

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Seminario N°114

# Epilepsia y Embarazo

Dr. Nicolás Zapata Lara

Dr. Daniel Martin, Dra. Francesca  
Marengo, Dra. Susana Aguilera

# EPILEPSIA



- **CRISIS EPILEPTICA:** Manifestación clínica de una descarga neuronal excesiva e hipersincrónica, que suele ser autolimitada.
  - Parciales: Tienen origen en un lugar concreto del cerebro.
  - Generalizadas: Activación de ambos hemisferios cerebrales
- **EPILEPSIA:** Trastorno crónico del SNC caracterizado por la repetición de dos o más crisis epilépticas no provocadas por una causa inmediatamente identificable.

# ETIOLOGÍA



- **IDIOPÁTICA:** Epilepsia genética, sin lesión evidenciable.
- **CRIPTOGÉNICA:** Se supone existe una lesión focal, pero no es identificable en neuroimagen.
- **SINTOMÁTICA:** Secundaria a etiología conocida (metabólico, trauma, tumor, ACV, etc)

# EPIDEMIOLOGÍA



- Chile: 1% de la población general
- Embarazo: 0,5% (1:200)
  - Segunda patología neurológica más frecuente, después de la migraña.
- El 95% de las embarazadas ocupa fármacos antiepilépticos (FAE)

# EMBARAZO Y EPILEPSIA



- Mortalidad materna:
  - 11,5 veces más riesgo. (< 0,1%)
  - 80% atribuidas a SUDEP (muerte súbita asociada a epilepsia)
  - 2/3 LMT
  - 1/3 postparto
  - Mayor comorbilidad?

# EMBARAZO Y EPILEPSIA



- Óbito fetal:
  - Aumenta significativamente (OR 1.27)
  - 1:165 fue asociado a convulsiones
  - 2/3 fue en pacientes sin convulsiones
- Aborto:
  - Aumenta significativamente (OR 1.13)
  - FAE no lo aumentan (OR 0.98)
- MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* 2015; 72:981.
- EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006; 66:354.
- Bech BH, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, et al. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ* 2014; 349:g5159.

# EMBARAZO Y EPILEPSIA

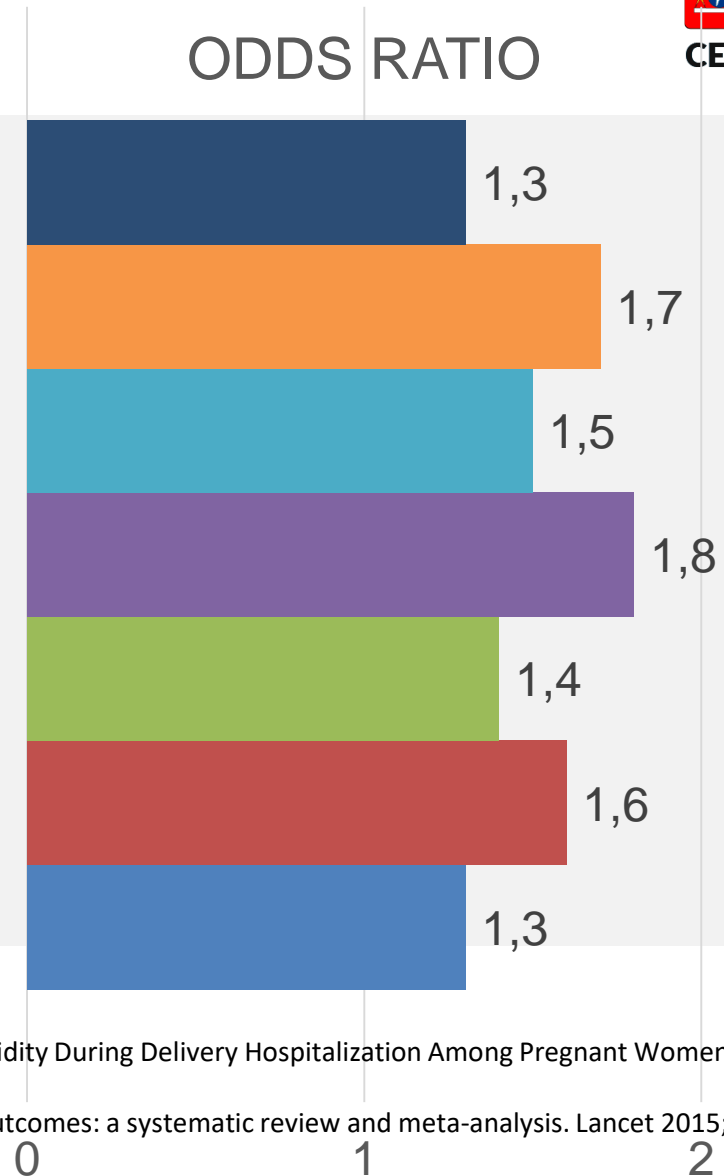


- Parto prematuro: Sólo asociado al uso de FAE sin epilepsia
- Malformaciones:
  - 2 a 4% en epilepsia; la epilepsia no aumenta el riesgo de malformaciones!!!
  - 4 a 6% con FAE

# OTROS RIESGOS



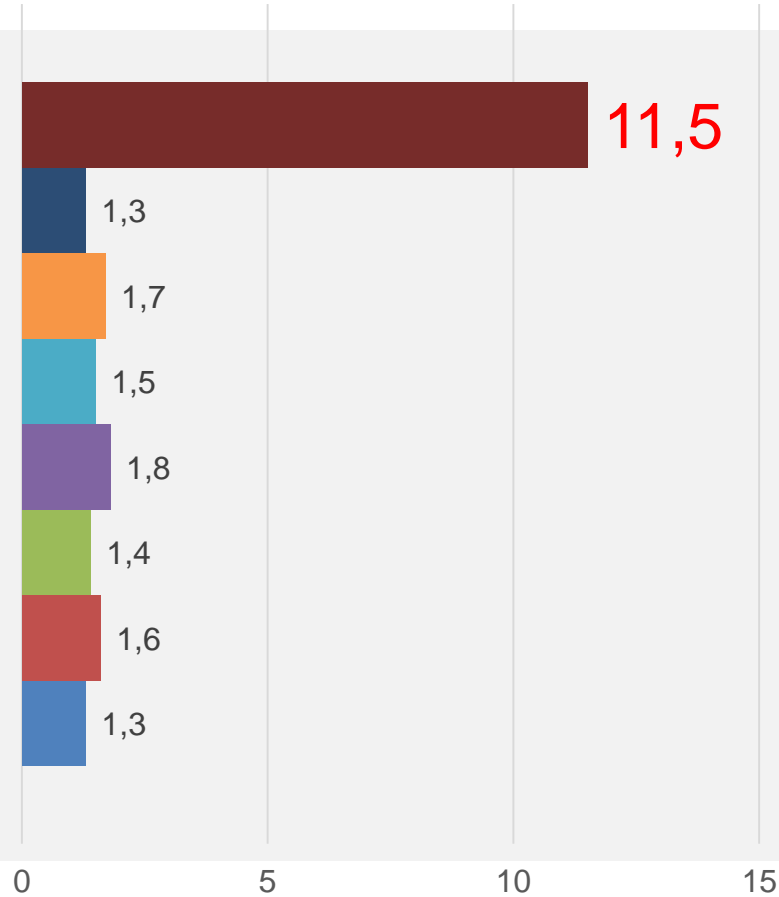
- SHE
- PE
- Metrorragia
- Hemorragia PP
- Parto de pretérmino
- PEG
- Mortalidad perinatal



1. McDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* 2015; 72:981.
2. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 386:1845.



# MORTALIDAD MATERNA



1. McDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* 2015; 72:981.
2. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 386:1845.

# EFECTOS DEL EMBARAZO EN LA EPILEPSIA



- Sin cambios en el 62%
- 58% sin CE durante el embarazo
- 17% empeora
  - Mayor riesgo con convulsiones parciales, polifarmacia o mal control preconcepcional.
- 2% Status epiléptico

# EFECTO DE LAS CONVULSIONES AL EMBARAZO



- Pueden provocar cambios en los LCF (bradicardia hasta 30 minutos después)
- Se asocian a PEG (vs epilépticas sin CE) OR 1.12
- Se han reportado DPPNI y óbitos, también se puede asociar a trauma por caída.

EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006; 66:354.

Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol* 2009; 66:979.

# FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS



- Existen múltiples tipos y mecanismos de acción.
- Todas se consideran teratogénicas en algún grado.
- Se afectan por el metabolismo hepático y renal.

# ÁCIDO VALPROICO



- 1ra elección en tto de crisis TC
- Bloquea canales de sodio sensibles al voltaje, canales de calcio y aumenta función GABA
- Riesgo dosis dependiente (1400mg máx/día)
- Riesgo de **espina bífida (10-20 veces)**, CIA, fisura labiopalatina, hipospadia y polidactilia.
- RR 9,3-12,7 malf. mayores



# FENITOINA



- Eficaz en tto de parciales y TC.
- Bloquea los canales de sodio
- Pequeño margen terapéutico, debe ser seguida con niveles plasmáticos.
- Se asocia a malformaciones cardiacas, hipospadia y fisura labiopalatina.
- Malformaciones mayores 3-6,4%



# FENOBARBITAL



- Eficaz en TC
- Disminución función GABA
- Muchos efectos adversos (comportamiento y humor)
- Malformaciones cardiacas, orofaciales y urogenitales.
- Malformaciones mayores 5,5%



# CARBAMAZEPINA



- Eficaz para tto TC parc y com.
- Bloqueo de canales de sodio sensibles al voltaje.
- Fármaco de elección de crisis parciales durante el embarazo.
- Se asocia a MCM especialmente espina bífida, con un riesgo de hasta 7 veces.
- Riesgo de malformaciones mayores 2,9-3,3%.





# TOPIRAMATO



- De nueva generación de amplio espectro, puede utilizarse en monoterapia para tratar una variedad de crisis.
- Se asocia con mayor riesgo de fisura labiopalatina (RR 2.9)
- Mayor riesgo de RCIU (RR 3.5)



Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Desai RJ, et al. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: A pregnancy cohort study. Neurology 2018; 90:e342.

# LAMOTRIGINA



- Inhibidor de la liberación del glutamato, alternativa de elección para el uso de ácido valproico.
- Riesgo MM 1,9-3,2%.
- Aumenta considerablemente sobre los 325mg al día!



# LEVETIRACETAM



- Mecanismo desconocido, de amplio espectro.
- Riesgo de MM de 0,7-2,4%
- Al parecer es el con menor riesgo.
- Poco estudiado



# POLITERAPIA

- El mayor factor de riesgo para malformaciones, es dependiente de la cantidad de fármacos.
- Alcanza de 2-4% (población general) a 4-6% (usuarios de FAE) hasta el 13% (politerapia).
- Es mayor si entre los fármacos se utiliza el Ac. Valproico o Topiramato.

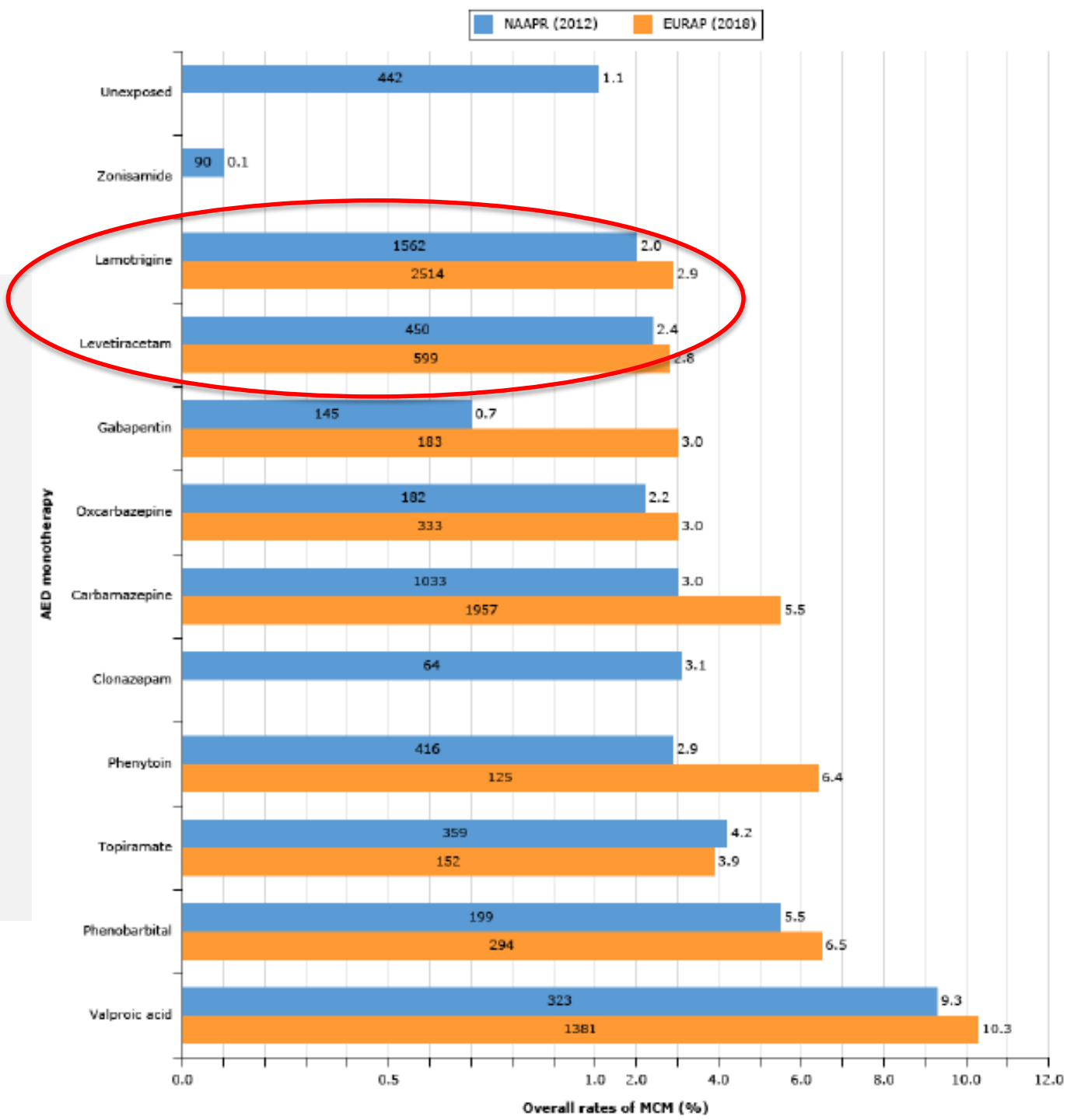


1.Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, et al. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. Arch Neurol 2011; 68:1275.

2.Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, et al. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. Epilepsia 2016; 57:1048.



CERPO



# FARMACOCINÉTICA Y EMBARAZO



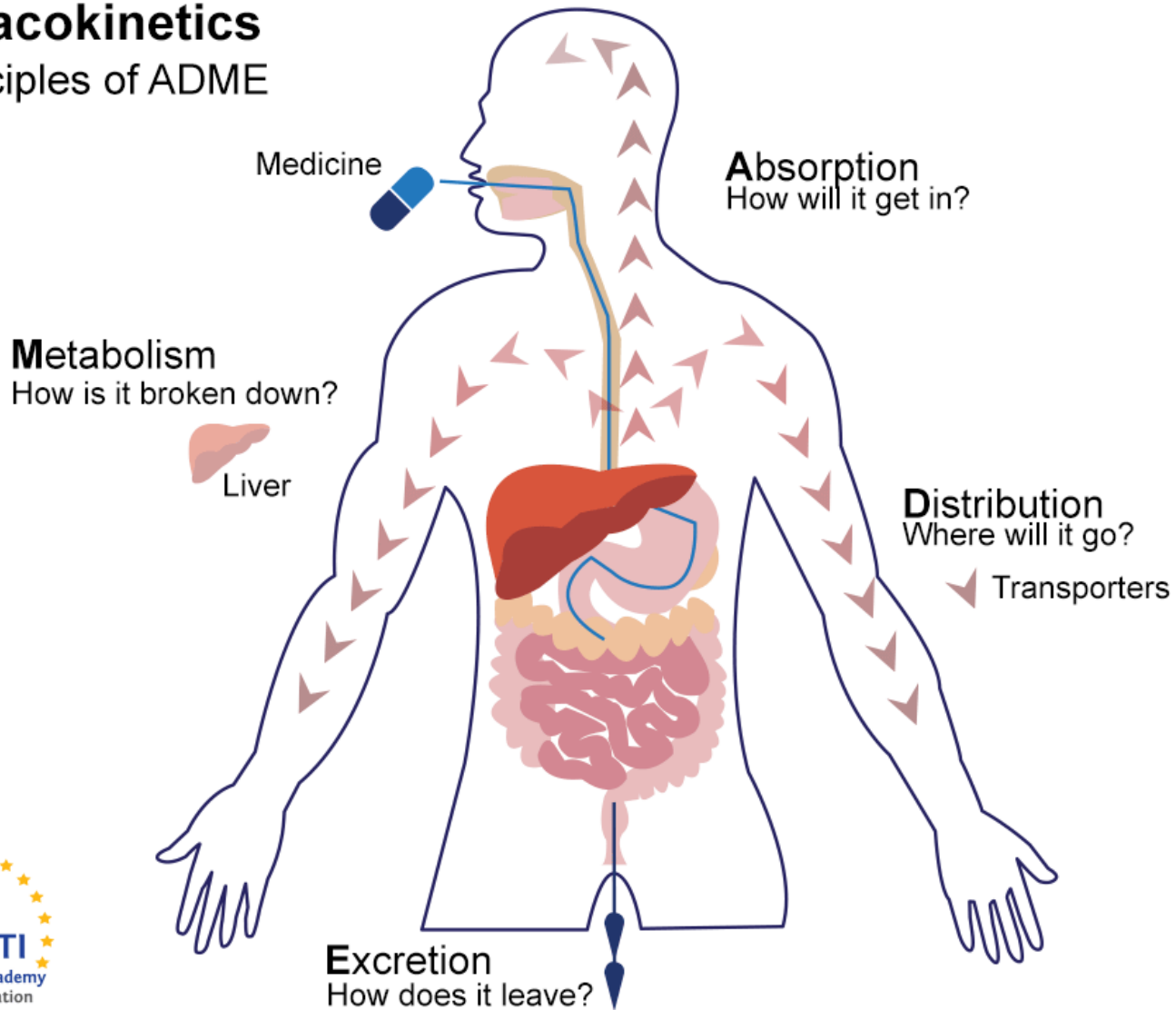
- Se afecta la farmacocinética de los FAE en todos niveles:
- Absorción: Náuseas, vómitos y retardo del vaciamiento gástrico la disminuyen.
- Distribución: Aumenta la unión a proteínas y aumenta el volumen de distribución, disminuyendo la porción libre.
- Metabolismo y Eliminación: aumento de la tasa de filtración glomerular y aumento de aclaramiento hepático debido a la inducción enzimática de los citocromos P450 y la glucoronidación, disminuyen los niveles plasmáticos.



CERPO

# Pharmacokinetics

The principles of ADME



# FAE Y EMBARAZO



- Se recomienda medir FNT, FBT, AVP y CBP
  - Al inicio del embarazo
  - Cada 4 semanas
  - 1 y 6 semanas postparto
  - En caso de crisis o síntomas adversos
- Al reducirse los niveles un 65%, aumenta sustancialmente el riesgo de CE.



# FAE Y EMBARAZO



- El clearance de LMT aumenta hasta un 200%
  - Habitualmente 2-3 trimestre
  - 77% disminuye significativamente, 23% disminuye levemente.
- LVT disminuye 40-62%
  - Habitualmente 2-3 trimestre
  - Sin cambios significativos en el control de CE

- Pirie DA, Al Wattar BH, Pirie AM, et al. Effects of monitoring strategies on seizures in pregnant women on lamotrigine: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 172:26.
- Voinescu PE, Park S, Chen LQ, et al. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology* 2018; 91:e1228

# EPILEPSIA Y FERTILIDAD



- Disminución de la fertilidad tanto en hombres como mujeres 33-38%
- Causas:
  - Alteración del eje HHO
  - Asociación con SOP (AVP)
  - Motivos sociales (menos matrimonios y pareja sexual activa)
  - Ciclos anovulatorios 35% vs 8% población general
- No hay diferencias entre FAE

# ANTICONCEPCIÓN



- Debido a que CBZ, LMT, FBT, FNT, TPM, OXC alteran el metabolismo hepático, se recomienda uso de MAC no hormonal.
- OMS recomienda usar DIU o DIU medicado
- Sino, ACO con 50mcg de EE (deben ser continuados para no modificar la vida media de los FAE).
- En caso de ACE: LVG 1.5mg x 2 veces.

# CONTROL PRECONCEPCIONAL



- Idealmente lograr 2 años sin CE y suspender el medicamento por 6-12 meses.
- Intentar la menor cantidad de fármacos y menor dosis posible
- Idealmente Lamotrigina o Levetiracetam (menos riesgo de teratogenicidad)
- No usar ácido valproico
- Premedicación con ácido fólico 4mg al día (no recomendada por la ACOG, no está probado el beneficio)

- Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008;49:172-5.
- Serrano PJ, Casado JL, Mercadé JM, Altuzara A. Guía terapéutica en epilepsia de la sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: Tratamiento antiepiléptico en situaciones especiales. *Rev Neurol* 2005;40(11):683-95.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Preconception and interconception care. In: Guide lines for Women's Health Care, 4th ed, ACOG, 2014. p.389.

# AL INICIAR EL EMBARAZO

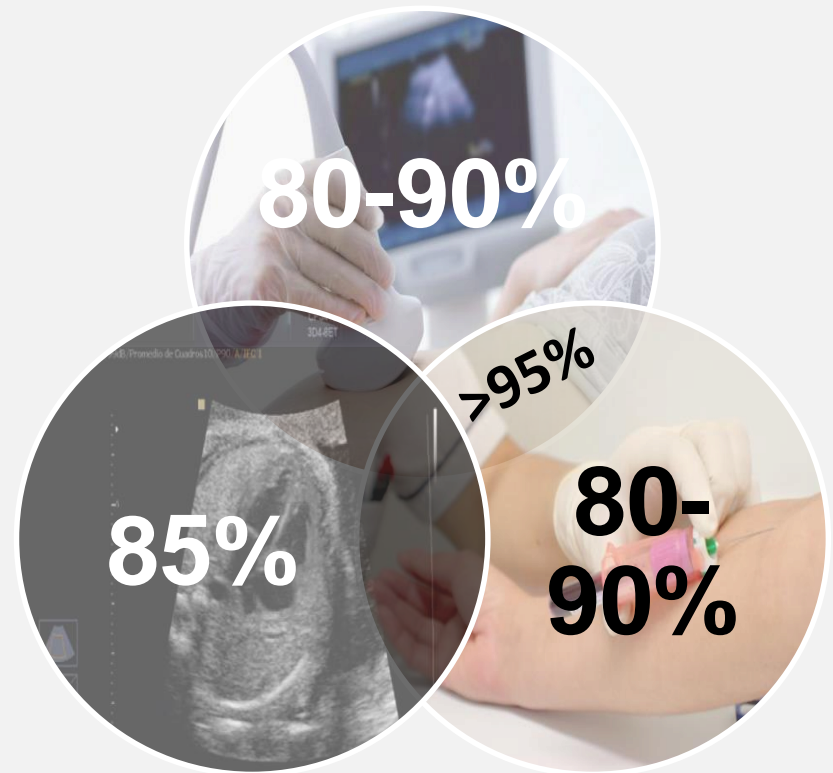


- Si el embarazo es no deseado:
  - Mal control -> cambiar a un fármaco con mejor perfil teratogénico
  - Buen control -> no hacer cambios
- \*\* Sólo se puede intentar suspender medicamentos en el caso de que sea polifarmacia o se utilice Ac. Valproico.

- Meador KJ, Pennell PB, May RC, et al. Changes in antiepileptic drug-prescribing patterns in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018; 84:10.
- Kinney MO, Morrow J, Patterson CC, et al. Changing antiepilepsy drug-prescribing trends in women with epilepsy in the UK and Ireland and the impact on major congenital malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89:1320

# SCREENING DE MALFORMACIONES

- Ecografía anatómica:
  - 16-18s y repetir 20-22s
  - 80% espina bífida 90% anencefalia
- AFP en suero materno:
  - 14-16s (especialmente si AVP o CBM)
  - 80-90% sensibilidad
- Ecocardiografía fetal
  - 21s
  - 85% sensibilidad para cardiopatías
- ECO + AFP S >95% defectos abiertos del tubo neural y pared abdominal



1.Hobbins JC. Diagnosis and management of neural-tube defects today. N Engl J Med 1991; 324:690.

2.Nadel AS, Green JK, Holmes LB, et al. Absence of need for amniocentesis in patients with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein and normal ultrasonographic examinations. N Engl J Med 1990; 323:557.

# CONVULSIÓN DURANTE EL EMBARAZO



- Va a ocurrir en el 40% de las epilépticas
- Descartar que sea asociado a SHE
- Tratar con benzodiazepinas EV (Lorazepam 2-4mg ev o Diazepam 10mg ev)
- En el caso de descartarse SHE, no se debe utilizar sulfato de magnesio.

# PARTO



- Sin contraindicación para parto vaginal
- Mayor riesgo de cesárea OR 2.5
- 1-2% tendrá convulsiones
- Si hay CE repetitivas -> cesárea
- No suspender FAE
- Se recomienda analgesia precoz para propiciar el sueño



- EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006; 66:354.
- Hiilesmaa VK. Pregnancy and birth in women with epilepsy. *Neurology* 1992; 42:8.



# PUERPERIO



- 1-2% de convulsiones en el 1er día postparto
- Se recomienda habitaciones individuales, visitas para ayuda con RN y promover el sueño materno.
- NO suspender FAE
- Disminuir dosis y tomar niveles 3-7 días postparto (sobretudo LMT)
- No colecho



# LACTANCIA

- Todos los FAE tienen paso a la leche materna (5-90%), pero es menor que el trasplacentario (20-100%).
- Rara vez son sintomáticos, pero pueden causar depresión en el RN
- Se recomienda la lactancia sentada o acostada (por el riesgo de CE durante)

# CONCLUSIONES



- Toda paciente requiere consejería preconcepcional
- Lograr un buen control previo al embarazo (menor cantidad de drogas, menor dosis posible, mejor perfil teratogénico)
- No modificar el tratamiento si logra buen control
- De elección parto vaginal

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Seminario N°114

# Epilepsia y Embarazo

Dr. Nicolás Zapata Lara

Dr. Daniel Martin, Dra. Francesca  
Marengo, Dra. Susana Aguilera