

Fármacos Antiepilépticos en Embarazo y Puerperio.

Karina Wigodski¹, Evelyn Benavides^{1,2}

ABSTRACT

Epilepsy is a prevalent disease that requires a proactive management in women of child-bearing age, ensuring an adequate control of seizures and a favorable profile of side effects for the woman and, potentially, for the fetus. Active epilepsy is the best predictor of seizures during pregnancy, which can increase maternal mortality and possible risks for the fetus. Antiepileptic drugs have been associated with teratogenicity and even long-term cognitive defects. Multiple international studies have updated data of the effect of antiepileptic drugs during pregnancy. Valproic Acid has the highest risks and should be avoided in women, even if pregnancy is not yet planned. Lamotrigine and Levetiracetam are considered low risk for the fetus. A follow up of serum concentration is needed to modify dosage during pregnancy and puerperium. A good outcome for the mother and fetus can be obtained with pre-conceptual planning.

RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad muy prevalente y requiere un manejo proactivo en mujeres en edad fértil, que asegure control de crisis epilépticas con un perfil de efectos adversos más favorable, tanto para la mujer como potencialmente para el feto. La epilepsia activa

es el principal factor de recurrencias en el embarazo, lo que aumenta la mortalidad materna y posibles riesgos para el feto. Los fármacos antiepilépticos se han asociado a teratogenicidad e incluso defectos cognitivos a largo plazo. Múltiples estudios internacionales realizan registros actualizados del efecto de estos fármacos en el embarazo. El de mayor riesgo es el ácido valproico, que debería evitarse incluso si no hay planes de embarazo. Lamotrigina y levetiracetam se consideran de bajo riesgo para el feto. Se debe hacer seguimiento de niveles plasmáticos para modificar dosis durante el embarazo y en el puerperio. Es posible lograr un buen resultado para la madre y el feto si hay una adecuada planificación preconcepcional.

INTRODUCCIÓN

Descrita desde épocas muy antiguas, la epilepsia es una enfermedad muy prevalente. Dentro de los pacientes con epilepsia, una población especial y que requiere un manejo más cuidadoso son las mujeres en edad fértil. Después de la migraña, es la enfermedad neurológica más común con necesidad de tratamiento continuo durante el embarazo. Alguna vez, el embarazo estuvo contraindicado en pacientes con epilepsia. En comparación con la población general, hay mayor riesgo de complicaciones perinatales. No obstante, la gran mayoría mujeres con epilepsia tiene un buen resultado. Esto requiere un manejo multidisciplinario con colaboración estrecha entre neurólogo y obstetra.

La mayor incidencia de riesgos en hijos de madres con epilepsia se asocia tanto a la enfermedad en sí como a su tratamiento. Al ser un tema tan relevante, ha sido ampliamente

1. Clínica Universidad de los Andes, Clínica Davila Santiago, Chile

2. Residente Neurología, Universidad de los Andes

Correspondencia: ebenavides@clinicauandes.cl

Sin conflictos de interés.

Recibido: 17-12-2020. Aceptado: 31-12-2020

estudiado y está en constante investigación. A nivel mundial, existen diversos registros que recolectan datos de mujeres con y sin epilepsia que reciben fármacos antiepilépticos (FAE) y determinan el riesgo de eventos adversos en el embarazo y malformaciones congénitas. Entre ellos, está el *European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (EURAP), *Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs* (NEAD), *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry* (NAAPR), *The Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy* y *UK Epilepsy and Pregnancy Register*.

El adecuado manejo de FAE es bien dominado por especialistas, sin embargo, puede ser motivo de dudas en profesionales con menor experiencia en epileptología. Esta revisión de la literatura tiene el propósito de acercar a los médicos al efecto de los FAE en las mujeres en periodo de embarazo y puerperio. Se revisarán los cambios producidos en el embarazo, el efecto de las crisis epilépticas en el feto, la farmacología de los FAE más usados, sus efectos en el feto y recomendaciones en el periodo de puerperio. No pretende ser una guía, pues el manejo debe ser individualizado, pero se entregarán las herramientas para poder fundamentar la toma de decisiones.

CRISIS EPILÉPTICAS DURANTE EL EMBARAZO

Existe variabilidad de frecuencia de crisis durante el embarazo. En el estudio EURAP (1), se evaluó el control de crisis y tratamiento con FAE en 3806 embarazos, donde 33.4% presentó crisis epilépticas. La frecuencia de crisis no cambió en 70.5%, bajó en 12% y aumentó en 15.8%.

El riesgo es mayor si la frecuencia ya era alta previamente. Entre 1998 y 2016 se realizó el registro australiano de embarazo para mujeres con epilepsia. Se cuantificaron crisis en embarazo en 43%. Se presentaron crisis de cualquier tipo en 78.4% de los embarazos con crisis epi-

lépticas el año previo (epilepsia activa), y en 22.3% asociados a epilepsia inactiva. Tener un trastorno epiléptico activo el año previo al embarazo y en el embarazo temprano es el mejor predictor de recurrencia de crisis durante el embarazo (2,3).

Se ha visto un peor control de crisis del primer al segundo o tercer trimestre en 15.8% de los embarazos (1). En general, la presencia de crisis es mayor en los días periparto. Además, el antecedente de crisis focales implica un mayor riesgo de recurrencias. Mujeres con epilepsia generalizada idiopática se mantuvieron más frecuentemente sin crisis en comparación con mujeres con crisis focales (73.6% vs 59.5%).

Las crisis epilépticas implican riesgos tanto para la mujer como para el feto. En la mujer, se mantienen los riesgos asociados a la población general con epilepsia, pero adicionalmente, la epilepsia aumenta 10 veces el riesgo de mortalidad materna. Las causas de muerte son relacionadas a las crisis, siendo la mayoría por muerte súbita en epilepsia (*sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP)(4).

En cuanto al feto, las crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG) son las con mayor impacto por hipoxia fetal, acidosis, disminución flujo sanguíneo placentario, desaceleración frecuencia cardíaca fetal, traumatismo fetal y placentario, hemorragia intracraneal fetal e incluso muerte *in utero*. Se ha asociado también a parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), fetos de bajo peso y pequeños para edad gestacional (PEG). Incluso, algunos estudios evidencian menor capacidad cognitiva a largo plazo (5). Las crisis focales sin generalización secundaria a CTCG no tienen mayor impacto. No obstante, se ha visto desaceleración de la frecuencia cardíaca fetal en crisis focales con alteración de conciencia (6).

La recurrencia crisis durante embarazo es multifactorial y depende de varios factores (Tabla

1)(1). Conocer estos cambios y la farmacología de los FAE es relevante para el ajuste del tratamiento y lograr un mejor control de crisis.

Tabla 1. Factores que contribuyen a la recurrencia de crisis en mujeres embarazadas.
Variación de metabolismo de FAE por cambios fisiológicos del embarazo <ul style="list-style-type: none"> • ↓ albúmina → altera fracción libre y ↑ disponibilidad de FAE para eliminación hepática • ↑ metabolismo hepático (citocromo P450, glucoronidación) • Inducción enzimas hepáticas por hormonas esteroidales • ↑ velocidad de filtración glomerular → ↑ eliminación renal • ↑ volemia → altera distribución • ↑ output cardíaco → ↑ el flujo sanguíneo hepático y ↑ metabolización • ↑ depósito de grasas → ↓ eliminación de fármacos liposolubles
Disminuir o suspender FAE por miedo a dañar al feto
Fluctuaciones hormonales
Aumento razón estrógeno a progesterona, especialmente en semanas 8 a 16
Privación de sueño
Estrés psicosocial
Hiperémesis gravídica

EFFECTOS DE FAE EN EL FETO

Además de los riesgos ya descritos asociados a las crisis epilépticas, los FAE se asocian a diversos riesgos en el desarrollo del feto, acuñados bajo el término “síndrome antiepiléptico fetal”. Algunas de las malformaciones más frecuentes son los defectos cardíacos, labio leporino, fisura palatina, defectos del tubo neural, defectos urogenitales, alteraciones musculoesqueléticas, entre otras. También, se ha asociado a aborto espontáneo, parto prematuro, parálisis cerebral, retraso del desarrollo psicomotor, epilepsia y hemorragia fetal.

Los mecanismos de teratogenicidad son variados y muchos son inciertos. Incluyen la deficiencia de folato, la exposición a metabolitos tóxicos, inhibición de diferenciación celular, inducción de apoptosis por estrés oxidativo y la modificación de expresión de genes. También, se ha teorizado sobre la alteración de procesos

controlados bioeléctricamente en el embrión (7).

En una revisión sistemática de 59 estudios por Meador et al (8), se cuantificó la incidencia de malformaciones congénitas según la exposición *in utero* a FAE. Los resultados indicaron un riesgo 3 veces mayor en hijos de mujeres con epilepsia en comparación con mujeres sanas. Este riesgo puede atribuirse tanto a los FAE como a la epilepsia materna. En un análisis de datos de 26 estudios (9), la tasa malformaciones congénitas fue mayor en hijos de mujeres tratadas con FAE (6.1%), en comparación con hijos de mujeres con epilepsia sin tratamiento (2.8%) y mujeres sanas (2.2%). Adicionalmente, el riesgo es mayor con politerapia (6.8%) que monoterapia (4%), y es dosis dependiente.

El estudio NAAPR (10) identificó como FAE con riesgo sobre el control a ácido valproico (8.9%), fenobarbital (5.9%), topirama-

to (4.4%), carbamazepina (3.0%), fenitoína (2.8%), lamotrigina (2.1%), levetiracetam (2%). Según la revisión sistemática de Veroniki et al (11), los FAE asociados a un daño significativamente mayor que los casos control fueron ácido valproico, etosuximida, topiramato, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y 11 politerapias. No obstante, lamotrigina y levetiracetam no aumentaron significativamente el riesgo.

Se debe tener en cuenta factores confundentes que pueden ser la etiología o aumentar aún más el riesgo. Dentro de ellos, considerar el uso periconcepcional de suplementos, tabaquismo, alcohol y enfermedades maternas crónicas. El antecedente de madre o padre con malformaciones congénitas se asocia en un riesgo 3 veces mayor. Esto sugiere una predisposición genética y/o susceptibilidad individual a efectos teratogénicos de FAE (12).

Se revisarán a continuación los FAE más comunes y su asociación con defectos en el feto.

Ácido Valproico

El ácido valproico (AV) es uno de los FAE más antiguos. Tiene un mecanismo de acción amplio, incluyendo agonista de canales de sodio, agonista GABA_A, antagonista canales de calcio tipo T e inhibición NMDA, además de ser inhibidor de enzimas hepáticas. Es muy efectivo para el tratamiento de epilepsia generalizada idiopática. Se asocia a efectos adversos como aumento de peso, elevación de transaminasas, hiperamonemia, síndrome de ovario poliquístico, alteraciones cognitivas, ataxia, parkinsonismo, entre otros.

En el estudio prospectivo de NEAD (13), la exposición a AV en el primer trimestre se asoció a defectos en 10.7% de los niños, en comparación con 2.8% de los niños expuestos a otros FAE y 1.6% en controles. Se asocia específicamente a una mayor tasa de spina bífida, con un riesgo de 1-2% de defecto de cierre de tubo

neural. Incluso con la menor dosis de AV, se asocia a un mayor riesgo que otros tratamientos, excepto dosis altas de carbamazepina (CBZ) y lamotrigina (LTG)¹². Además, se asocia a menor coeficiente intelectual (CI) y menor habilidad cognitiva y comunicacional a los 6 años de forma dosis dependiente (14).

Por su mayor potencial teratogénico en comparación con otros FAE, no debe considerarse como primera opción de tratamiento en mujeres en edad fértil. Si se mantiene la terapia y no se cambia la dosis durante el embarazo, habría una disminución de niveles plasmáticos (NP) hasta 23% (6).

Un tema interesante en investigación es el efecto mediante la exposición paterna a AV. Un estudio realizado en ratones mostró que se alteró la memoria cognitiva y se suprimió la hiperactividad evocada por receptores NMDA. Se sugiere que por un desbalance de la acetilación de histonas hay cambios epigenómicos en el feto que conllevan a alteraciones conductuales (15). No obstante, faltan datos en humanos y actualmente no es una recomendación la suspensión de AV en hombres en la etapa previo a la concepción.

Carbamazepina

Es un inhibidor de canales de sodio y es un inductor hepático. Dentro de sus efectos adversos se asocia a hiponatremia, reacciones de hipersensibilidad, anemia aplásica, ataxia, entre otros.

El registro de embarazos de Reino Unido sugirió que CBZ se asocia con el menor riesgo de malformaciones congénitas de todas las monoterapias (16). No obstante, en un metaanálisis que incluyó 1255 niños expuestos a CBZ, 85 (6.7%) presentaron malformaciones congénitas en comparación con 88 (2.34%) de los 3756 niños controles (17). Las malformaciones más asociadas son defectos del tubo neural, trastornos cardiovasculares, anomalías urinarias y la-

bio palatino. El riesgo teratogénico aumenta si es con politerapia. Además, otros estudios han evidenciado un riesgo de muerte fetal *in utero* estadísticamente significativo (18).

Al mantener durante el embarazo sin cambiar la dosis, disminuye levemente su NP hasta 12% (6).

Fenitoína

Es un inhibidor de canales de sodio, especialmente a altas tasas de descarga. Se usa como tratamiento abortivo de crisis y también es efectivo como terapia de mantención en epilepsia focal y CTG, con efecto limitado en otros tipos de crisis. Es un inductor hepático y sus efectos adversos incluyen trastornos idiosincráticos, hiperplasia gingival, hirsutismo, trastornos del movimiento, atrofia cerebelosa, neuropatía periférica, entre otros.

En cuanto a su teratogenicidad, se hablaba antes del “síndrome hidantóinico fetal” caracterizado por retraso del crecimiento, microcefalia, retraso mental, labio leporino, fisura palatina, nariz en silla de montar, hipertelorismo e hipoplasia digital. Sin embargo, se reemplazó ese término por el síndrome antiepiléptico fetal, ya que estas malformaciones se ven también en fetos expuestos a otros FAE.

Estudios prospectivos han demostrado una tasa relativamente baja de malformaciones congénitas desde 3.4% hasta 10.7% (18, 19). En el registro australiano (20), de 31 embarazos con uso de fenitoína como monoterapia, 3.23% presentó malformaciones, lo que no es significativo comparado con el 3.61% de malformaciones en mujeres con epilepsia sin FAE. El estudio NEAD reportó que el CI de niños expuestos a FNT fue 7 puntos mejor que los expuestos a AV, pero sin diferencias respecto a los expuestos a CBZ o LTG (14).

Si se mantiene la FNT en el embarazo, disminuye el NP 60-70% y disminuye la fracción libre 20-40%. Se recomienda monitorizar con

niveles de concentración libre (6).

Fenobarbital

Su mecanismo incluye agonista GABA_A, antagonista canales de sodio y antagonista de canales de calcio tipo T. También es inductor de enzimas hepáticas, y se asocia a efectos adversos idiosincráticos, trastornos cognitivos y nistagmus, entre otros. Datos del registro NEAD indican que de 77 mujeres con monoterapia fenobarbital (FBB), 5 niños (6.5%) tuvieron malformaciones (10).

Si se mantiene como terapia en el embarazo, disminuye su NP hasta 55%, especialmente en el primer trimestre. La concentración libre también disminuye 50% (6).

Lamotrigina

Es un inhibidor de canales de sodio y también inhibe la liberación de glutamato. Se metaboliza principalmente por glucoronidación hepática, mecanismo especialmente susceptible a activarse en el embarazo. Tiene un amplio uso en distintos tipos de epilepsia. Su efecto adverso más importante es la hipersensibilidad de la piel, incluso con posibilidad de causar un síndrome de Stevens-Johnson, por lo que su inicio debe ser a dosis bajas y con una lenta titulación.

En general, los distintos registros de FAE en embarazo muestran una baja tasa de malformaciones. El registro internacional de lamotrigina en el embarazo informa una frecuencia total de malformaciones de 2.7%. Efectos adverso severos, como muerte fetal o malformaciones mayores, ocurrieron en 1% de embarazos con LTG, comparado con 8.2% con CBZ, 10.7% con FNT y 20.3% con AV (19).

Se debe considerar que los niveles de LTG disminuyen con el uso de anticonceptivos orales. Si una paciente tiene deseos de embarazo y se suspenden los anticonceptivos, habría que disminuir la dosis de LTG. Si se mantiene la dosis sin cambios durante el embarazo, disminuye

69% el NP en 77% de la población, mientras que en 23% de los casos hay una disminución de 17% (6), probablemente debido a polimorfismos en la glucoronidación. El aumento de metabolismo es mayor entre el segundo y tercer trimestre. En el estudio EURAP se evidenció que embarazos manejados con LTG tuvieron peor control de crisis epilépticas en 58.2%. Presentaron más CTCG (21.1%), mayor probabilidad de deterioro de control de crisis a los trimestres subsecuentes (19.9%) y mayor probabilidad de requerir mayor carga de fármaco (47.7%) (1). Por estos motivos, es relevante hacer un monitoreo mensual de NP, especialmente después del primer trimestre. Si se aumenta la dosis, realizar una titulación lenta por el riesgo de hipersensibilidad.

Luego del parto, el metabolismo disminuye y aumentan los niveles de LTG. Se debe disminuir la dosis, pero con precaución ya que se ha reportado un aumento significativo de crisis epilépticas cuando se disminuye a 65% del nivel preconcepcional. Pennell sugiere un esquema de titulación, con disminución progresiva de dosis en los días 2, 7 y 10 post-parto, luego retornando a la dosis previo al embarazo agregando 50mg para ayudar a contrarrestar los efectos de la privación de sueño (17).

Levetiracetam

El levetiracetam (LEV) tiene un mecanismo de acción no completamente conocido. Se ha evidenciado modulación de la proteína presináptica SVA2 en vesículas sinápticas. LEV se une a esta proteína, pero se desconoce cómo esta interacción logra una disminución de las descargas eléctricas anormales. Se elimina principalmente por vía renal. Los trastornos psiquiátricos asociados son el efecto adverso más importante.

Junto con LTG, LEV se asocia al menor riesgo de malformaciones, pero datos sobre el neurodesarrollo asociado a LEV aún son insuficientes. El impacto de muchos FAE nuevos aún no está completamente estudiado. La mayor tasa de complicaciones se da cuando es usado den-

tro de la politerapia.

Por el aumento de filtración glomerular durante el embarazo, disminuye el NP 40-60%, con la mayor eliminación en el tercer trimestre. Al igual que con LTG, es uno de los FAE que tiene una disminución sérica más marcada durante el embarazo, por lo que debe hacerse un control estricto (6).

Topiramato

Tiene múltiples mecanismos de acción, lo que le permite un amplio uso en epilepsia. Actúa inhibiendo receptor de glutamato AMPA, inhibe canales de sodio y calcio, potencia receptores GABA_A y activa la conductancia de potasio. Al ser un inhibidor de la anhidrasa carbónica, se asocia a nefrolitiasis, parestesias y glaucoma de ángulo estrecho. Además, se asocia a baja de peso y trastornos cognitivos.

En fetos de madres usuarias de topiramato, se ha visto un riesgo considerable de microcefalia (11.4% vs 2.4% en mujeres sanas) y niños PEG (24.4% vs 8.9%). También se asocia con un mayor riesgo de alteraciones urinarias, labio palatino o paladar hendido, que parece ser dosis dependiente. Hay datos limitados sobre su impacto en la cognición a largo plazo (6).

En general, se considera como uno de los FAE con riesgo intermedio, junto con FNT y FBB. En caso de mantenerse, tener en cuenta que disminuye hasta 30% su NP en el embarazo (6).

Politerapia

En diversos estudios, la politerapia es consistentemente el principal factor de teratogenicidad. El estudio observacional prospectivo de EURAP encontró que el factor de riesgo más importante para muerte intrauterina, tanto aborto espontáneo como óbito fetal, fue la exposición a politerapia de FAE y madre o padre con historia de malformación congénita (21). En general, con 1 FAE hay 5% de riesgo de malformaciones asociadas, mientras que con 4 FAE el riesgo es 23% (22).

Además, el riesgo varía según la combinación de FAE. Al adicionar AV a la politerapia el riesgo es significativamente mayor. Según Holmes et al (23), el riesgo de malformaciones con LTG y AV es 9.1%, mientras que LTG con cualquier otro FAE es 2.9%. En el caso de CBZ, en combinación con AV el riesgo es 15.4% y con otro FAE es 2.5%.

La recomendación es, en lo posible, monoterapia durante el embarazo, y ésta debiese lograrse durante el periodo previo a la concepción.

PLANIFICACIÓN PREVIO A LA CONCEPCIÓN Y EN EL PUERPERIO

Los embarazos no planeados son frecuentes dentro de mujeres con epilepsia y varían según el método anticonceptivo utilizado. En el *Epilepsy Birth Control Registry* (EBCR) (24), se hizo una encuesta con 1144 mujeres con epilepsia entre 18 y 47 años, donde 65% del total de embarazos fueron no intencionados. Esta cifra se concentra en los extremos de la edad reproductiva. El 85% de los embarazos planificados tienen un buen resultado. No obstante, en los no planificados esa cifra baja hasta 50%, donde 25% de esos se asocian a aborto, tanto inducido o por efecto de FAE o de crisis epilépticas. Por este motivo, un plan proactivo es esencial y debe comenzarse con cualquier mujer en edad fértil, incluso si no tiene contemplado un embarazo aún.

Educación y elección de FAE

Al enfrentarse a una mujer con epilepsia en edad fértil, el clínico debe educar sobre la necesidad de tratamiento, sus efectos en la contracepción y embarazo. Comenzar con un adecuado FAE según el tipo de crisis, un perfil de efectos adversos más favorable e intentar la monoterapia. Si es posible, evitar AV por el mayor riesgo teratogénico. Recordar el riesgo intermedio que tienen FAE como TPM y FNT.

Hay que enfatizar que el control de crisis es el principal factor predictor de mantener un em-

barazo libre de recurrencias. Si planea quedar embarazada, reafirmar la necesidad de continuar su tratamiento. A pesar de las complicaciones asociadas a FAE, las crisis epilépticas son un riesgo inaceptable para el feto y la madre.

Ácido Fólico

En Chile la suplementación de la harina con folato disminuyó las tasas de defectos de tubo neural en la población general. En usuarias de FAE, los niveles de folato caen aún más. El metabolismo del ácido fólico se altera principalmente por el ácido valproico, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona (25).

La suplementación preconcepcional es recomendada para toda mujer en edad fértil usuaria de FAE, aun cuando no tenga deseos de embarazo. Esto disminuiría el mayor riesgo de defectos tubo neural y posiblemente reduce alteraciones neurodesarrollo. Comenzarlo después del tercer trimestre ya es muy tarde. El cierre del tubo neural ocurre a las 3-4 semanas. Al momento que muchas mujeres notan que están embarazadas, es muy tarde para realizar un ajuste de medicamentos para evitar las malformaciones.

Existe cierta controversia sobre el uso de ácido fólico. El estudio NEAD (26) encontró mejor CI en niños cuyas madres iniciaron folato preconcepcional. Otros estudios no han encontrado diferencias significativas. Además, hay evidencia contradictoria sobre la seguridad de dosis elevadas de ácido fólico. Han habido estudios que indican un aumento de riesgo de cáncer, trastornos cognitivos y labio palatino con altas dosis de folato (27).

Muchos estudios sugieren en al menos 0.4mg al día en mujeres en edad fértil (28), otros recomiendan entre 1mg y 5mg en el periodo preconcepcional y embarazo. En Chile, la dosis habitual de suplementación en general no sobrepasa 1mg al día. Es claro que faltan estudios

y no es posible en este momento sugerir una dosis definitiva.

Seguimiento

Como ya fue descrito, por factores fisiológicos hay una disminución de la concentración sérica de varios FAE, especialmente LTG y LEV. No existe evidencia clase 1 sobre cómo realizar esta monitorización, pues la variación de NP depende del fármaco y otros factores fisiológicos propios de la paciente. En general, su necesidad y frecuencia debe ser individualizada. La *American Academy of Neurology* (AAN) recomienda tener NP basal preconcepcional, y luego continuar mensualmente monitorizando los NP para guiar el ajuste de dosis durante el embarazo (29).

Un reporte de la *International League Against Epilepsy* (ILAE) por Tomson et al⁶ indica diversas recomendaciones en cada etapa del embarazo. Durante el primer trimestre, en caso de presentar vómitos en un tiempo cercano a la administración del FAE, se recomienda repetir la dosis. Esto debería ser comunicado al obstetra, para intentar reducir los episodios de emesis en lo posible. Los ajustes de dosis se hacen si presenta aumento de crisis o efectos adversos, intentando mantener NP preconcepcionales.

En el tercer trimestre hay mayor riesgo de crisis epilépticas. El ajuste de dosis se realizará de forma individualizada según los controles. En esta etapa del embarazo, un plan de parto debe establecerse entre el neurólogo, obstetra y la paciente. Según el monitoreo prenatal, un neonatólogo también debe estar presente.

Se debe recordar que hay mayores tasas de depresión y ansiedad en las pacientes con epilepsia. Hay que pesquisar síntomas sugerentes y manejarlos según necesidad.

Vitamina K

Otro efecto adverso que tienen los FAE es la disminución de factores de coagulación depen-

dientes de vitamina K. Esto incrementa el riesgo de hemorragia fetal a las 24 horas del parto. No hay evidencia adecuada que fundamente la suplementación de vitamina K durante el embarazo. El riesgo asociado se contrarresta con el suplemento rutinario de vitamina K intramuscular a todos los neonatos (28).

Parto y complicaciones obstétricas

Se ha visto un riesgo moderado de parto prematuro en mujeres usuarias de FAE. No obstante, existe un riesgo mayor al comparar con mujeres que fuman. Sobre otras complicaciones obstétricas como preeclampsia, hemorragias, hipertensión inducida por el embarazo, no hay suficiente evidencia acerca de un mayor riesgo asociado a mujeres con epilepsia usuarias de FAE. Se debe recordar que el diagnóstico de epilepsia no es razón para cesárea, excepto si hay crisis durante el parto (29).

Puerperio

Luego del parto, los cambios fisiológicos asociados al embarazo que afectan la farmacocinética se resuelven en aproximadamente 2 a 3 semanas. Se debe hacer una titulación progresiva de la dosis, y muchos autores recomiendan mantener una dosis levemente mayor a la usada previo al embarazo por la privación de sueño esperada (6).

Lactancia

Todos los FAE se pueden transmitir a la leche materna (LM), no obstante, la cantidad es menor que la previamente obtenida por transporte placentario. Las concentraciones de FAE en muestras de niños son sustancialmente menores que la concentración en sangre materna (30). En el estudio NEAD (31), donde se midió el resultado cognitivo a 6 años, se evidenció que niños con LM expuestos a FAE *in utero* y por LM tenían mayor CI y habilidades verbales comparado con niños expuestos a FAE *in utero* que no tuvieron LM posterior. Tampoco se evidenció asociación con efectos adversos del desarrollo a los 6-36 meses.

La exposición a FAE por LM es generalmente baja, y los beneficios de la LM, tanto para la madre como para su hijo, superan los riesgos potenciales. Con los únicos FAE que se recomienda evaluar el riesgo-beneficio con mayor detalle es con benzodicepinas y barbitúricos por el riesgo de sedación y baja de peso en el niño. También, se recomienda entregar estrategias de LM, permitiendo lograr el máximo de horas de sueño en lo posible (6).

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de epilepsia en mujeres en edad fértil implica establecer desde el inicio una buena comunicación, con controles periódicos e indicar el mejor tratamiento para el presente, pero también para el futuro. Junto con el obstetra, el neurólogo debe estar preparado para el manejo en la etapa preconcepcional, embarazo y puerperio. No es posible hacer una guía definitiva, pues la terapia debe ser individualizada. Conocer la farmacología, los riesgos y las actualizaciones de los registros internacionales permitirá realizar un adecuado manejo basado en evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Battino D, Tomson T, B, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013;54(9):1621-1627.
- Thomas S V., et al. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(5).
- Vajda FJE, O'Brien TJ, et al. Predicting epileptic seizure control during pregnancy. *Epilepsy Behav*. 2018;78:91-95.
- Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*. 2014;55(7):72-74.
- Sveberg L, Svalheim S, Taubøll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure*. 2015;28:35-38.
- Tomson T, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019;21(6):497-517.
- Hernández-Díaz S, Levin M. Anticonvulsants Teratogenic Mechanism Involves Alteration of Bioelectrically-controlled Processes in the Embryo. A hypothesis. *Reprod Toxicol*. 2014;47:111-114.
- Meador K, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008;81(1):1-13.
- Shorvon SD, Tomson T, Cock HR. The management of epilepsy during pregnancy - Progress is painfully slow. *Epilepsia*. 2009;50(5):973-974.
- Holmes L, Hernandez-Diaz S, Quinn M. Update on monotherapy findings: comparative safety of 11 antiepileptic drugs used during pregnancy. *North Am Antiepileptic Drug Pregnancy Regist*. Published online 2016.
- Veroniki AA, Rios P, Cogo E, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: A systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(7):1-11.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):530-538.
- Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*. 2005;64:961-966.
- Cohen MJ, Meador KJ, May R, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: The NEAD prospective observational study. *Epilepsy Behav*. 2019;92:154-164.
- Ibi D, Fujiki Y, Koide N, Nakasai G, Taka-

- ba R, Hiramatsu M. Paternal valproic acid exposure in mice triggers behavioral alterations in offspring. *Neurotoxicol Teratol*. Published online 2019.
16. Campbell E, Kennedy F, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: Updated results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(9):1029-1034.
 17. Pennell P. Antiepileptic drugs during pregnancy: What is known and which AEDs seem to be safest? *Epilepsia*. 2008;49(09):1-23.
 18. Vajda FJE, et al, Lander CM, Eadie MJ. Anti-epileptic drug exposure and risk of foetal death in utero. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(1):20-23.
 19. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, et al. In utero antiepileptic drug exposure: Fetal death and malformations. *Neurology*. 2006;6(12):1785-1787.
 20. Vajda FJE, et al. The Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy : The first 1002 pregnancies. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2007;47:468-474.
 21. Tomson T, et al. Antiepileptic drugs and intrauterine death. *Neurology*. 2015;85(7):580-588.
 22. Azizi SA. *Neurology Board Review: An Illustrated Study Guide*. Vol 83; 2008.
 23. Holmes LB, et al. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: Different risks from different drug combinations. *Arch Neurol*. 2011;68(10):1273-1279.
 24. Herzog AG, et al. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology*. 2017;88(8):728-733.
 25. Yerby MS. Clinical care of pregnant women with epilepsy: Neural tube defects and folic acid supplementation. *Epilepsia*. 2003;44(3):33-40.
 26. P.B. Pennell, et al. Differential Effects of Antiepileptic Drugs on Neonatal Outcomes. *Epilepsy Behav*. 2013;24(4):449-456.
 27. Murray LK, et al. Maternal oversupplementation with folic acid and its impact on neurodevelopment of offspring. *Nutr Rev*. 2018;76(9):708-721.
 28. Harden MD, et al. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy - Focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. *Neurology*. 2009;73(2):142-149.
 29. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Practice parameter update: Management issues for women with epilepsy - Focus on pregnancy (an evidence-based review): Obstetrical complications and change in seizure frequency. *Neurology*. 2009;73(2):126-132.
 30. Birnbaum AK, et al. Antiepileptic Drug Exposure in Infants of Breastfeeding Mothers with Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2020;77(4):441-450.
 31. Meador KJ, et al. Breastfeeding in Children of Women Taking Antiepileptic Drugs: Cognitive Outcomes at Age 6 Years. *JAMA Pediatr*. 2014;168(8):729-736.