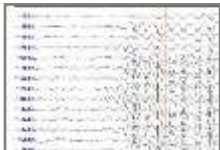


Edita: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas

Nº 53

Enero 2015



## PREVENCIÓN DE DEFECTOS CONGÉNITOS

### Tratamiento anticonvulsivante y gestación



M<sup>a</sup> Montserrat Real Ferrero<sup>1</sup>, Eva Bermejo-Sánchez<sup>1,2,3</sup>, M<sup>a</sup> Luisa Martínez-Frías<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) – Instituto de Salud Carlos III

<sup>2</sup>Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III

<sup>3</sup>CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER) U724

<sup>4</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

\* \* \* \* \*

#### Generalidades:

Los fármacos anticonvulsivantes, como su nombre indica se utilizan para prevenir y tratar las convulsiones, fundamentalmente producidas por la epilepsia (del latín: *epilepsi*). Sin embargo, como estos fármacos ejercen su actividad a través de los neurotransmisores y los canales iónicos, se ha ampliado su uso para controlar una gran variedad de patologías como el trastorno bipolar, dolor neuropático, trastorno de ansiedad generalizada y migraña. No obstante, su indicación principal es el control de la epilepsia, que no puede dejarse sin tratamiento sin poner en peligro la vida del paciente. Es por esta razón que la medicación anticonvulsivante debe mantenerse durante el embarazo.

Este **PROPOSITUS** se centra en dos puntos: 1) por qué es necesario seguir el tratamiento anticonvulsivante durante el embarazo, y 2) cómo debe ser el tratamiento de las mujeres epilépticas que planifican un embarazo o ya están embarazadas.

#### ¿Por qué es necesario seguir el tratamiento?

Porque las convulsiones pueden ser dañinas tanto para la madre como para el embrión y el feto. En la madre, un estado convulsivo sin tratamiento puede tener una alta tasa de mortalidad. Pero también para el desarrollo y la vida del embrión y feto como se indica en la tabla siguiente.

Daños potenciales de las convulsiones sin tratamiento durante el embarazo. <sup>1</sup>	
En la Madre	En el feto
Hipoxia y acidosis	Hipoxia y Sufrimiento fetal
Alta presión uterina	Muerte intrauterina
Desprendimiento de la placenta	Hemorragia intracraneal
Aborto	Parálisis cerebral
Parto prematuro	Retraso del crecimiento intrauterino
Muerte	Muerte perinatal

Durante el embarazo, la frecuencia de las convulsiones disminuye en el 20%, aumenta en el 30%, y se mantiene sin cambios en el 50% de las mujeres que reciben tratamiento. El que persistan las convulsiones se atribuye a varias causas: efectos endocrinos de las hormonas de la gestación sobre el SNC, cambios en la farmacocinética de los antiepilépticos y cambios en la medicación.<sup>1</sup>

#### Típos de fármacos, y cuáles son los de elección

Los anticonvulsivantes que aparecieron en el mercado antes del año 1990, llamados clásicos (*ácido valproico, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina...*) son los que están más estudiados; y para todos se ha observado un incremento del riesgo (sobre el poblacional) para el desarrollo prenatal, causando alteraciones del

neurodesarrollo, fisuras labiopalatinas, otras anomalías faciales, malformaciones cardíacas, etc. De ellos, el *ácido valproico* es el que tiene un mayor riesgo de producir malformaciones congénitas, incluyendo defectos del tubo neural (esпина bífida). La magnitud del riesgo de estos fármacos se relacionan con las dosis (son dosis-dependientes) y aumentan en politerapia.<sup>1,2</sup>

En los últimos 20 años se han comercializado hasta 16 nuevos antiepilépticos: *lamotrigina*, *oxcarbazepina*, *levetiracetam* y *topiramato*, y son considerados de bajo riesgo para el desarrollo embrionario y fetal. En relación con la *gabapentina* y la *pregabalina*, aunque se utilizan con más frecuencia, porque además de la epilepsia tienen otras indicaciones, no hay datos suficientes en relación a sus posibles efectos sobre el embrión y feto. *Zonisamida*, *tiagabina*, *vigabatrina*, *rufinamida*, *lacosamida*, *eslicarbazepin* y *retigabina*, no han mostrado efectos adversos en algunos estudios publicados.<sup>3,4</sup> Sin embargo, el pequeño tamaño de las muestras en dichos estudios, hace que los resultados no puedan ser concluyentes y que se requiera más investigación.

### **Cuando se sigue un tratamiento antiepiléptico y se quiere evitar un embarazo, hay que tener presente que:**

Algunos de los tratamientos anticonvulsivantes son inductores del sistema enzimático citocromo P-450 hepático y, por tanto, aumentan el aclaramiento de los esteroides sintéticos. Esto supone que:

- a) Disminuye la eficacia de algunos anticonceptivos orales.
- b) Igualmente, los anticonceptivos hormonales pueden reducir el efecto de los fármacos antiepilépticos.

Los progestágenos aislados son los que menos interaccionan con los anticonvulsivantes, pero para ser eficaces anticonceptivos se deben utilizar a dosis altas, por lo que no deberían ser la primera opción debido a sus importantes efectos secundarios. El dispositivo intrauterino (DIU) con levonorgestrel parece ser bastante eficaz seguido de otros, como los DIUs clásicos con cobre o plata. Los métodos de barrera son otra opción para las mujeres con tratamiento para el control de la epilepsia.<sup>5</sup>

### **Durante la gestación:**

Por lo ya expuesto, las mujeres embarazadas con epilepsia deben seguir un control médico multidisciplinar pautado entre el neurólogo y el obstetra.

### **Recomendaciones:**

1. El control de las crisis epilépticas debe producirse desde, al menos, seis meses antes de la concepción,<sup>5</sup> aunque algunos autores consideren que debe ser durante un año, antes del embarazo.<sup>1</sup>

2. El ideal sería utilizar los antiepilépticos en monoterapia y a la menor dosis que sea eficaz.
3. Deben ser administrados en dosis repartidas a lo largo del día para mantener sus concentraciones plasmáticas y evitar picos; y también hacer mediciones periódicas de las concentraciones plasmáticas, que suelen bajar a medida que progresa la gestación.
4. Si el tratamiento con ácido valproico o fenitoína antes de la gestación requiere dosis altas, se puede considerar un cambio de tratamiento o una disminución de la dosis, siempre que controle las convulsiones antes de buscar el embarazo.
5. Una vez establecido el embarazo, si los antiepilépticos están controlando las crisis, no deben cambiarse.
6. Las mujeres epilépticas que buscan un embarazo y son tratadas con antiepilépticos antagonistas del ácido fólico, deben tomar ácido fólico de manera profiláctica en dosis de 0,4 mg/día (salvo que exista un antecedente de defectos del tubo neural) al menos un mes -el ideal serían 3 meses- antes de la concepción y durante el primer trimestre de la gestación, y siempre bajo control del neurólogo, ya que el ácido fólico puede alterar los niveles plasmáticos del anticonvulsivante.
7. La eficacia de la administración profiláctica de vitamina K durante el último mes de gestación en mujeres tratadas con fármacos inductores enzimáticos, no está demostrada en relación al bebé. Es a los recién nacidos de las madres tratadas con éstos fármacos a los que se les debe administrar 1mg de vitamina K vía i.m. al nacer.<sup>2,5,6</sup>

### **Referencias:**

1. Tomson T, Hiilesmaa V. Epilepsy in pregnancy. Br. Med. J. 2007;335:769-773.
2. Protocolo SEGO: Epilepsia y embarazo. 2008. www.prosego.com
3. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and Barth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. J Neurol. 2014; 261: 579-588.
4. Reimers A. New antiepileptic drugs and women. Seizure 2014; 23: 585-591.
5. Ahmed R, Apen K, Endean C. Epilepsy in pregnancy. A collaborative team effort of obstetricians, neurologists and primary care physicians for a successful outcome. Aust Fam Physician 2014; 43(3):112-116.
6. Servicio de Medicina Materno-Fetal. Guía Clínica Epilepsia y Gestación. Institut Clínic de Ginecología, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON). Hospital Clínic de Barcelona. Guías Clínicas de Medicina Materno-Fetal.

### **Agradecimientos:**

Al Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. A las Consejerías de Sanidad de: Cantabria, Castilla y León, Principado de Asturias y Región de Murcia. A la Fundación 1000, sobre defectos congénitos. A la Dra. M.A. Fernández Galindo, por la revisión crítica del texto.