

OBSTETRICIA

ANTICONVULSIVANTES  
EN EMBARAZO  
**(Revisión Bibliográfica)**

Oscar Gerardo González Pacheco\*  
Marvin Palma Lostalo\*\*

SUMMARY

Epilepsy is the cause of one of the most frequent neurological in human people. It's control usually requires a lot of drugs. A majority of the patients that suffer epilepsy are frequent in women in fertile age, that in case of pregnancy might exposse the product of conception to the effect of the drugs.

The following review is based on information from different articles about the use of anticonvulsants in pregnancy, their potential teratogenics risks and obstetrical complications.

INTRODUCCION

Cifras conservadoras indican que alrededor de 50 millones

de personas en el mundo padecen de epilepsia. De esta cifra un importante porcentaje corresponde a mujeres, la mayoría de ellas en edad reproductiva. Las convulsiones tienen una amplia variedad de manifestaciones y la gran mayoría de pacientes que las ha presentado en forma recurrente requieren tratamiento. Además existe un número nada despreciable de personas que por diferentes trastornos de índole psiquiátrico o neurológico utilizan tratamiento con anticonvulsivantes. La decisión de iniciar un tratamiento anticonvulsivante debe ser hecha tras una exhaustiva discusión con el paciente sobre los riesgos y beneficios del tratamiento, teniendo siempre

como meta la restauración de una vida normal en el paciente con un mínimo de efectos secundarios. Los anticonvulsivantes y demás medicamentos en general casi nunca son probados en mujeres embarazadas, y su utilización se restringe mediante etiquetas de que su uso en embarazo no se recomienda a menos que sus beneficios potenciales superen los potenciales riesgos para el feto.<sup>5</sup> Sin embargo se calcula que en Estados Unidos al menos la mitad de los embarazos no son planeados,<sup>4</sup> lo que sugiere un alto riesgo de exposición materna a distintos medicamentos durante las primeras semanas del embarazo, entre ellos por supuesto a los anticonvulsivantes.

\* Médico coordinador EBAIS de Delicias, Upala, Alajuela. Área de Salud Upala.

\*\* Director General Hospital de Upala, Alajuela. Hospital Upala.

## DISCUSION

Teratogénesis se define como la disgenesia de órganos fetales,<sup>5</sup> evidenciada ya sea funcional o estructuralmente y que generalmente se manifiestan como retardos de crecimiento, malformaciones, muerte fetal u otros defectos. Por años se creyó que la placenta funcionaba como una barrera protectora entre el feto y los efectos adversos de los medicamentos, hasta que hace unas pocas décadas el desastre de la Talidomida cambió drásticamente esta percepción<sup>6</sup> y se aumentaron los estudios por determinar los posibles efectos teratogénicos de diversos medicamentos, ante el inminente riesgo de que toda droga tiene el potencial de convertirse en una nueva Talidomida. Hoy, más de 35 años después de que se detectaron las embriopatías asociadas a Talidomida, se sabe que la mayoría de teratógenos identificados se asocian a tasas muy bajas de malformaciones y que además los síndromes que causan no son siempre patognomónicos, complicando aún más su identificación. En la actualidad se ha probado menos de 30 drogas que hayan demostrado ser teratogénicas a dosis clínicas<sup>4</sup> y de ellas son muy pocas las que se mantienen en el mercado con fines clínicos. Dentro de esta lista podemos citar fármacos como los inhibidores de la ECA, litio, hipoglicemiantes orales, warfarina y al menos tres de los

anticonvulsivantes de mayor uso: Valproato, Carbamazepina y Fenitoína. Fue precisamente durante finales de la década de los setentas y a inicios de los ochentas que se comenzó a detectar que las drogas anticonvulsivantes de mayor uso aumentaban malformaciones tipo microcefalia, retardo de crecimiento y otras anomalías de cara y dedos en infantes expuestos a estos medicamentos durante el embarazo. Diversas publicaciones sin embargo han señalado que añadido al potencial efecto teratogénico de las drogas, las condiciones médico-maternas por sí mismas, aumentaban el riesgo fetal de alteraciones<sup>4</sup>, identificando mujeres con hipertensión o cáncer con tener niños con retardos en el crecimiento, y a mujeres diabéticas y epilépticas con niños con malformaciones. En la mayoría de las mujeres con tratamiento por epilepsia, los eventos convulsivos permanecen bien controlados durante el embarazo y la mayoría de los casos culminan con bebés saludables.<sup>1</sup> Durante el embarazo, los cambios en procesos metabólicos y excretores propios del embarazo pueden afectar las condiciones plasmáticas de los anticonvulsivantes<sup>3</sup>, situación ante la que debemos estar alerta y que nos obliga a un control prenatal más estricto en las mujeres embarazadas. Diversos estudios han demostrado que existe un pequeño aumento en la incidencia de malformaciones fetales en las mujeres epilépticas: 3% en

comparación con un 2% en la población en general. Este riesgo aumenta con el número de drogas anticonvulsivantes que la mujer esté tomando: 3% con una sola droga, 5% con dos, 10% con tres y hasta un 20% con 4 drogas<sup>4</sup>. Con el uso de anticonvulsivantes en embarazo se ha llegado inclusive a identificar síndromes que incluyen dismorfismos faciales, labio y paladar hendido, defectos cardíacos, hipoplasia digital, displasias ungueales y diversos defectos en sistema nervioso central. Aunque inicialmente fue adscrito a la fenitoína (Síndrome de hydantoína fetal), hoy se sabe que muchas de estas malformaciones pueden ocurrir con varios anticonvulsivantes, incluyendo la carbamazepina y el ácido valproico, y se agrupan bajo el término de embriopatía anticonvulsivante<sup>4</sup>. El uso de ácido valproico y la carbamazepina están asociados con una mayor incidencia de defectos del tubo neural que la población en general –aproximadamente 1 a 2% y 0,5 a 1% respectivamente<sup>3</sup>, de aquí la suma importancia de extremar en la población epiléptica en edad reproductiva las medidas profilácticas con ácido fólico desde antes de la concepción; y pese a que no se cuentan con estudios formales en este ámbito, investigadores consideran razonable utilizar el ácido fólico en las embarazadas con tratamiento anticonvulsivante a dosis más altas de las usuales, igualando las

DROGA	EFECTO TERATOGÉNICO
<b>Fenitoína</b>	Retardo del crecimiento, defectos de SNC, defectos del septo ventricular, hipospadía
<b>Fenobarbital</b>	Labio hendido unilateral
<b>Carbamazepina</b>	Defectos del tubo neural, defectos del septo interventricular, anormalidades vertebrales
<b>Acido Valproico</b>	Defectos del tubo neural
<b>Fenitoína + Fenobarbital</b>	Ano imperforado, polidactilia
<b>Fenitoína + Carbamazepina</b>	Defectos del septo ventricular
<b>Carbamazepina + Acido Valproico</b>	Espina bífida

**Tabla 1.** Efectos teratogénicos y malformaciones asociadas al uso de anticonvulsivantes.

sugeridas para aquellas mujeres que ya han tenido antecedentes de hijos con algún defecto del tubo neural<sup>3</sup>. Ante este panorama, es evidente el riesgo obstétrico que el tratamiento anticonvulsivante implica para el producto del embarazo, además del riesgo que existe que le ha dado a la epilepsia de aumentar las malformaciones fetales, esto último pese a que ya claramente se ha identificado efectos teratogénicos para la mayoría de los anticonvulsivantes. En abril del 2001, Holmes y colaboradores publicaron un estudio en el que tras determinar un grupo de mujeres embarazadas identificaron luego 3 grupos de recién nacidos: los expuestos a drogas anticonvulsivantes durante el embarazo, los que no fueron expuestos a anticonvulsivantes pero había un historial materno de episodios de convulsiones, y el tercero, el grupo control sin ninguna de estas dos particularidades. Los tres grupos fueron sometidos a rigurosos

exámenes físicos dirigidos a la búsqueda de alguna alteración física o estructural. El análisis final de los datos arrojó como resultado que no existen diferencias significativas entre los productos de madres con historia previa de convulsiones pero que no tomó tratamientos anticonvulsivantes durante el embarazo y el grupo control. Además, el estudio demostró que efectivamente los infantes expuestos a terapia anticonvulsivante tuvieron una incidencia más alta de rasgos asociados a la embriopatía anticonvulsivante que los otros dos grupos: 20,6% en los expuestos a una sola droga y 28% en los expuestos a dos o más comparado con un 8,5% en los otros dos grupos. Como datos adicionales el estudio mostró que rasgos como microcefalia y retardo del crecimiento mostraban una incidencia particularmente más alta en los infantes expuestos a carbamazepina, contrario a lo que ocurrió con los defectos

faciales y digitales. Además las tasas más altas de incidencia de malformaciones en pacientes con monoterapia se dio con el uso de fenitoína y fenobarbital. Otra observación fue que no se encontró diferencia en cuanto a los resultados del embarazo si se comparaban la causa de las convulsiones, entiéndase criptogénica, secundaria a tumor, infecciosa, evento vascular, malformaciones congénitas, etc, ni tampoco diferencia si las convulsiones involucraban o no pérdida de la conciencia.

## CONCLUSIÓN

En el marco de las investigaciones farmacológicas, las averiguaciones en el área obstétrica permanecerán muy restringidas, y por supuesto los fármacos anticonvulsivantes no son la excepción. Las compañías farmacéuticas persisten innovando con nuevos fármacos anticonvulsivantes, como la gabapentina, lamotrigina, felbamato, clobazam y vigabatrina,

para ninguno de los cuales se cuentan con datos adecuados que permitan asignarles o descartarles efectos teratogénicos. Experiencias anecdóticas tempranas sugieren que la lamotrigina dada en el embarazo se asocia a un bajo riesgo teratogénico;<sup>2</sup> desafortunadamente es muy difícil obtener información confiable de este tipo con fármacos de tan reciente circulación y para datos que están destinados a ser recopilados tras un largo y minucioso proceso de vigilancia, luego de que pasen años de mercadeo del nuevo fármaco. Ante este panorama, se torna evidente el alto riesgo obstétrico que implica una mujer embarazada tomando tratamiento anticonvulsivante, por lo que se hace hincapié en la suspicacia y prudencia extrema que se deben tener en estos casos y la necesidad de un seguimiento estricto y especializado.

## RESUMEN

La epilepsia constituye uno de los trastornos neurológicos más frecuentes y su adecuado control requiere en muchas ocasiones el uso de múltiples fármacos. Una importante cantidad de los pacientes que padecen de epilepsia, lo constituyen mujeres en edad reproductiva, quienes en caso de un embarazo podrían exponer a el producto de la concepción al efecto de estos fármacos. La presente revisión reúne información de diversos estudios y artículos sobre el uso de los anticonvulsivantes en el embarazo, sus potenciales riesgos teratogénicos y complicaciones obstétricas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptics Drugs. N Engl J Med. 1996; 334: 168-74.
2. Brodie MJ, Dichter MA. New Antiepileptics Drugs. N Engl J Med. 1996; 334: 1583-90.
3. Hernandez-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchel AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. N Eng J Med. 2000; 343: 1608-14.
4. Holmes LB, Harvey EA et al. The teratogenicity of anticonvulsants drugs. N Engl J Med 2001; 344: 1132-38.
5. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. N Engl J Med 1998; 338: 1128-35.
6. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961; 2: 1358.
7. Nau H. Species differences in pharmacokinetics and drug teratogenesis. Environ Health Perspect. 1986; 70: 113-29.
8. Teratology Society Public Affairs Committee. FDA Clasification of drugs for teratogenic risk. Teratology. 1994; 49: 446-7.