



PARANINFO DIGITAL

MONOGRÁFICOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

ISSN: 1988-3439 - AÑO X – N. 25 – 2016

Disponible en: <http://www.index-f.com/para/n25/174.php>

PARANINFO DIGITAL es una publicación periódica que difunde materiales que han sido presentados con anterioridad en reuniones y congresos con el objeto de contribuir a su rápida difusión entre la comunidad científica, mientras adoptan una forma de publicación permanente.

Este trabajo es reproducido tal y como lo aportaron los autores al tiempo de presentarlo como COMUNICACIÓN DIGITAL en "LA ENFERMERÍA COMO INTEGRADORA DE SABERES" V SIAHE – Simposio Iberoamericano de Historia de la Enfermería, III Foro I+E Reunión Internacional de Investigación y Educación Superior en Enfermería, reunión celebrada del 11 al 12 de noviembre de 2016 en Granada, España. En su versión definitiva, es posible que este trabajo pueda aparecer publicado en ésta u otra revista científica.

Título **Fármacos Antiepilépticos y resultados perinatales**

Autores Ana Vanessa Gil Aguilar, Yolanda Piñero Sánchez, Carmen Teresa Maján Sesmero

Centro/institución Hospital Costa del Sol

Ciudad/país Marbella (Málaga), España

Dirección e-mail anitorroles@hotmail.com

TEXTO DE LA COMUNICACIÓN

Introducción

La Epilepsia es una patología del sistema nervioso central crónica en la que se dan dos o más crisis epilépticas sin una causa aparente. La epilepsia es la segunda patología a nivel neurológico más frecuente durante la gestación después de la migraña. Aproximadamente 1 de cada 200 gestantes presenta epilepsia (0.5%) y el 95% toman tratamiento antiepiléptico.

Es importante resaltar de esta patología que la mayoría de las mujeres tendrán que tomar fármacos antes y durante la gestación para su control.¹

Una gestación en una mujer con Epilepsia necesita vigilancia especial por el riesgo de producirse crisis y por el aumento de resultados perinatales desfavorables.

En mujeres que antes de la gestación tenían muchas convulsiones, durante la misma pueden verse aumentadas, sin embargo en el 20% de las gestantes disminuye la frecuencia de convulsiones y en un 60% no hay cambio. El empeoramiento de las crisis también se debe a la mayor cantidad de hormonas esteroideas, al estrés, menos sueño, menos concentración de fármaco por los cambios físicos del embarazo y a la toma incorrecta del tratamiento.

El objetivo de un buen control de la enfermedad consiste en minimizar las crisis, con la menor cantidad de dosis posible y los menores efectos negativos sobre el feto.

El tratamiento de cada mujer dependerá del tipo de crisis convulsiva que está presente, pudiendo ser crisis parciales simples o complejas, crisis generalizadas convulsivas (tónico-clónicas, mioclónicas o tónicas) o no convulsivas (ausencias o atónicas).

Una crisis convulsiva en una embarazada se trata como una urgencia vital por las consecuencias materno-fetales.²

Objetivos

Conocer el manejo terapéutico de la Epilepsia durante la gestación para lo cual se necesita una base científica a cerca del efecto de los fármacos antiepilépticos en el feto.

Metodología

Se realizó una Revisión Bibliográfica mediante la búsqueda en la base de datos Pubmed con los términos de búsqueda: "perinatal outcomes", "antiepileptic drugs", "pregnancy". Como límites de búsqueda pusimos publicaciones de los últimos diez años. No se pusieron restricciones en el idioma. Se obtuvieron cuarenta y siete artículos relacionados, de los cuales seleccionamos ocho realizando una lectura crítica de los mismos y atendiendo a que los resultados de estos estudios fueran aplicables al objeto de nuestra revisión.

También hemos usado para documentarnos la Guía Clínica de Epilepsia y gestación del Servicio de Medicina Materno-fetal del Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología (ICGON) del Hospital Clínic de Barcelona.

Tabla 1. Resumen de los estudios obtenidos

| ESTUDIO | OBJETIVO | RESULTADO | REFERENCIAS |
|--|---|---|---|
| Effects of maternal Epilepsy and antiepileptic therapy in women during pregnancy. | Analizar los efectos de la epilepsia y el tratamiento con fármacos antiepilépticos en el embarazo y los resultados perinatales. | Hubo diferencias significativas entre los recién nacidos de madres epilépticas y madres sin Epilepsia en los siguientes parámetros de los recién nacidos(peso, talla, perímetro cefálico y perímetro torácico) | Vanya M, Arva-Nagy N, Szili K, Szok D, Bártfai G |
| Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drug use during pregnancy on perinatal health in offspring: nationwide, retrospective cohort study in Finland | Estudiar resultados perinatales de salud que no sean importantes anomalías congénitas en los hijos de mujeres con epilepsia. | Los recién nacidos de mujeres con epilepsia tienen un ligero aumento del riesgo de resultados adversos relacionados con el embarazo y la salud perinatal en comparación con los hijos de mujeres que no la padecen. | Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A; Drug and Pregnancy Group |

| ESTUDIO | OBJETIVO | RESULTADO | REFERENCIAS |
|---|---|--|--|
| <p>The management of epilepsy in pregnancy.</p> | <p>Presentar los datos más recientes de los registros de fármacos antiepilépticos con respecto a las malformaciones, así como tal como datos sobre los nuevos fármacos antiepilépticos y los estudios que relacionan los resultados neurocognitivos a la exposición de antiepilépticos.</p> | <p>El riesgo de malformación estructural se da sobre todo en el primer trimestre pero los efectos cognitivos de los antiepilépticos tienen el potencial de afectar a toda la gestación. Durante el embarazo, las consideraciones importantes incluyen; la monitorización terapéutica, la vigilancia de las complicaciones obstétricas y vigilancia para las convulsiones durante el período intraparto y posparto.</p> | <p>Walker SP, Permezel M, Berkovic SF</p> |
| <p>Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society.</p> | <p>Evaluar la evidencia relacionada con el cuidado de las mujeres con epilepsia durante el embarazo, incluyendo fármacos antiepilépticos, teratogénesis y los resultados perinatales adversos.</p> | <p>Los recién nacidos de madres con Epilepsia que toman fármacos antiepilépticos, probablemente, tienen un mayor riesgo de ser pequeños para la edad gestacional y de tener una puntuación de Apgar al minuto de vida <7. Si es posible, la evitación de Acido Valproico y politerapia durante el primer trimestre del embarazo se debe considerar para disminuir el riesgo</p> | <p>Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, et al.</p> |

| ESTUDIO | OBJETIVO | RESULTADO | REFERENCIAS |
|---|---|---|---|
| | | de malformaciones mayores. Evitar la Fenitoina y Fenobarbital durante el embarazo pueden ser considerados para evitar resultados cognitivos reducidos. | |
| Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. | Investigar la asociación entre la epilepsia y los resultados reproductivos, con o sin exposición a los fármacos antiepilépticos | Existe una asociación pequeña pero significativa de la epilepsia, la exposición a los fármacos antiepilépticos, y los resultados adversos en el embarazo. | Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, et all. |
| Antiepileptic drug use during pregnancy: perinatal outcomes. | Describir la frecuencia de malformaciones congénitas de acuerdo con el uso materno de antiepilépticos durante el embarazo. | Este estudio demuestra que la mayoría de las mujeres con epilepsia se trataron con un sólo fármaco en lugar de politerapia. Mientras que la mayoría utilizan otros agentes, un número importante de mujeres continuó utilizando valproato durante el embarazo a pesar de la evidencia de su teratogenicidad y la creciente evidencia de su neurotoxicidad para el feto. | Kulaga S, Sheehy O, Zargarzadeh AH, Moussally K, Bérard A |

| ESTUDIO | OBJETIVO | RESULTADO | REFERENCIAS |
|---|---|---|---|
| Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. | Volver a evaluar las evidencias relacionadas con el cuidado de las mujeres con epilepsia durante el embarazo, incluyendo fármacos antiepilépticos. teratogénesis y los resultados perinatales adversos. | La politerapia contribuye al desarrollo de malformaciones mayores y a la reducción de los resultados cognitivos en comparación con la monoterapia. El uso del valproato durante el primer trimestre tiene un mayor riesgo de malformaciones congénitas mayores en comparación con carbamazepina y posiblemente, en comparación con la fenitoína o lamotrigina. Se debe evitar el Acido Valproico y la politerapia durante el primer trimestre del embarazo para disminuir las malformaciones mayores. Se debe considerar evitar el uso de fenitoina y fenobarbital durante el embarazo para evitar resultados cognitivos reducidos. | Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, et all |

Resultados

Hay diferencias significativas entre los recién nacidos de madres epilépticas y madres sin Epilepsia en parámetros de los recién nacidos como el peso, talla, perímetro cefálico y perímetro torácico en el momento del nacimiento.³

Como se refleja en la Tabla nº 1, los estudios observan que los hijos de madres con Epilepsia y tratamiento con fármacos antiepilépticos presentan peores resultados perinatales que los hijos de madres sin Epilepsia.⁴⁻⁷

En toda la bibliografía encontrada se concluye que todos los fármacos antiepilépticos clásicos (ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, etosuximida y clonazepam) aumentan el riesgo de malformaciones durante la gestación.^{1,4} Este riesgo se ve aumentado cuando el tratamiento es de varios fármacos simultáneamente.

Si nos detenemos en las malformaciones que se relacionan con cada antiepiléptico:

El ácido valproico se ha asociado a malformaciones incluyendo los defectos en el tubo neural (espina bífida y anencefalia), fisura palatina y labio leporino, anomalías cardiovasculares, defectos genitourinarios, retraso en el desarrollo neuromotor, autismo y desórdenes endocrinológicos. Tiene mayor poder teratogénico que otros fármacos como la carbamazepina. Existe relación entre dosis y efecto teratogénico por lo que no se debe exceder los 800-1000 mg al día.^{2,6-9}

La carbamazepina se relaciona con defectos del tubo neural (espina bífida y anencefalia) malformaciones cardiovasculares y urinarias, malformaciones craneofaciales (fisura palatina), crecimiento intrauterino retardado, problemas a nivel neuromotor y bajo coeficiente intelectual. Sin embargo el riesgo de malformación en comparación con el ácido valproico o el fenobarbital es menor.²

La fenitoína se relaciona con anomalías cardíacas (defectos septales ventriculares), hipospadia, pie zambo y crecimiento intrauterino retardado. Es característico un cuadro clínico fetal denominado Síndrome hidantoínico (defectos en el palatino, labio leporino, nariz en silla de montar, hipertelorismo, hipoplasia digital, retraso mental).²

El fenobarbital se ha relacionado con malformaciones cardíacas (hipoplasia de la válvula mitral, tetralogía de Fallot) y a retraso del crecimiento intrauterino.²

No se conoce con exactitud el poder teratogénico de los nuevos fármacos antiepilépticos (lamotrigina, topiramato, gabapentina, vigabatrina y el levetiracetam) pero todos han demostrado serlo en animales a excepción de la lamotrigina que se considera relativamente segura y la alternativa al ácido valproico para la epilepsia generalizada durante el embarazo. Tiene gran poder anticonvulsivante aunque se ha encontrado una mayor incidencia de fisuras palatinas en hijos de madres tratadas con lamotrigina como monoterapia en el primer trimestre.²

El topiramato se ha observado en un estudio reciente que usado como monoterapia en el primer trimestre puede producir un aumento específico de fisuras palatinas.²

Sobre la gabapentina no hay datos suficientes sobre su uso en embarazadas.²

El uso de la vigabatrina está muy limitado porque puede producir estrechamiento concéntrico del campo visual.²

Sobre el levetiracetam hay escasos datos en los que no se ha relacionado con malformaciones pero se necesitan más estudios para establecer su seguridad en la gestación.²

Por todo ello se concluye que la planificación del embarazo debe incluir un método anticonceptivo fiable y que las dosis de fármacos antiepilépticos estén ajustadas de forma que las crisis estén controladas y reducir al mínimo los efectos teratogénicos.¹

El control previo a la gestación en una mujer con Epilepsia es fundamental para un mejor resultado perinatal, debiendo ser informada de los posibles efectos de las crisis y de los fármacos en el feto.

Se recomienda tomar folatos de 4 a 5mg diarios 3 meses antes de la gestación y durante el primer trimestre de esta.

Durante la gestación el control será idealmente llevado a cabo por Neurólogo, Obstetra y Pediatra.

Los ajustes del tratamiento se deben realizar antes de la gestación y no está indicado suspender el tratamiento durante la misma si este es eficaz.

En general es preferible el tratamiento con un sólo fármaco y en la menor dosis eficaz. Si es posible se debe evitar el uso de Acido Valproico en el primer trimestre para disminuir el riesgo de malformaciones o el uso de este en politerapia o a altas dosis. Si es posible se debe evitar la fenitoina y el fenobarbital para evitar malos resultados neurocognitivos.⁹

Los ajustes del tratamiento se deben realizar antes de la gestación y no está indicado suspender el tratamiento durante la misma si este es eficaz.

La mujer con Epilepsia debe cuidarse durante la gestación evitando la falta de sueño, el estrés, alcohol

Para el cribado de malformaciones anatómicas durante el embarazo se recomienda:

1. Ecografía anatómica entre las 16-18 semanas y repetir a las 20-22 semanas.
2. Ecocardiografía fetal a las 16 semanas.
3. Determinación de alfafetoproteína en suero materno a las 14-18 semanas.
4. Ecocardiografía fetal a las 21 semanas.
5. Ecografía adicional en semana 28 para valorar el crecimiento fetal

Conclusiones

En algunos de los estudios se han encontrado factores de confusión como el tipo de epilepsia y frecuencia de las crisis, antecedentes familiares de malformaciones, factores socio-económicos y la exposición a teratógenos.

Los resultados de problemas neurocognitivos son recientes y hacen falta más estudios.

No hay muchos datos sobre la farmacocinética de los antiepilépticos nuevos.

Bibliografía

1. Walker SP, Permezel M, Berkovic SF. The management of epilepsy in pregnancy. *BJOG*. 2009 May;116(6):758-67. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02141.x. Review. PMID:19432564.
2. Guía Clínica Epilepsia y Gestación. Servicio de Medicina Materno Fetal. Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clinic de Barcelona.
3. Vanya M, Arva-Nagy N, Szili K, Szok D, Bártfai G. Effects of maternal Epilepsy and antiepileptic therapy in women during pregnancy. *Ideggyogy Sz*. 2015 Mar 30;68(3-4):105-12. PMID: 26434198.
4. 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 May; 359-69. doi: 10.1007/s40264-013-0052-8. PMID: 23615755.
5. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015 Nov 7;386(10006):1845-52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00045-8. Epub 2015 Aug 25. Review. PMID 16318519.
6. Kulaga S, Sheehy O, Zargarzadeh AH, Moussally K, Bérard A. Antiepileptic drug use during pregnancy: perinatal outcomes. *Seizure*. 2011 Nov;20(9):667-72. doi: 10.1016/j.seizure.2011.06.012. Epub 2011 Jul 16. PMID: 21763158.
7. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based

review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009 Jul 14;73(2):133-41. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a6b312. Epub 2009 Apr 27. Review. PMID: 19398681.

8. Barroso FV, Araujo Júnior E, Guazelli CA, Santana EF, et al. Perinatal outcomes from the use of antiepileptic drugs during pregnancy: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Aug; 28(12):1445-50. doi:10.3109/14767058.2014.955006, Epub 2014 Sep 10

9. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1237-46. Review. PMID: 19507301.