsia y Embarazo de Reino Unido demostraron que el tratamiento en politerapia que contiene valproato puede aumentar la tasa de malformaciones. Kaneko et al. observaron que la incidencia de defectos congénitos es relacionada con el número de fármacos y su dosis, esta incidencia disminuye con los fármacos en monoterapia en dosis menores a 1000 mg /día. Por lo tanto, es importante prestar atención a qué fármaco se prescribe en politerapia a una mujer embarazada.

La exposición a fármacos antiepilépticos también puede afectar a la función cognitiva, se ha demostrado que valproato es el fármaco que más afecta a la función cognitiva, mientras que el riesgo es más bajo con lamotrigina, levetiracetam y carbamazepina.

En la siguiente **tabla** se demuestra la incidencia de malformaciones congénitas mayores producidas por cada fármaco:

Tabla 1

Estudios	Carbamazepin a	Lamotrigin a	Fenobarbita l	Fenitoín a	Valproat o
Meador el al.	4,4 (4411)	2,9 (1337)	4,9 (945)	7,4 (1198)	10,7 (2097)
Wide et al.	4 (403)				9,7 (268)
Holmes et al.	5,2 (58)		4,7 (64)	3,4 (87)	
Kaneko et al.	5,7 (158)				11,1 (81)
Matalon et al.	5,5 (795)				
Artama et al.	4 (805)			2,6 (38)	10,7 (263)
Hernández -Diaz et al.	2,5 (873)				
Hunt et al.		2,4 (1151)			
Media ponderada	4,1	2,8	4,9	6,8	10,6
Número de casos	7503	2288	1009	1323	2709

Tabla 1. (Tabla extraída del artículo Management of women with epilepsy: from preconception to post-partum.)

En cuanto a la dosis algunos autores consideran que las altas concentraciones de fenitoína y fenobarbital aumentan el riesgo de malformaciones, mientras que otros opinan lo contrario. Solo los datos de ácido valproico demuestran una relación entre la dosis y el riesgo de malformaciones.

Por tanto, siempre que sea posible se recomienda evitar el uso de valproato, fenitoína, fenobarbital y valproato en politerapia con otros fármacos antiepilépticos, sobre todo durante el primer trimestre.

Tres meses antes de la concepción las mujeres deben tomar entre 0,4 y 0,8 mg/día de ácido fólico y entre 4-5 mg/día durante el embarazo para evitar las malformaciones producidas por su déficit. Entre las semanas 14 y 18 se debe evaluar la alfa-proteína sérica y entre las semanas 18-20 se debe hacer una ecografía para detectar las posibles malformaciones. Se recomienda hacer una profilaxis con Vitamina K a partir de la semana 36 de gestación para disminuir los efectos inductores de los antiepilépticos sobre los enzimas microsomales que degradan la Vitamina K fetal e inhiben el ácido gamma- carboxi-glutámico para los precursores de los factores de coagulación II, VII, IX y IX. Pack recomienda la administración de 10 mg/día de Vitamina K durante el último mes de gestación, mientras que otros autores no recomiendan la administración de este suplemento a la madre sino al recién nacido.

Por lo tanto, la adecuada información y la programación del embarazo en mujeres con epilepsia puede ayudar a minimizar el riesgo relacionado con los síntomas de la enfermedad y la toxicidad de los antiepilépticos.¹⁰

En otro estudio se ha evaluado el riesgo de muerte uterina (aborto espontáneo y muerte fetal) en mujeres apuntadas al estudio de EURAP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) y que estaban expuestas a los seis antiepilépticos más frecuentes en monoterapia (carbamazepina (n=1713), lamotrigina (n=1910), ácido valproico (n=1171), fenobarbital (n=260), levetiracetam (n=324) y oxcarbazepina (n=262) o estaban con politerapia (n=1415).

Del total de los 7055 embarazos se han producido 592 abortos espontáneos (8,4 % del total de los embarazos) y 40 muertes fetales (0,6% del total de los embarazos). Su relación con los fármacos está en la tabla 2. Las tasas de muertes intrauterinas eran muy similares en todas la monoterapias, que van desde 7.9% con lamotrigina hasta 8.6% con levetiracetam y no había relación significativa entre la dosis en el momento de la concepción y el riesgo de

muerte intrauterina para ninguno de estos tres fármacos: lamotrigina, carbamazepina y ácido valproico. En cuanto a las tasas de muerte intrauterina con politerapia se observó que eran más altas, entorno al 12.1%.

Tabla 2.

Fármaco antiepiléptico	Total	Parto normal	Aborto espontáneo	Muerte fetal	Aborto espontáneo y muerte fetal
Lamotrigina	1910	1760 (92.1%)	144 (7.5%)	6 (0.3%)	150 (7.8%)
Carbamazepina	1713	1569(91.6%)	130 (7.6%)	14 (0.8%)	144 (8.4%)
Ácido valproico	1171	1076(91.9%)	90 (7.7%)	5 (0.4%)	95 (8.1%)
Levetiracetam	324	296 (91.4%)	27 (8.3%)	1 (0.3%)	28 (8.6%)
Oxcarbazepina	262	240 (91.6%)	20 (7.6%)	2 (0.8%)	22 (8.4%)
Fenobarbital	260	238 (91.5%)	20 (7.7%)	2 (0.8%)	22 (8.5%)
Politerapia	1415	1244 (87.9%)	161 (11.4%)	10 (0.7%)	171 (12.1%)

Tabla 2 (tabla extraída del artículo Epilepsy in pregnancy: best evidence for care.)

En este estudio no hay grupo control, pero esto no es relevante debido a que se compara la monoterapia frente a la politerapia.

A parte de la politerapia hay otros factores que aumentan el riesgo de muerte intrauterina: el tipo de epilepsia, edad de la madre (a más edad mayor riesgo), número de embarazos previos con muerte intrauterina (a mayor número mayor riesgo) y la historia de los padres con malformaciones congénitas mayores. El último factor de riesgo es el más importante. Se han producido 15 muertes

intrauterinas de los 632 embarazos (2.4%) en los cuales al menos uno de los padres tenía malformaciones congénitas en comparación con las 72 muertes de los otros 6423 embarazos.¹¹

Según otro estudio los antiepilépticos de primera generación como fenitoína, fenobarbital, ácido valproico y carbamazepina aumentan 2 o 3 veces el riesgo de defectos congénitos. En cambio, esto no ocurre con los nuevos antiepilépticos como lamotrigina, oxcarbazepina y levetiracetam.

The American Academy of Neurology, al igual que los anteriores estudios, también ha recomendado que los mejores resultados de embarazo son alcanzados con fármacos antiepilépticos en monoterapia a la menor dosis eficaz posible, evitando la politerapia, carbamazepina y ácido valproico sobre todo durante el primer trimestre y disminuyendo la dosis del fármaco después del parto para evitar la intoxicación.

Según los datos de European and International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy (EURAP) las crisis de las mujeres no cambian con el embarazo. Si una mujer lleva al menos dos años sin crisis epilépticas se le puede suspender la medicación durante el embarazo.

Es muy importante que haya un equilibrio entre el efecto teratógeno de los antiepilépticos y el control de las crisis. La probabilidad de que se produzca una malformación congénita principal en niños expuestos a cualquier fármaco antiepiléptico durante el período de gestación es del 4.2 %. Esta cifra aumenta hasta el 6.0 % en aquellos niños que han estado expuestos a más de un fármaco antiepiléptico. Las principales malformaciones son: defectos del tubo neural, labio leporino, paladar en hendidura y malformaciones cardíacas y genitourinarias.

Este estudio también afirma que es importante la administración de ácido fólico incluso antes del embarazo debido a que todos los antiepilépticos interaccionan

con su metabolismo y su deficiencia produce malformaciones como por ejemplo defectos del tubo neural y anemia macrocítica en las madres. El ácido fólico también disminuye el riesgo de que el desarrollo cognitivo sea afectado por la exposición a ácido valproico durante el período gestacional. La dosis recomendada es de 4 mg/día. El aumento de niveles de ácido fólico puede aumentar la actividad hepática y con ello el aclaramiento del fármaco. Las concentraciones plasmáticas de los fármacos deben ser examinadas si el número de crisis aumenta después de la suplementación con ácido fólico y en caso de que sea necesario hay que ajustar la dosis.

Como se ha comentado antes es primordial tener en cuenta que durante el embarazo, los niveles plasmáticos de los fármacos pueden fluctuar como consecuencia del cambio a la unión de proteínas plasmáticas, retraso en el vaciamiento gástrico, presencia de náuseas y vómitos, cambios en el volumen plasmático y aumento de los niveles de ácido fólico. Por lo tanto, la revisión de los niveles plasmáticos puede ser necesaria si aumenta el número de crisis debido a que en este caso las concentraciones plasmáticas no serían las adecuadas.

Algunos estudios han demostrado que el riesgo de tener hipertensión arterial y preeclampsia es mayor en mujeres con epilepsia, mientras que otros estudios no opinan lo mismo. Las mujeres con epilepsia deben ser evaluadas para signos y síntomas de preeclampsia en cada visita prenatal independientemente de si toman fármacos antiepilépticos o no.

Durante el parto las concentraciones plasmáticas de los antiepilépticos pueden disminuir. En caso de que sea necesario se pueden administrar por vía intravenosa los fármacos con la preparación adecuada, en este caso son fenitoína, fenobarbital y levetiracetam. En determinadas situaciones también se pueden administrar benzodiazepinas de corta acción. Sin embargo, son asociadas con depresión neonatal y apnea materno, por eso no son la mejor opción como fármacos de primera línea.

Después del parto puede ser necesario un ajuste de dosis para evitar la toxicidad debido a que el aumento de dosis por los cambios cinéticos que se producen ya no será necesario.¹²

En otro estudio realizado con 751.139 niños, 4.867 (0.6 %) de ellos han sido expuestos a crisis epilépticas durante el embarazo y más de la mitad también han sido expuestos (n = 3.067, 63.0 %) a fármacos antiepilépticos un mes antes o /y durante el embarazo. En más del 80% se había usado monoterapia, el antiepiléptico más utilizado fue carbamazepina (n = 1.292).

El riesgo de necesitar cesárea o tener niños con bajo peso al nacer era ligeramente más alto en mujeres con epilepsia. También los recién nacidos de las mujeres con epilepsia tenían un mayor riesgo de necesitar tratamiento respiratorio e ingresar en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Comparando las mujeres con epilepsia que tomaban fármacos antiepilépticos con las que no, el riesgo de necesitar cesárea o tener niños con bajo peso al nacer no era mayor. En cambio, en las mujeres con politerapia ese riesgo si aumentaba. El riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales en aquellos niños que habían estado expuestos a fármacos antiepilépticos en politerapia era mayor en comparación con aquellos niños cuyas madres epilépticas no habían sido tratadas con antiepilépticos.

El riesgo de muerte perinatal era dos veces mayor en las madres que habían sido tratadas con carbamazepina y el riesgo de muerte infantil era casi tres veces mayor en comparación con los niños cuyas madres no tenían epilepsia. En cambio, al compararlos con los hijos de las madres que tenían epilepsia y no recibían ningún tratamiento farmacológico el riesgo se cuadruplicaba. La probabilidad de necesitar tratamiento respiratorio era dos veces mayor en los niños cuyas madres tenían epilepsia comparado con los hijos de las madres que no la tenían. En cuanto a los niños expuestos a valproato, el riesgo de que

tuviesen baja puntuación en el test de Apgar a los 5 min, necesitasen tratamiento respiratorio e ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales era el doble al compararlo con los niños cuyas madres no tenían epilepsia.

Las mujeres tratadas con oxcarbazepina eran más propensas de necesitar cesárea y de que sus hijos fuesen ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales en comparación con las mujeres que no tenían epilepsia. En el caso de lamotrigina y clonazepam ocurría lo mismo. Además, la probabilidad de que los niños que habían sido expuestos a clonazepam naciesen antes o tuviesen bajo peso al nacer era de dos a cuatro veces mayor. En cuanto al riesgo de que sus hijos fuesen ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales era mayor en el caso de clonazepam al compararlo con las mujeres con epilepsia que no estaban tratadas. Los resultados están basados en casos con exposición a politerapia, debido a que el número de casos expuestos a monoterapia era bajo (n=14).

La probabilidad de que las mujeres con epilepsia expuestas a levetiracetam necesitaran cesárea y de que sus hijos nacieran antes era dos veces mayor y tres veces mayor de que tuvieran bajo peso al nacer al compararlo con las mujeres que no tenían epilepsia. El número de mujeres expuestas a levetiracetam era bajo (n=56) especialmente en monoterapia (n=13).¹³

Otro estudio se ha realizado con 109.344 mujeres embarazadas. Esta cifra se ha reducido a 90.111 durante el segundo trimestre y a 64.171 durante el tercer trimestre debido a abortos espontáneos, planificados o a partos prematuros. En el estudio había 349 mujeres que habían estado expuestas a fármacos antiepilépticos durante los doce meses previos al embarazo. La mayoría de ellas (79.6 %) habían sido tratadas con monoterapia durante el embarazo, el 5.8 % había estado con politerapia y 14.6 % no había recibido ninguna medicación. Durante el embarazo se ha observado una reducción del 5.5 % en el número de mujeres expuestas a más de un fármaco antiepiléptico.

Los tres fármacos más comunes que se han utilizado durante el embarazo son carbamazepina (29.9%), ácido valproico (19.7%) y fenitoína (11.5%).

De las 349 mujeres con epilepsia 192 (55.0 %) dieron a luz, 147 (42.1%) tuvieron aborto planificado y 10 (2.9 %) aborto espontáneo. El número de malformaciones congénitas principales era mayor en las mujeres con epilepsia que no habían sido tratadas con ningún fármaco antiepiléptico (20 %), mientras que en el grupo de mujeres expuestas a más de un fármaco era del 19 % y en las mujeres expuestas a solo un fármaco del 9,9 %. El bajo peso al nacer y el parto prematuro también eran más frecuentes en las mujeres epilépticas que no habían sido tratadas. En cambio, la proporción de niños que habían nacido con baja estatura para la edad gestacional era mayor en aquellos que habían sido expuestos a fármacos antiepilépticos durante el período de gestación. Sin embargo, las diferencias no eran estadísticamente significativas.¹⁴

Según el último estudio, al igual que algunos mencionados anteriormente, para el control de las crisis durante el embarazo lo mejor es monoterapia a la menor dosis eficaz posible. El tratamiento farmacológico debe ser establecido antes del embarazo y se deben conocer las concentraciones plasmáticas.

Los anticonceptivos que tienen estradiol aumentan el metabolismo de lamotrigina y ácido valproico, por lo tanto, cuando la mujer interrumpe el tratamiento anticonceptivo es recomendable monitorizar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.

Como se ha dicho en estudios anteriores, el embarazo puede alterar la farmacocinética de los antiepilépticos en todos los niveles: absorción, distribución, metabolismo y excreción, dando lugar a una disminución de sus concentraciones plasmáticas. Los mecanismos más importantes son el aumento de la eliminación renal y el aumento del metabolismo por inducción enzimática, sobre todo aquellos fármacos que son eliminados por

glucuronidación. La disminución de las proteínas plasmáticas también hace que disminuyan las concentraciones plasmáticas de algunos antiepilépticos como fenitoína, ácido valproico y tiagabina. Aunque la disminución de la unión a proteínas dará lugar a unos niveles farmacológicos más bajos, la concentración de fármaco no unido y farmacológicamente activo no varía. Como la concentración de fármaco no unido afecta al feto, es recomendable siempre que sea posible monitorizar para evitar un aumento de dosis innecesario. Esto es especialmente importante en el caso del ácido valproico debido a que es el antiepiléptico más teratógeno.

La disminución de las concentraciones plasmáticas de los antiepilépticos se tiene que tener en cuenta para controlar las crisis a lo largo del embarazo.

La concentración total de fenobarbital disminuye en un 50 %, de fenitoína entre un 50-60 % y carbamazepina 25 %. La disminución de la concentración unida a proteínas de carbamazepina es la más baja y de fenitoína oscila entre 20-30 %. Aunque valproato se elimina sobre todo por glucuronidación, las concentraciones plasmáticas del fármaco unido a proteínas cambia si la concentración total de valproato disminuye en un 50 % al final del tercer trimestre.

De los fármacos de nueva generación solo lamotrigina ha sido investigada en detalle, la cual se elimina por glucuronidación y como se ha mencionado anteriormente este proceso es inducido por el embarazo. El aclaramiento de lamotrigina aumenta progresivamente hasta la semana 32, en este momento es dos o tres veces mayor que al principio del embarazo. Después del parto el aclaramiento disminuye rápidamente, en 2-3 semanas es el mismo que al principio del embarazo. Se ha informado que el aclaramiento de lamotrigina en mujeres blancas es mayor que en las de raza negra.

El metabolito activo de oxcarbazepina también es metabolizado por glucuronidación, sus concentraciones plasmáticas disminuyen del 36 al 50 %.

Levetiracetam se elimina principalmente por vía renal, pero el 25 % de la dosis es metabolizada por hidrólisis enzimática. Sus concentraciones plasmáticas disminuyen en un 50 % durante el tercer trimestre y a las dos semanas después del parto vuelven a ser como al principio del embarazo.

No se han publicado datos sobre la farmacocinética de los nuevos fármacos como pregabalina, tiagabina y vigabatrina. Pregabalina y tiagabina apenas se unen a las proteínas plasmáticas, se eliminan por vía renal y no se esperan cambios en su eliminación durante el embarazo. Por el contrario, vigabatrina tiene alta unión a proteínas plasmáticas (>90 %) y se metaboliza ampliamente por vía renal. Por lo tanto, en este caso si se esperan cambios durante el embarazo.

En un estudio prospectivo del Registro Europeo de Epilepsia y Embarazo se ha demostrado que el tratamiento con oxcarbazepina daba lugar a un número mayor de crisis y necesitaba ser ajustada, al igual que lamotrigina. El Registro australiano de Embarazo ha informado que las crisis epilépticas se controlan bastante peor con lamotrigina que con carbamazepina o valproato. Con esto se puede concluir que oxcarbazepina y lamotrigina son los antiepilépticos con más cambios farmacocinéticos durante el embarazo. De hecho la disminución de las concentraciones plasmáticas durante el embarazo son relacionadas con un aumento de las crisis epilépticas. En otro estudio con 53 embarazadas tratadas con lamotrigina se ha demostrado la relación entre la disminución de sus concentraciones plasmáticas y el empeoramiento de las crisis, una disminución del 35 % es un predictor importante del empeoramiento de las crisis.

Cuando no es posible monitorizar los fármacos se aconseja doblar la dosis de lamotrigina y aumentar gradualmente la dosis de oxcarbazepina y levetiracetam a partir del segundo trimestre.¹⁵

La principal limitación del estudio sería el no haber podido recuperar el artículo “Examining health outcomes: the case of maternal epilepsy” y por eso se ha excluido del trabajo.

Conclusiones

Se recomienda la monoterapia a la menor dosis eficaz posible y evitar el uso de fenitoína y fenobarbital durante el primer trimestre y el tratamiento con ácido valproico y la politerapia a lo largo de todo el embarazo, siempre que sea posible.

Durante la gestación las mujeres sufren una serie de cambios fisiológicos que afectan a la farmacocinética de los medicamentos y a sus concentraciones plasmáticas. Por eso, es muy importante hacer controles frecuentes de estas últimas.

También hay que tener en cuenta que los anticonceptivos que tienen estradiol aumentan el metabolismo de lamotrigina y ácido valproico, por lo tanto, cuando la mujer interrumpe el tratamiento anticonceptivo es recomendable monitorizar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.

Bibliografía

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. ILAE **[revista en Internet]**. 2014 **[22 feb 2018]**;55(4): 475-82 **[aprox 8 pantallas]**. Disponible en: <https://www.ilae.org/files/dmfile/Definition2014-RFisher.pdf>
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Epilepsia. OMS:Feb de 2017. **Disponible en:**<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>
3. García-Ramos R, García-Pastor A, Masjuan J, Sánchez C, Gil A. FEEN: Informe sociosanitario FEEN sobre la epilepsia en España. Neurología **[revista en Internet]**. 2011 **[22 feb 2018]**; 26(9): 548-55 **[aprox 8 pantallas]**. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-feen-informe-sociosanitario-feen-sobre-S0213485311001629>

4. Fisher RS, Cross JH, Souza CD, French JA, Haunt SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *ILAE [revista en Internet]*. 2017 [3 mar 2018];58(4): 531-42 [aprox 12 pantallas]. **Disponible en:**
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13671/epdf>
5. Aguilar-Andújar M, Alonso-Luengo O, Arenas-Cabrera C, Arrabal-Fernández L, Blanco-Martínez B, Busquier-Hernández H, et al. Guía Andaluza de Epilepsia 2015: Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos [monografía en Internet]. Barcelona, España: Viguera Editores; 2015 [10 mar 2018]. **Disponible en:**
<https://escueladepacientes.es/images/Pdfs/SADE%20-%20Gu%C3%ADa%20Andaluza%20de%20Epilepsia%202015.pdf>
6. Vera-Carrasco O. Uso de fármacos en el embarazo. *Rev Med La Paz. [revista en Internet]*. 2015 [4 abr 2018];21(2). **Disponible en:**
http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v21n2/v21n2_a10.pdf
7. Lowenstein DH. Convulsiones y epilepsia. En: Kasper DL, editor. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 19ª ed. McGraw-Hill Interamericana; 2016.p. 2542-59.
8. Zamorano-Nieves M. Epilepsia y embarazo. Granada. Servicio de Obstetricia y Ginecología; Hospital Universitario Virgen de las Nieves; 2017. **Disponible en:**
http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/actividad_docente_e_investigadora/clases_residentes/2017/clase2017_epilepsia_embarazo.pdf
9. Zarranz-Imirizaldu JJ. Epilepsias. En: Rozman C, director. *Medicina interna*. 18ª ed. Barcelona, España: Editorial Elsevier; 2016. p. 1330-47.
10. Laganà AS, Triolo O, D'Amico V, Cartella SM, Sofo V, Salmeri FM, et al. Management of women with epilepsy: from preconception to postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293(3):493-503. PMID: 26626184
11. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig JJ, Lindhout D, Perucca E, et al. Antiepileptic drugs and intrauterine death: A prospective observational study from EURAP. *Neurology*. 2015; 85(7):580-8. PMID: 26187231

12. Ruth DJ, Barnett J. Epilepsy in pregnancy: best evidence for care. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2013; 27(3):217-24. PMID: 23899800
13. Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A; Drug and Pregnancy Group. Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drug use during pregnancy on perinatal health in offspring: nationwide, retrospective cohort study in Finland. *Drug Saf.* 2013; 36(5):359-69. PMID: 23615755
14. Kulaga S, Sheehy O, Zargarzadeh AH, Moussally K, Bérard A. Antiepileptic drug use during pregnancy: perinatal outcomes. *Seizure.* 2011; 20(9):667-72. PMID: 21763158
15. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol.* 2009; 22(2):157-61. PMID: 19532039

