

Epilepsia y embarazo

Angela M. Gutiérrez

RESUMEN

OBJETIVO: para evaluar si un medicamento anticonvulsivante es recomendable para una mujer fértil –o en estado de embarazo– que padece de epilepsia, se debe revisar todos los cambios que se dan durante la gestación y que influyen en la forma de tratar este tipo de pacientes.

DESARROLLO: se revisan los aspectos relacionados con la epilepsia en la mujer embarazada, la frecuencia, los riesgos para la madre y el feto, las causas de la dificultad para mantener el control de las crisis en la gestación, los factores que influyen sobre el paso de fármacos a través de la placenta, la seguridad de los anticonvulsivantes, los mecanismos de teratogenicidad, los cambios farmacocinéticos de los anticonvulsivantes inducidos por el embarazo y la identificación de problemas fetales por el uso de anticonvulsivantes en el embarazo.

CONCLUSIONES: el embarazo es generalmente seguro en la mujer con epilepsia, pero el apoyo preconcepcional requiere de un trabajo cercano entre el neurólogo y el ginecólogo. El efecto adverso de los antiepilépticos sobre el embarazo se ha reconocido desde tiempo atrás pero el riesgo relativo de efectos fetales y maternos de cada anticonvulsivante aún no se ha definido.

PALABRAS CLAVE: epilepsia, embarazo, complicaciones del embarazo, resultado del embarazo, anticonvulsivos (*Acta Neurol Colomb 2005;21:57-65*).

SUMMARY

OBJECTIVE: in order to evaluate if an anticonvulsant can be recommended for a fertile woman with epilepsy or during their pregnancies, a review was made in the topics related to the given state to know about the changes that occur during these pregnancies which may influence the form to approach this woman in the established condition.

DEVELOPMENT: different topics related to pregnancy in the epileptic woman are reviewed, such as frequency, risks for the mother and the fetus, causes of the difficulty to maintain the control of the epilepsy, factors that influence the drug passage through the placenta, security of different anticonvulsants, mechanisms of teratogenicity, pharmacokinetic changes of the anticonvulsants and identification of fetal problems with the use of these medications during pregnancy.

CONCLUSIONS: pregnancy is generally safe in the woman with epilepsy, but the preconceptional support and near support between the neurologist and the gynecologist during the pregnancy must be assured. The adverse effect of the anticonvulsants on pregnancy that has been exposed to them has been recognized from time back but the relative risk for the fetal and maternal effects of each anticonvulsant still poorly defined.

KEY WORDS: epilepsy, pregnancy, pregnancy complications, pregnancy outcome, anticonvulsants (*Acta Neurol Colomb 2005;21:57-65*).

Recibido: 15/11/04. Revisado: 29/11/04. Aceptado: 28/01/05.

Ángela María Gutiérrez Álvarez. Profesora Principal, Investigadora, Miembro de los grupos de Investigación Clínica y Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario

Correspondencia: amgutier@urosario.edu.co

INTRODUCCIÓN

Para evaluar si un medicamento anticonvulsivante puede ser recomendado a una mujer con epilepsia en estado fértil, o en embarazo, se deben conocer profundamente todos los cambios que operan durante la gestación porque estos influyen en su manejo.

EPILEPSIA EN LA MUJER EMBARAZADA

La mujer embarazada también puede padecer crisis convulsivas por causas extragestacionales. Así, las lesiones expansivas del sistema nervioso central (tumores intrínsecos y extrínsecos, hematomas, abscesos), los procesos infecciosos

Número especial

(meningoencefalitis y encefalitis), los traumatismos craneanos en su fase aguda, las enfermedades metabólicas (hipoglucemia, hipocalcemia, uremia, etc.) las sustancias químicas exógenas (teofilina, antibióticos como el imipenem), la eclampsia y la epilepsia propiamente dicha, pueden producir crisis convulsivas en el transcurso del embarazo. Las neurosis de conversión también pueden adquirir la forma clínica de convulsión y constituirse en una emergencia.

A través de los años se ha creído que la epilepsia es un estigma causante de la infertilidad que imposibilita los embarazos ya sea por algunas particularidades de la condición epiléptica o debido a que el tratamiento anticonvulsivo puede tener efectos perjudiciales para el feto. Hay la creencia popular —aún entre los médicos desconocedores del tema— que la mujer en edad fértil, que padece de epilepsia no debe embarazarse, y si el embarazo se produce debe suspender el tratamiento. Sin embargo, las estadísticas norteamericanas mencionan que la epilepsia es una patología con prevalencia de 0,6-1,0% (1) y existen alrededor de 800.000 a 1.100.000 mujeres con epilepsia de las cuales alrededor de 20.000 se embarazan por año. Aproximadamente el 90% de estos embarazos se desarrollan de manera normal. Estas mujeres están en riesgo de sufrir algunos resultados adversos en su embarazo: empeoramiento de la frecuencia ictal, alteraciones en el metabolismo de los anticonvulsivantes, muerte fetal, malformaciones congénitas, anomalías congénitas y trastornos del desarrollo.

Las mujeres con epilepsia deben saber que su condición requiere del uso de medicamentos anticonvulsivantes. Sin los anticonvulsivantes, estas mujeres tienen un mayor riesgo de crisis, de lesión personal, de pérdida del trabajo, de la pérdida de licencia para conducir en EEUU y en algunos casos de muerte súbita. Las convulsiones no son deseables durante el embarazo.

Un tercio a un cuarto de las mujeres que padecen epilepsia experimentan un incremento de la frecuencia de sus crisis durante el embarazo (2). En algunos embarazos pueden disminuir en 5-25% y no hay cambios significativos en la frecuencia de crisis en 60-83% de los casos. No se puede definir previamente y con seguridad que cambios habrá en la frecuencia de las crisis en un embarazo determinado y no se puede hacer un pronóstico sobre la base de la edad, la raza, el

número previo de embarazos, el tipo de crisis, la medicación anticonvulsivante y la frecuencia de crisis en embarazos anteriores. Se describe que el incremento en la frecuencia de las crisis ha sido mayor en embarazos con productos masculinos (64%) en comparación con embarazos con productos femeninos (30%) (3), pero no se conocen aún las razones.

La presentación de crisis durante el embarazo, puede *per se* producir mayor riesgo de complicaciones para la madre y el feto. Se ha encontrado un incremento en la aparición de malformaciones congénitas del 12.3% en neonatos de madres que padecieron crisis durante el primer trimestre vs. 4% en quienes las tuvieron en otros periodos del embarazo (4). Las crisis tónico clónico generalizadas someten a la madre y al feto a hipoxia y acidosis e incluso a muerte fetal (5).

La aparición de un *status epilepticus* tiene una alta mortalidad para la madre y el feto. Las crisis parciales que no generalizan no parecen tener el mismo efecto adverso en el embarazo. Sin embargo, es muy difícil para el clínico garantizar que una crisis parcial no va a generalizarse, por tanto, la preocupación por mantener un control satisfactorio de las crisis. Las crisis que aparecen durante el trabajo de parto producen cambios importantes en la frecuencia cardíaca fetal, hipoxia, ocasionando un sufrimiento fetal agudo (6,7).

Las complicaciones durante el embarazo incluyen: lesión materna, lesión fetal, sufrimiento neonatal y *status epilepticus*. Se postula que las posibles causas de incremento de la frecuencia de las crisis pueden deberse a cambios farmacocinéticos en la mujer durante el embarazo como:

Efectos hormonales: aumento de estrógenos séricos; aumento de la gonadotropina coriónica, que lleva a una disminución del umbral convulsivo. La progesterona reduce la motilidad intestinal interfiriendo en la secreción de moco y pH gástrico, lo que afecta la absorción del medicamento anticonvulsivante (8).

Metabólicos: incremento del volumen de agua y retención de sodio, aumento de peso, alcalosis metabólica compensada e hipomagnesemia (9).

Psicológicos: incremento del estrés y la ansiedad, toma irregular de la medicación

anticonvulsivante o suspensión de la misma por temor a teratogenicidad.

Farmacológicos: disminución durante el embarazo de los niveles séricos de los anticonvulsivantes, que probablemente se deba a una mala absorción intestinal, disminución de la unión de estos a las proteínas, disminución de la albúmina disponible y un aumento del aclaramiento renal de estos fármacos. Los cambios son mayores en el tercer trimestre de embarazo; sin embargo, se ha observado que las crisis aparecen con mayor frecuencia durante el primer trimestre de embarazo (10).

Fisiológicos: privación de sueño producida por los malestares generales del embarazo (náusea, vómito, dolor lumbar y articular, neuropatías por atrapamiento, movimientos del feto y nicturia).

Estos factores parecen ser responsables de que 40-90% de las mujeres embarazadas con epilepsia presenten un aumento de la frecuencia ictal (11).

FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE EL PASO DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA PLACENTA

Como en otras membranas fisiológicas, la liposolubilidad, el peso molecular y el grado de ionización del fármaco influyen en su paso a través de la placenta. Los fármacos altamente ionizados pasan muy lentamente la placenta, por lo que las concentraciones en el feto son muy bajas. Drogas liposolubles, poco ionizadas, con un peso entre 250 y 500, pasan fácilmente la placenta. Drogas con un peso entre 500 y 1000 pasan la placenta con mayor dificultad y si el peso es de más de 1000, casi no pasan la placenta. La unión a las proteínas plasmáticas y el metabolismo placentario son otros factores que influyen en el paso de un fármaco al feto (12).

EPILEPSIA MATERNA Y EL FETO

La epilepsia en la mujer en edad gestacional expone al feto a diferentes tipos de riesgo. Primero, el efecto de la epilepsia en sí, incluyendo los riesgos maternos por las crisis durante el embarazo; segundo, el riesgo aumentado para el feto de desarrollar crisis convulsivas con base genética; tercero, anomalías congénitas que

puedan corresponder a un efecto teratogénico de algún anticonvulsivante o de la enfermedad causante de la epilepsia de la madre (13).

El balance entre controlar las crisis maternas y exponer al feto a anticonvulsivantes debería estar a favor de que se evitaran los riesgos tanto para la madre como para el feto; usualmente se deja sin tratamiento a la mujer embarazada con epilepsia. Esta alternativa llega al extremo de arriesgar a la madre a un *status epilepticus* durante el embarazo (14-17).

SEGURIDAD DE LOS ANTICONVULSIVANTES EN EL EMBARAZO: PARA LA MADRE Y EL FETO

Los mecanismos de teratogenicidad de los anticonvulsivantes están aún en investigación pero se plantean algunos mecanismos probables (18,19): el arenóxido, un epóxido inestable, metabolito intermedio de la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital pueden ser teratogénicos (20-22); la interferencia de los niveles de folatos por los anticonvulsivantes que tienen actividad antifolato como la fenitoína, el fenobarbital, la carbamazepina, la lamotrigina y posiblemente, el ácido valproico (23,24).

La producción de radicales libres por el metabolismo de los anticonvulsivantes con efecto citotóxico (18), y la alteración en el pH del embrión, como se ha descrito con el ácido valproico (18).

Epóxidos: diversos medicamentos y químicos pueden ser convertidos en epóxidos al ser catalizados por el sistema microsomal de la monooxigenasa (25,26).

Los arenóxidos son epóxidos inestables formados por compuestos aromáticos. Varios epóxidos son electrofílicos y pueden desencadenar efectos cardiogénicos, mutagénicos y otros efectos tóxicos por la unión covalente a macromoléculas celulares (27). Los epóxidos son detoxificados por dos tipos de procesos: conversión a dihidrodioles catalizados por la epóxido hidrolasa en el citoplasma, y conjugación con glutatión en los microsomas (espontáneamente o mediada por glutatión transferasa). La actividad del epóxido hidrolasa en el hígado fetal es mucho más baja que en los adultos. Un tercio a un medio de la circulación fetal no pasa por el hígado, resultando

en una mayor exposición directa de los órganos extrahepáticos fetales a potenciales metabolitos tóxicos (28).

Los arenóxidos son intermediarios obligatorios en el metabolismo de los compuestos aromáticos a *trans*-dihidrodiol. La fenitoína forma un metabolito *trans*-dihidrodiol. Este metabolito también es formado por los neonatos expuestos a fenitoína *in utero*. Estudios *in vitro* han demostrado que los metabolitos oxidativos de la fenitoína se unen en una forma irreversible en el modelo animal. Esta unión se incrementa por la inhibición del epóxido hidrolasa y disminuye con el glutatión. Se encontró una clara correlación entre los efectos teratogénicos y la cantidad de material unido en forma covalente en el tejido fetal. Utilizando microsomas hepáticos de ratón para producir metabolitos de fenitoína y linfocitos humanos para asegurar la defensa celular contra la toxicidad, Buehler demostró en 1990 que la citotoxicidad se incrementa por la inhibición de la epóxido hidrolasa (29).

Un estudio (30) que examinó linfocitos de niños expuestos *in utero* a fenitoína y a linfocitos de sus familiares, encontró que una respuesta positiva se podía definir como un aumento en la muerte celular sobre una base previamente establecida. Cada niño positivo tenía un progenitor positivo. Una respuesta positiva estaba claramente correlacionada con mayores defectos de nacimiento. Los autores concluyeron que el defecto genético en la detoxificación del arenóxido parecía aumentar el riesgo de malformaciones congénitas mayores. Sin embargo, en este estudio, no se realizaron medidas de la actividad del epóxido hidrolasa.

Cuando la actividad del epóxido hidrolasa es medida en amniocitos maternos se encuentra una distribución trimodal, que sugiere que la deficiencia de esta enzima puede aumentar el riesgo de teratogenicidad; el diagnóstico prenatal es posible.

La evidencia de que los metabolitos epóxidos de la fenitoína son teratogénicos puede resumirse así: la fenitoína tiene un metabolito epóxido que se une a los tejidos. La inhibición de la enzima detoxificante epóxido hidrolasa aumenta la presentación de hendiduras orofaciales en animales de experimentación, la citotoxicidad de

los linfocitos y la unión del metabolito epóxido a los microsomas hepáticos. La citotoxicidad de los linfocitos, observada con el metabolito epóxido, se correlaciona con malformaciones mayores pero no con malformaciones menores (31).

Estos hallazgos no permiten explicar completamente la teratogenicidad de la fenitoína y otros anticonvulsivantes.

Radicales libres intermediarios de los anticonvulsivantes: algunos medicamentos son metabolizados o bioactivados por co-oxidación durante la síntesis de prostaglandinas. Tales medicaciones sirven como donantes de electrones a las peroxidases, lo que las lleva a una deficiencia de electrones en la nueva molécula de la droga que, por definición, se conoce como radical libre. En la búsqueda de electrones para completar su anillo más externo, los radicales libres pueden unirse de forma covalente a macromoléculas celulares, incluyendo ácidos nucleicos (DNA, RNA), proteínas, membranas celulares y lipoproteínas para producir citotoxicidad.

La fenitoína es co-oxidada por la prostaglandina sintetasa (PGS) y produce radicales libres intermedios que se unen a proteínas. La teratogenicidad de la fenitoína podría, entonces, reducirse con sustancias que disminuyan la formación de radicales libres. El ácido acetil salicílico inhibe en forma irreversible la PGS. En modelos animales la administración de este compuesto reduce el número de paladares y labios hendidos secundarios a la exposición a fenitoína. La producción metabólica de la fenitoína y de otros anticonvulsivantes de radicales libres intermedios, puede ser responsable de la teratogenicidad observada en hijos de madres con epilepsia.

Deficiencias de folatos: parece que esta implicada en el desarrollo de defectos de nacimiento. Dansky encontró concentraciones sanguíneas de folato significativamente bajas en mujeres con epilepsia cuyo producto del embarazo fue anormal. Estudios en ratones donde administraron ácido fólico asociado o no a vitaminas y aminoácidos, se redujo la tasa de malformaciones y aumentó el peso y la talla de los productos expuestos *in utero* a los anticonvulsivantes (32,33).

CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS DE LOS ANTICONVULSIVANTES INDUCIDOS POR EL EMBARAZO

Las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivantes tienden a descender durante la gestación como resultado de la expansión en un 50% del volumen plasmático, de la disminución de su unión a proteínas, de un aumento en la tasa de aclaramiento y de una clara tendencia a dejar el tratamiento por temor a la teratogenicidad. En el otro extremo, los cambios en la proporción de droga libre y droga unida a proteínas parecen solo interferir en forma transitoria dada la habilidad intrínseca de las enzimas hepáticas para metabolizar la medicación, independientemente de si está o no unida a proteínas (34).

La mayoría de los anticonvulsivantes son compuestos ácidos o compuestos neutros que están altamente unidos a la globulina sérica. Durante el embarazo avanzado, los niveles de albúmina caen, y se disminuye la fracción de medicamento que está unida a proteínas; esto lleva a una disminución de las concentraciones plasmáticas totales (unidas y no unidas a proteínas). La disminución de la porción unida a proteínas produce más cantidad de medicamento libre, disponible para biotransformación y aclaramiento. Sin embargo, a pesar de que la disminución de la porción libre cae en menor proporción que el nivel total, en la mayoría de los casos, este descenso es dramático.

Por tanto, monitorizar las concentraciones totales de medicamento en plasma puede ser un error. Sería útil si se pudieran determinar la porción unida a proteínas y la porción libre. Medir el anticonvulsivante libre en plasma de los fármacos, con alta unión a proteínas, debe considerarse cuando no se logra un control apropiado de las crisis. Se debe tener en cuenta que la porción libre de anticonvulsivante es responsable del control de las crisis, por ser esta porción la que finalmente pasa la barrera hematoencefálica y llega al cerebro. El aumento en la tasa de filtración glomerular y del flujo renal, teóricamente, pueden incrementar la tasa de aclaramiento renal de las drogas excretadas como en el caso del gabapentin y el vigabatrin. Sin embargo, no se dispone de estudios sobre el comportamiento farmacocinético de estos agentes durante el embarazo en humanos (35,36).

Carbamazepina. Tiene una absorción relativamente lenta, con un 70-80% ligada a la albúmina. La principal vía de eliminación es el metabolismo hepático. Se describe un descenso en los niveles séricos durante los primeros meses de tratamiento como consecuencia de la conocida autoinducción de su metabolismo. Los niveles séricos deben interpretarse en razón de la dosis, el intervalo de toma de cada dosis y el momento de la toma de la muestra. Esto se reduce cuando se utiliza la forma de presentación de liberación controlada (*retard*). Esta forma produce concentraciones más bajas en las embarazadas que en las no embarazadas. Para esta biodisponibilidad más baja que con la carbamazepina convencional, se requieren de ajustes de dosis cuando se formula la presentación de liberación controlada.

La concentración del metabolito activo (carbamazepina 10-11 epóxido) aumenta durante el embarazo, al parecer como resultado de la autoinducción metabólica de la carbamazepina y de la alteración en la conversión de carbamazepina 10-11 epóxido a carbamazepina 10-11 transdiol. Este incremento es de potencial importancia dado que se cree que el metabolito 10-11 epóxido tiene una actividad farmacológica comparable a la medicación (37).

Fenitoína. Tiene una farmacocinética no lineal con una ventana terapéutica más estrecha. Está altamente unida a proteínas (90 a 93%) y es eliminada por metabolismo hepático. Un aumento sustancial en la 8 hidroxilación durante el embarazo puede ser responsable, por lo menos parcialmente, del aumento en la tasa de aclaramiento; esto ocasiona una disminución de la concentración sérica. Generalmente, la disminución de la concentración total de fenitoína produce un mal control de las crisis, por lo que se recomienda hacer un incremento en la dosis. Sin embargo, como se explicó anteriormente, la concentración total en sí, no indica un descenso en la concentración de droga libre. La disminución de la porción unida a proteínas de la fenitoína puede ser un mecanismo importante para la disminución total de la concentración del medicamento en la mujer embarazada; esto, porque la porción libre esta disponible para el metabolismo que se incrementa (38,39).

Ácido valproico. Se absorbe con rapidez y esta altamente unido a las proteínas plasmáticas (88% a 92%). La interpretación de su farmacocinética está limitada por las grandes fluctuaciones en el tiempo de la concentración sérica, su índice terapéutico amplio y una concentración dependiente de las proteínas. No se dispone de un análisis profundo de la porción libre, ni de rangos terapéuticos tan variables. Los ajustes de dosis que se realizan durante el embarazo dependen y están asociados a la observación clínica, en combinación con el monitoreo terapéutico de la medicación. Se prefiere administrar en dosis divididas para evitar los picos (40).

Fenobarbital. En los últimos años se formula cada vez menos por su efecto sedante y su capacidad para alterar las funciones cognitivas. Tiene una alta biodisponibilidad (90%) cuando se toma por vía oral, y sólo se une a proteínas en un 50%. También induce las enzimas oxidativas microsomales hepáticas como la fenitoína y la carbamazepina; puede interferir con la eficacia terapéutica de otros medicamentos. Los neonatos hijos de madres tratadas con fenobarbital deben observarse cuidadosamente durante las dos a seis semanas siguientes a su nacimiento por el posible desarrollo de síntomas de abstinencia. Este monitoreo debe iniciarse el séptimo día de nacido dada la vida media tan larga (100 horas) del fenobarbital.

NUEVOS ANTICONVULSIVANTES

Los nuevos anticonvulsivantes tienden a estar menos unidos a proteínas (topiramate, oxcarbazepina, felbamato) o no se unen a ellas (gabapentín, vigabatrín) y son eliminados por vía renal. El vigabatrín y el gabapentín no tienen efecto en el sistema de enzimas citocromo P450. El gabapentín (41), la lamotrigina (42) y el vigabatrín no tienen efecto antifolato. Estos anticonvulsivantes tampoco tienen metabolitos arenóxicos y de ser administrados en monoterapia pueden ser una buena alternativa para la mujer embarazada. No obstante, realmente se sabe poco sobre su farmacocinética y su seguridad durante el embarazo (43,44).

Los estudios en animales han sido de gran ayuda para comprender los mecanismos de los efectos adversos y teratogénicos de estos nuevos anticonvulsivantes. Son prácticos para probar

las hipótesis relacionadas con la nutrición y los factores ambientales, que pueden interferir y modificar el desarrollo normal del feto o del embrión. A pesar de que los estudios en animales pueden ayudar a clarificar los cambios farmacocinéticos en el embarazo y a definir los factores de riesgo asociados con la teratogenicidad, no son suficiente para predecir la teratogenicidad en humanos. Los animales pueden tener una mayor sensibilidad de respuesta a dosis de medicación más altas, mostrar efectos especie-específica, o efectos no observados en humanos. Los estudios más recientes son promisorios. Sin embargo, es muy pronto para concluir que esos datos puedan aplicarse a los humanos.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS SEGÚN EL RIESGO PARA EL FETO

Desde 1966 la FDA (Food and Drugs Administration-Federal Register 1980; 44: 37434-67) y el Catálogo Suizo de Especialidades Farmacéuticas Registradas (FASS), exigen que toda medicación sea probada en el feto y en el neonato de por lo menos tres especies de animales para embrioletalidad, malformación, retardo del crecimiento y alteración funcional. Toda medicación que produce malformación en humanos también produce malformaciones en una especie animal, usualmente en ratones, ratas o conejos. Sin embargo, una prueba negativa en animales no garantiza que no sea teratogénica en humanos. Por esto, se establecen las siguientes categorías para teratogenicidad:

Categoría A: sin riesgo en animales ni humanos. En esta categoría se encuentran los fármacos que tienen estudios controlados en gran número de mujeres embarazadas y no han demostrado un riesgo para el feto cuando se administran durante el primer trimestre de embarazo; o bien que administrados en los dos últimos trimestres, la posibilidad de inducir daño fetal, parece remota. Pueden administrarse en el curso de la gestación con seguridad.

Categoría B: sin riesgo en animales, se desconoce en humanos. Estas drogas, mediante estudios en animales no han demostrado riesgo fetal, no hay estudios controlados en mujeres, o los estudios en animales han demostrado efectos que no han sido confirmados en mujeres en el

primer trimestre (no hay evidencia de riesgo en el último trimestre). Pueden administrarse en el curso del embarazo con precaución

Categoría C: algunos efectos adversos en animales, sin estudios en humanos. Los estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto, no hay estudios controlados en mujeres, o no hay estudios en mujeres ni en animales. Las drogas en esta categoría deben administrarse sólo si el beneficio es muy superior al riesgo.

Categoría D: evidencia de riesgo en humanos debe considerarse la razón riesgo/beneficio. Existe evidencia del riesgo fetal en humanos, pero su beneficio puede ser aceptable.

Categoría X: contraindicada a los estudios en animales y en mujeres. Han demostrado que son teratogénicos, hay evidencia basada en la experiencia humana y en animales. El riesgo de su uso es mucho mayor que su beneficio, y esta contraindicada en el embarazo.

De la A a la X el riesgo teratogénico se incrementa o, lo que es lo mismo, el fármaco se hace más inseguro para su uso durante el embarazo. La clasificación A (seguro), B, C, D, y X (inseguro) se basa en información clínica y preclínica disponible hasta el momento, pero puede modificarse después de que el medicamento sale al mercado. Muy pocas medicaciones están en la categoría “no establecida”. Esta clasificación puede ayudar a determinar la razón riesgo-beneficio para todo medicamento anticonvulsivante y otras drogas que puedan ser tomadas por la mujer embarazada.

Todos los anticonvulsivantes hoy en uso están en las categorías C o D. Así se tiene que el felbamato, el gabapentín, la lamotrigina, la oxcarbazepina y el topiramato están en la categoría C, lo que hace que éstos medicamentos sean más seguros que aquellos que se encuentren en la categoría D. Estar dentro de la categoría C significa que ese medicamento ha demostrado defectos de nacimiento en animales, pero no se han realizado estudios en humanos. Debe tenerse precaución para su uso especialmente durante el primer trimestre y los beneficios del tratamiento deben ser analizados cuidadosamente frente a los riesgos para el feto (45).

Anticonvulsivantes como la carbamazepina, el clonazepam, el diazepam, el lorazepam, el fenobarbital, la fenitoína y el ácido valproico se

encuentran en la categoría D. A estos se les ha demostrado efectos teratogénicos en humanos, por tanto se recomienda utilizar un medicamento de la categoría C (46).

USO DE ANTICONVULSIVANTES EN EL EMBARAZO E IDENTIFICACIÓN DE PROBLEMAS FETALES

En la literatura se encuentran artículos que describen casos aislados o series de casos de malformaciones fetales atribuidas al uso de anticonvulsivantes, pero que no ofrecen herramientas para evaluar los riesgos, o para establecer algún grado de asociación. Estos artículos carecen de un registro de las dosis, tiempo de exposición y otros detalles importantes en cuanto a sus posibles efectos. Así surgen desacuerdos en cuanto a las consecuencias de exponerse a un anticonvulsivante durante el período de gestación. Además, los riesgos asociados a la enfermedad materna (la epilepsia) son fuertemente debatidos como causantes de efectos adversos en el feto. Los riesgos de desarrollar epilepsia en el feto en formación, es otro tema que genera discusiones.

Los efectos adversos en el embrión y en el feto asociados con el uso de anticonvulsivantes son la expresión de su efecto teratogénico. Para estimar el potencial teratogénico de los diferentes anticonvulsivantes se necesita comprender que es un teratógeno, y cómo se detectan los efectos teratogénicos. Se define como teratógeno la medicación, químico o agente físico o infeccioso, enfermedad materna o alteración del estado metabólico que, actuando sobre el desarrollo del embrión humano o del feto, puede causar un defecto estructural o una alteración funcional postnatal.

Un principio fundamental de la teratología, es que existen estados de mayor susceptibilidad en el desarrollo, siendo el embrión mucho más sensible a los efectos teratogénicos del ambiente durante la organogénesis —el período de desarrollo que se presenta durante el primer trimestre (47). Exposiciones muy tempranas, en las dos primeras semanas de gestación, antes del período de implantación, se pueden manifestar con el fenómeno del “todo o nada”. Las consecuencias de exposición a un agente durante este período de pre implantación puede producir

dos posibilidades: el embarazo se trunca y se pierde (hecho que puede pasar desapercibido clínicamente) o no se presenta ningún daño en el embrión. Otro axioma de la teratología se llama principio de la “ventana de acción”, que significa que algunos agentes pueden afectar al feto únicamente durante ciertos períodos de tiempo. Un tercer principio se refiere a la susceptibilidad de los sistemas y órganos que se están diferenciando a lo largo de toda la gestación. Algunos sistemas, como el sistema nervioso central, permanecen muy lábiles para los efectos teratogénicos durante todo el embarazo. El cuarto principio tiene que ver con el hecho de las diferencias genéticas entre individuos y especies en cuanto a la manifestación de efectos adversos posterior a la exposición a un agente teratogénico. El quinto principio de teratología tiene relación con la dosis-respuesta; usualmente se manifiesta por un umbral de dosis, por encima del cual el efecto adverso puede observarse.

La teratogenicidad puede expresarse por una interferencia en la proliferación, la migración, o la diferenciación de un tipo celular. Una asociación repetida y reproducible de cierto agente con un patrón de malformación reconocible, un retardo de crecimiento, una mutagénesis, o muerte del embrión o feto es la base para reconocer los teratógenos. Como muchos agentes comparten las mismas vías metabólicas, también se asocian con patrones similares de malformación como resultado clínico.

ANTICONVULSIVANTES Y EMBARAZO: ESTUDIOS RECIENTES

El efecto adverso de los antiepilépticos sobre el embarazo ha sido reconocido desde tiempo atrás pero el riesgo relativo para los efectos fetales y maternos de cada anticonvulsivante aún esta pobremente definido.

Entre las revisiones recientes de la literatura se han encontrado artículos que buscan dar respuesta a este interrogante. Por ejemplo, un meta-análisis de estudios observacionales incluyó diez estudios de cohorte y cuatro estudios de casos y controles con un total de 2509 casos y 433890 controles. Se encontraron malformaciones mayores en 9,8% de los expuestos y en 7,4% de los no expuestos. (OR de 2,7 IC95% 2,062 - 3,641, $p < 0,000$). No se pudo establecer asociación entre un anticonvulsivante y

una malformación mayor específica. El resultado final de este meta-análisis muestra un incremento del riesgo de 2,74 veces para el desarrollo de malformaciones mayores en hijos de madres tratadas con anticonvulsivantes al compararlos con los hijos de controles sanos (48).

Una revisión sistemática de Cochrane titulada “antiepilépticos comunes en el embarazo de la mujer con epilepsia” (49), en su informe preliminar, el cual incluye 31 estudios, encontró que hasta la fecha los estudios no proveen información suficiente que permita advertir el riesgo específico de usar determinados anticonvulsivantes en el embarazo. Por tanto, se recomienda continuar con la medicación durante el embarazo, usando monoterapia en la menor dosis requerida para mantener control de las crisis. La politerapia debe evitarse en lo posible.

Se requieren mayores estudios para medir los efectos específicos de la exposición in utero a anticonvulsivantes en monoterapia.

REFERENCIAS

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1940-1980. *Epilepsia* 1991; **31**: 429.
2. Schmidt D, Canger R, Avanzini G, et al. Change of Seizure Frequency in Pregnant Epileptic Women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; **46**: 751-755.
3. Knight AH, Rhind EG. Epilepsy and Pregnancy: A Study of 153 pregnancies in 59 patients. *Epilepsia* 1975; **16**: 99-110.
4. Lindhout D, Omtzigt JGC. Teratogenic Effects of Antiepileptic Drugs: Implications for the Management of Epilepsy in Women of Childbearing Age. *Epilepsia* 1994; **35**: S19-S28.
5. Stumpf DA, Frost M. Seizures, anticonvulsants and pregnancy. *Am J Dis Child* 1978; **132**: 746-748.
6. Teramo K, Hiilesmaa V, Bardy A, Saarihosk S. Fetal Heart Rate During a Maternal Grand Mal Epileptic Seizure. *J Perinat Med* 1979; **7**: 3-6.
7. Yerby MS. Problems and management of the pregnant woman with epilepsy. *Epilepsia* 1987; **28**: S29-S36.
8. Bauer J. Interactions between hormones and epilepsy in female patients. *Epilepsia* 2001; **42**: 20-22.
9. Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology* 1992; **42**: 149-160.
10. Malone FD, D'Alton ME. Drugs in Pregnancy: anticonvulsants. *Semin Perinatol* 1997; **21**: 114-123.
11. Yerby MS, Friel PN, McCormick KB, Koerner M, VanAllen M, Leavit AM, Sells CJ, Yerby JA. Pharmacokinetics of Anticonvulsants in Pregnancy: Alterations in Plasma Protein Binding. *Epilepsia* 1990; **5**: 223-228.
12. Gonzalez R. El uso de medicamentos durante el

embarazo. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica 1998; **1**: 9-16.

13. Strickler SM, Dansky LV, Miller MA, Seni MH, Andermann E, Spielberg SP. Genetic predisposition to phenytoin induced birth defects. *Lancet* 1985; **1**: 746-749.

14. Licht, EA, Sankar R. Status Epilepticus During Pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 1999; **44**: 370-372.

15. Friis ML, Broeng-Nielsen B, Sindrup EH. Facial clefts among epileptic patients. *Arch Neurol* 1981; **38**: 227-229.

16. Friis ML, Holm NV, Sindrup EH. Facial clefts in sibs and children of epileptic patients. *Neurology* 1986; **36**: 346-350.

17. Perucca E, Beghi E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epileptic Res* 2000; **41**: 107-139.

18. Raymond GV, Buehler BA, Finell RH, Holmes LW. Anticonvulsant teratogenesis: three possible metabolic basis. *Teratology* 1995; **51**: 55-56.

19. Shum S, Jensen NM, Nebert DW. The Ah locus; in utero toxicity and teratogenesis associated with genetic differences in B(a)P metabolism. *Teratology* 1979; **20**: 365-376.

20. Ornoy A, Arnon J. Outcome of children exposed in utero to antiepileptic drugs: special emphasis on carbamazepine. *Contemp Rev Obstet Gynecol* 1998; **10**: 99-106.

21. Jerina DM, Daly JW. Arene oxides: a new aspect of drug metabolism. *Science* 1974; **197**: 185-573.

22. Vestermark V, Vestermark S. Teratogenic effect of carbamazepine. *Arch Dis Child* 1991; **66**: 641-642.

23. Milunsky A. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989; **262**: 2847-2852.

24. Annegers JF, Elveback LR, Hauser WA, Kurland LT. Do anticonvulsants have a teratogenic effect? *Arch Neurol* 1974; **31**: 364-373.

25. Jerina DM, Daly JW. Arene oxides: a new aspect of drug metabolism. *Science* 1974; **197**: 185-573.

26. Sims P, Grover PL. Epoxides in polycyclic aromatic hydrocarbon metabolism and carcinogenesis. *Adv Cancer Res* 1974; **20**: 165.

27. Shum S, Jensen NM, Nebert DW. The Ah locus; in utero toxicity and teratogenesis associated with genetic differences in B(a)P metabolism. *Teratology* 1979; **20**: 365-376.

28. Pacifici GM, Colizzi C, Giuliani L, Rane A. Cytosolic epoxide hydrolase infetal and adult human liver. *Arch Toxicol* 1983; **54**: 331.

29. Buehler BA, Delmont D, van Waes M, Finell RH. Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *N Engl J Med* 1990; **322**: 1567-1572.

30. Strickler SM, Dansky LV, Miller MA, Seni MH, Andermann E, Spielberg SP. Genetic predisposition to phenytoin induced birth defects. *Lancet* 1985; **1**: 746-749.

31. Dansky LV, Rosenblatt DS, Anderman E. Mechanisms of teratogenesis: Folic acid and antiepileptic therapy.

Neurology 1992; **42**: 32-42.

32. Zhou M, Zhou S. Reduction of the teratogenic effects of phenytoin by folic acid and mixture of folic acid, vitamins, and amino acids: a preliminary trial. *Epilepsia* 1989; **30**: 246-251.

33. Dansky LV, Rosenblatt DS, Anderman E. Mechanisms of teratogenesis: Folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology* 1992; **42**: 32-42.

34. Bernus I, Hooper WD, Dickinson RG, Eadie MJ. Effects of pregnancy on various pathways of human antiepileptic drug metabolism. *Clinical Neuropharmacology* 1997; **20**: 13-21.

35. Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs* 1999; **57**: 535-544.

36. Thomson AH, Brodie MJ. Pharmacokinetic optimisation of anticonvulsant therapy. *Clin Pharmacokinet* 1992; **23**: 216-230.

37. Bulau P, Paar WD, Von Unruh GE. Pharmacokinetics of Oxcarbazepine and 10-Hydroxy-carbazepine in the newborn child of an oxcarbazepine treated mother. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; **34**: 311-313.

38. Kelly TE. Teratogenicity of anticonvulsants drugs: review of the literature. *Am J Med Genet* 1984; 413-434.

39. Loughnan PM, Gold H, Vance JC. Phenytoin teratogenicity in man. *Lancet* 1973; **1**: 170-172.

40. Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr* 1980; **97**: 332-333.

41. McLean MJ. Gabapentin. *Epilepsia* 1995; **36**: S73-S86.

42. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate and during lactation. *Epilepsia* 2000; **41**: 709-713.

43. Brown JP, Boden P, Singh L, Gee NS. Mechanisms of action of gabapentin. *Rev Contemp Pharmacother* 1996; **7**: 203-14.

44. Harden CL. New antiepileptic Drugs. *Neurology* 1994; **44**: 787-795.

45. Morrell MJ. The New Antiepileptic Drugs and Women: Efficacy, Reproductive Health, Pregnancy, and Fetal Outcome. *Epilepsia* 1996; **37**: S34-44.

46. Briggs GC, Freeman RK, Yaffle SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk (ed 4). Baltimore, MD, Williams and Wilkins, 1994.

47. Annegers JF, Baumgartner KB, Hauser Wa, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of spontaneous abortion. *Epilepsia* 1988; **29**: 451-458.

48. Gutierrez-Alvarez AM. Uso de anticonvulsivantes durante el embarazo y el riesgo de malformaciones mayores en el recién nacido: meta-analisis. *Rev Neurol* 2003; **37**: 1022-1028.

49. Adab N, Tudur Smith C, Vinten J, Williamson P, Winterbottom J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software.