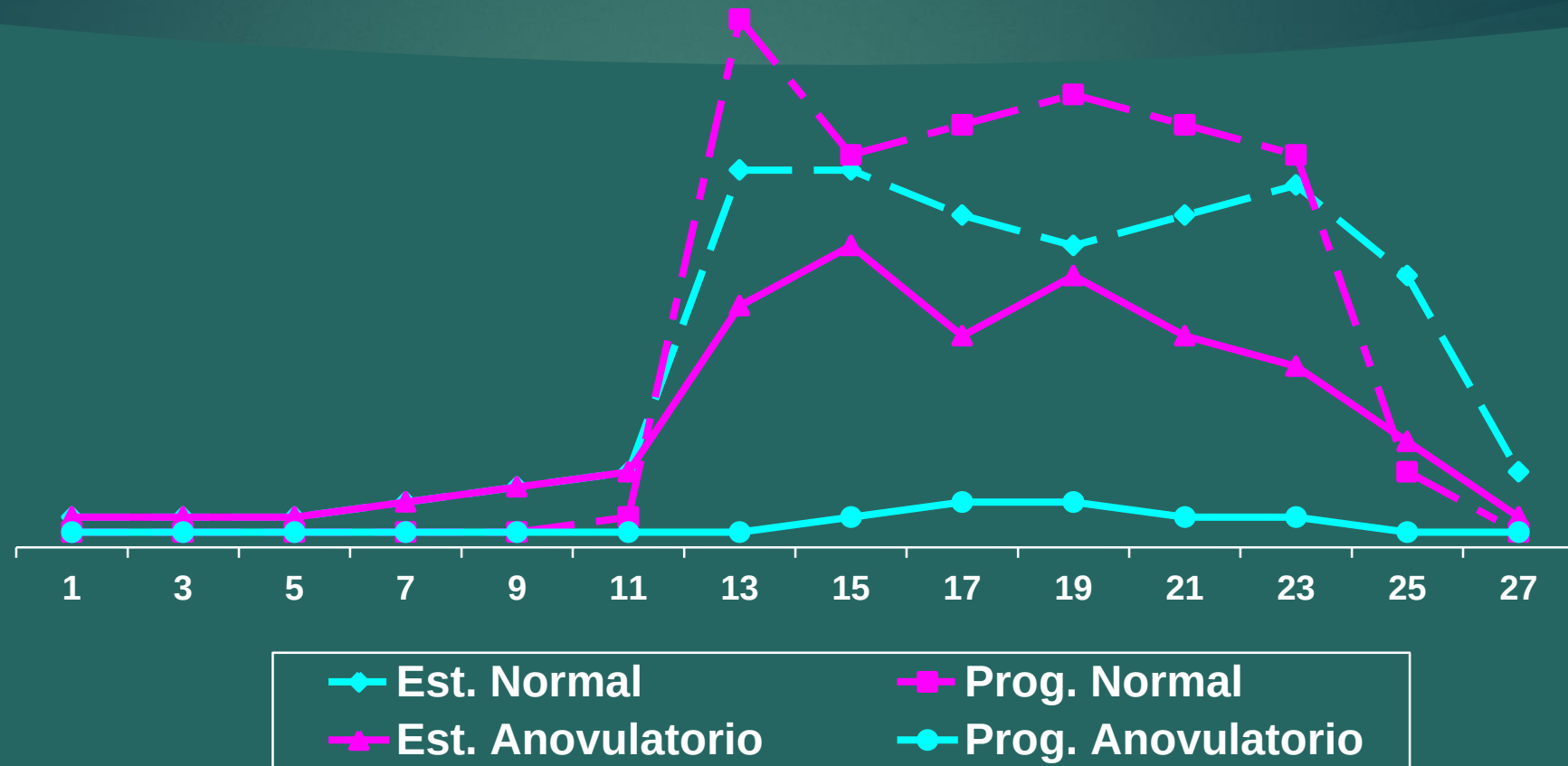


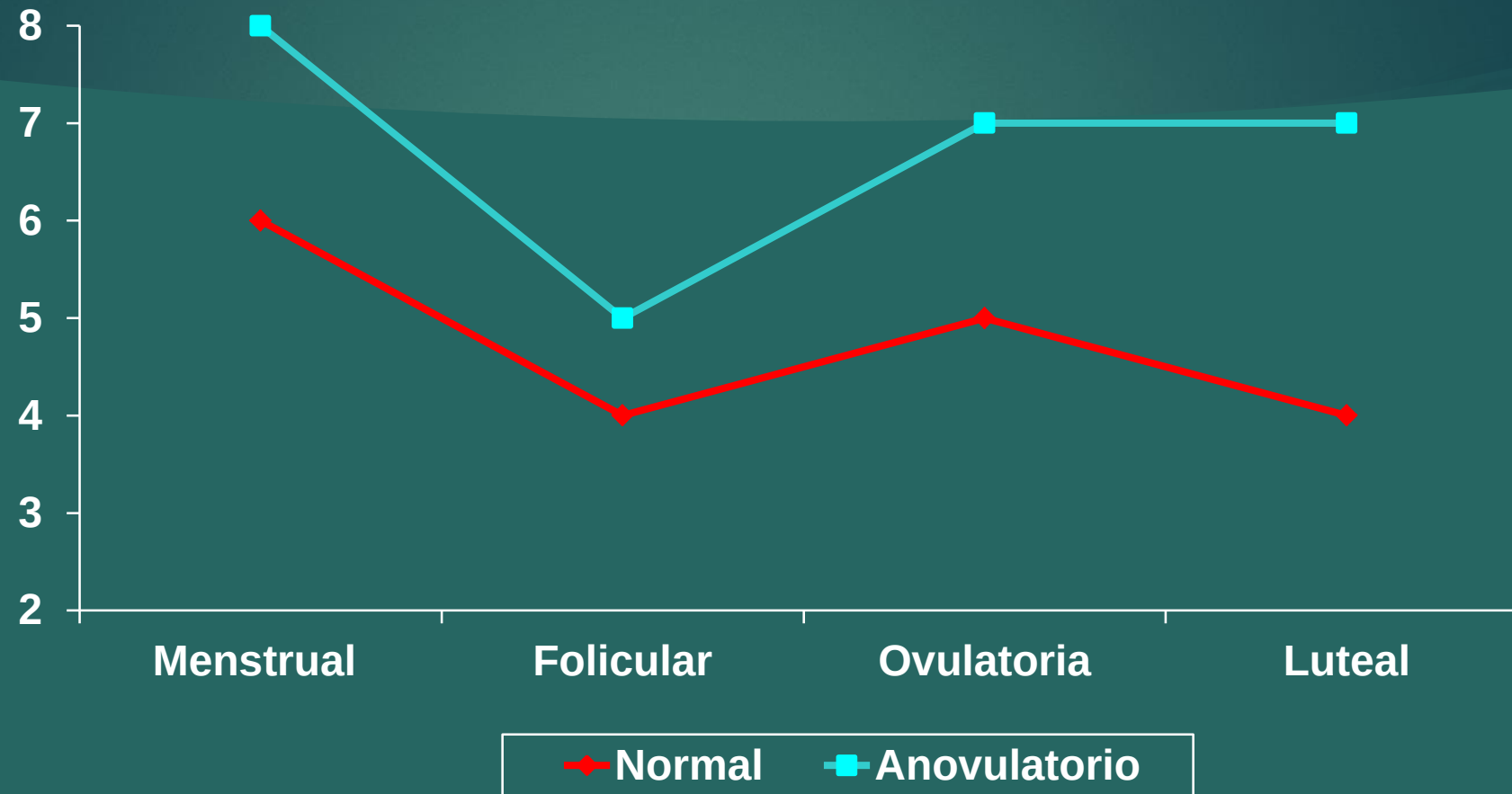
Epilepsia y Mujer

DRA. MARÍA DEL CARMEN GARCIA

Ciclo Menstrual



E.Catamenial: Clasificación



Relación Estrógenos-Crisis

- E2 aumenta la neurotransmisión excitatoria: ↑ síntesis de factor neurotrópico → mayor liberación de glutamato
- Estradiol= regula plasticidad neuronal aumentando la densidad de receptores NMDA en las dendritas de las neuronas piramidales de CA1 (hipocampo)

Relación Estrógenos-Crisis

- Puede potenciar tanto el efecto kainato como los receptores AMPA
- E2 disminuye la dopamina (inhibitoria)
- E2 aumenta el número de proyecciones dendríticas → aumenta área sináptica

Relación Progesterona - Crisis

➤ EFFECTO HORMONAL

- La P2 se une a su receptor (miembro de la familia de receptores nucleares), modulando la transcripción genética y la síntesis proteica
- Sin embargo, el efecto anticonvulsivante es demasiado rápido para ser mediado por transcripción genética
- Podría estar asociado a la supresión de alopregnanolona, derivado endogeno de la progesterona, el cual potencia el efecto inhibitorio del GABA, mediante unión al receptor $GABA_A$

Relación Progesterona - Crisis

- Receptores extrasinapticos δ GABA-A están aumentados durante la fase perimenstrual
- Por lo tanto hay una marcada acción anticonvulsivante

Relación Progesterona - Crisis

- La glicoproteína P del gen MDR1 ha sido implicado con el fenotipo de resistencia múltiple a drogas en cáncer y epilepsia
- Existe información evidenciando que la progesterona y sus derivados tienen efecto anti gpP

Leonessa y col. JMed Chem. 2002 Enero 17;45(2):390-8

Li y col. Breast Cancer Res. 2001;3(4):253-63. Epub 2001 Abril 02

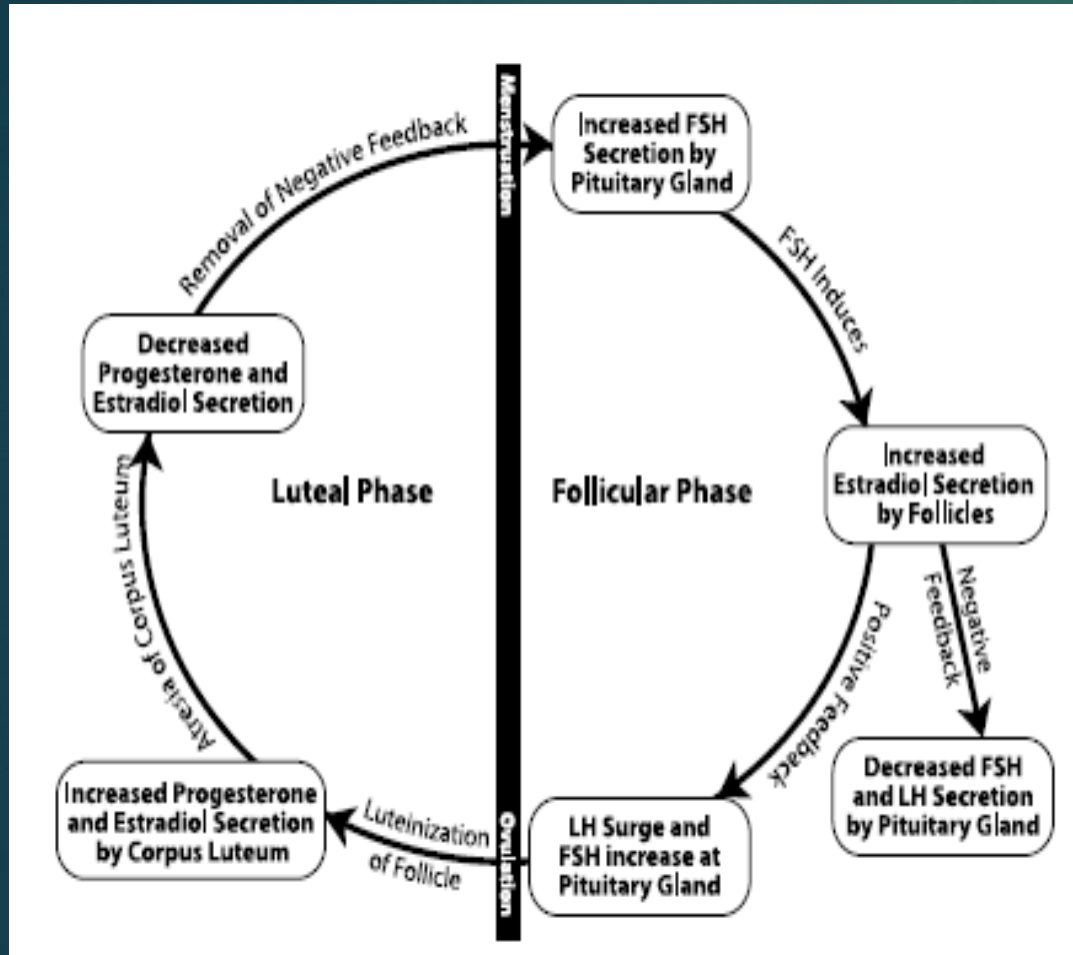
E.Catamenial: Fisiopatología

- Disminución de los niveles séricos de DAE's: debido a un aumento del metabolismo hepático al disminuir los esteroides, los cuales usan los mismos mecanismos metabólicos
- Solo con la DFH se ha demostrado una disminución significativa (>30%) en los niveles séricos (Roszczewska y col)
- Cambios en electrolitos y balance acuoso?

Relación AEDs-Hormonas

AEDs inductores enzimáticos:

- aumentan el metabolismo del E2
- aumentan la unión de P2 a las proteínas



- Hormonas hipotalámicas regulan la cantidad de hormonas liberadas por la hipófisis, las cuales regulan la cantidad de E2 y P2.
- El hipotálamo es regulado a su vez por algunas conexiones desde el lóbulo temporal
- Alteraciones de la secreción pulsátil de LH han sido documentadas en mujeres con epilepsia
- Crisis pueden alterar la liberación de FSH y LH

E.Catamenial:Historia

- Catamenial: deriva del griego “*Katamenios*” que significa mensual
- En la antigüedad la naturaleza cíclica de las crisis se atribuía a los ciclos de la Luna
- Galeno creyó que el efecto lunar dependía de cuanta luz recibía la Luna del Sol: los efectos inductores eran débiles en la Luna nueva y muy intensos en la Luna llena

E.Catamenial: Historia

- Antyllus, uno de los grandes cirujanos de la antigüedad, decía:
- “...The moon rather moistens. And for this reason it makes the brain relatively liquid and the flesh putrid and renders the bodies of people who live in a clear, cold air moist and ull and for the same reason stirs up heaviness in the head and epilepsies....”
- En la edad media se pensaba que el útero originaba vapor que inducía crisis

E.Catamenial: Historia

- 1881: Gowers describe la primera serie con 46 mujeres con crisis relacionadas a la menstruación
- 1956: Laidlaw describe la relación entre hormonas y crisis
- 1957: Sir Charles Locock describe la relación entre crisis y ciclo menstrual en la reunion de la Royal Medical and Chirurgical Society

E.Catamenial: Historia

- Ritmo circadiano: cada 24 horas a lo largo del día: vigilia-sueño,
- Ritmo ultradiana: períodos menores a 24 horas : secreción pulsátil de GRH, ciclos de sueño,
- Ritmo infradianos: períodos mayores a 24 horas: ciclo menstrual menstrual Algunos se sincronizan con factores astronómicos externos tales como los ciclos lunares (ciclo menstrual) o solar : enfermedades afectivas

E.Catamenial: Definicion

- Ocurrencia de al menos 75% de las crisis 4 días precediendo y 6 días después del comienzo de la menstruación
- Herzog: aumento del número de crisis al doble o más durante el período menstrual u ovulatorio en ciclos normales

E.Catamenial: Incidencia

- La incidencia varía entre el 10 al 78%, dependiendo de los criterios usados
- 70% de las mujeres aumentan el número de crisis, 1/3 (35%) cumple criterio de catamenial : > 2 veces mas crisis
- La frecuencia es mayor antes y durante la menstruación y durante la ovulación
- Más frecuentes en ciclos con fase lutea inadecuada

E.Catamenial: Clasificacion

- Perimenstrual: - 3 a + 3 días del ciclo menstrual (E2 y P2 están bajos) = tipo 1
- Periovulatorio: día 10 a 15 del ciclo (E2 ↑, P2 ↓) = Tipo 2
- Luteo: día 16 hasta día 24 del ciclo = tipo 3 (anovulatorios)



E.Catamenial: Fisiopatología

- Los períodos de exacerbación pueden exceder el tiempo de los cambios hormonales que se postulan como causantes
- Este efecto podría deberse a que los esteroides neuroactivos inducen cambios en la unión, conductancia y composición de las subunidades de los receptores, los cuales sobrepasan el tiempo de interacción de la hormona con el receptor

E.Catamenial: Clasificacion

Average Daily Seizure Frequency Across the Days of the Menstrual Cycle

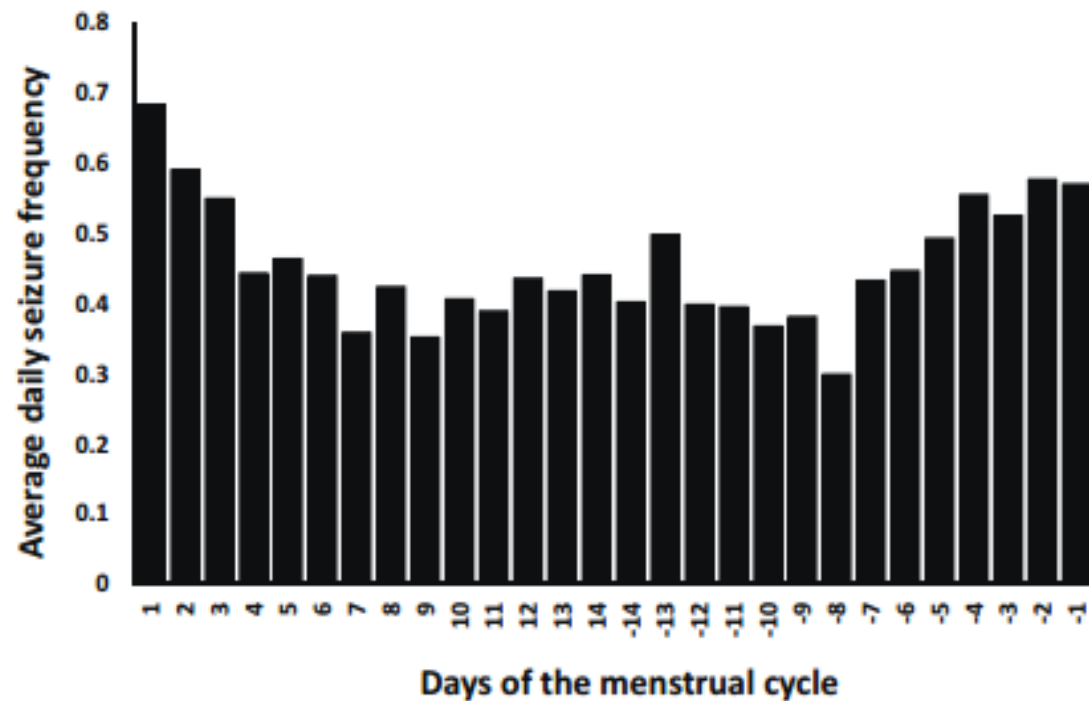


Fig. 1. The distribution of seizure numbers varies across the days of the menstrual cycle (nested repeated measures ANOVA for the number of seizures on each day, $p < 0.0001$).

Three Patterns of Catamenial Epilepsy

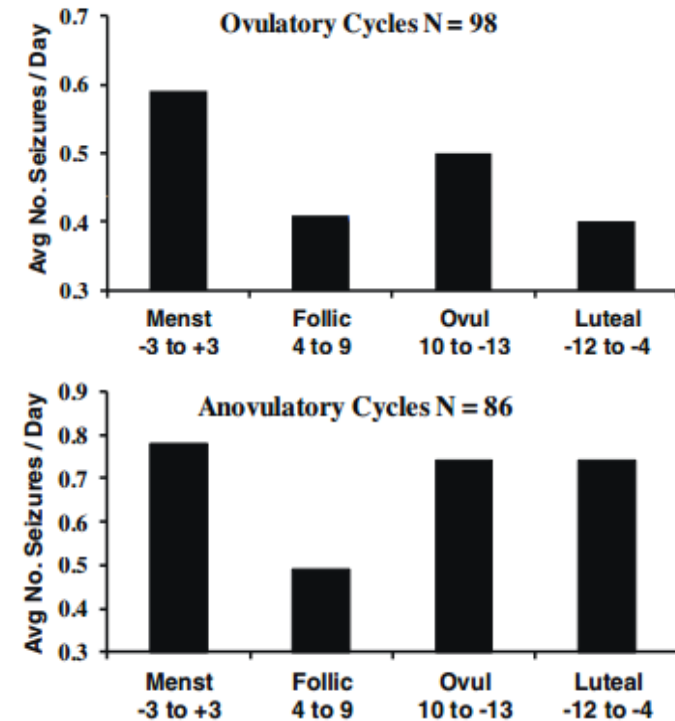


Fig. 4. Phase by phase comparisons of average daily seizure frequency across the menstrual cycle shows significantly more seizures during the perimenstrual ($p < 0.001$) and peri-ovulatory ($p < 0.001$) phases than during the mid-follicular and mid-luteal phases during ovulatory cycles, lending statistical support for the existence of the C1 and C2 patterns of catamenial seizure exacerbation in ovulatory cycles and significantly more seizures during the peri-ovulatory, mid-luteal and perimenstrual phases combined ($p < 0.001$) than during the mid-follicular phase in anovulatory cycles, lending support for the existence of the C3 pattern in anovulatory cycles.

Localización y lateralidad de la epilepsia

- Las epilepsias del lóbulo temporal izquierdo tienden a tener más crisis alrededor de las menstruaciones que las temporales derechas o las extratemporales

E.Catamenial: Diagnóstico

Historia clínica:

- Relación con los ciclos menstruales, uso de calendario de crisis y menstruación
- Cuidadosa documentación de tipo y fecha de crisis, fecha de comienzo menstrual, seguimiento de la medicación y efecto de tratamientos hormonales

E.Catamenial: Diagnostico

- Uso de la temperatura basal: elevación de en la temperatura basal por al menos 10 días durante la segunda mitad del ciclo
- Niveles de progesterona sérica $>5\text{ng/ml}$, especialmene entre los días 20-22, útil en la evaluación de fase lutea insuficiente

E.Catamenial: Diagnostico

- En pacientes con irregularidades menstruales interconsulta con endocrinología y/o ginecología
- Medición de niveles de gonadotrofinas, estrógeno, progesterona
- Ecografía

E.Catamenial:Tratamiento

- Acetazolamida
- ACO con niveles bajos de estrógenos y altos de progesterona
- Clomifeno y GnRH : bloqueo del E2
- Benzodiazepinas en días claves

Tratamiento: AZ

Acetazolamida

Lim LL, Foldvary N, Mascha E, Lee J. Epilepsia. 2001 Jun;42(6):746-9

- 20 mujeres recibieron AZ, 55% en forma continua, 45% en forma intermitente
- 40% presentaron $\geq 50\%$ disminución de crisis
- No hubo diferencia entre los grupos de epilepsia focales y/o generalizadas
- 15% perdieron la eficacia a los 6-24 meses

Tratamiento: AZ

- Poser y col. describieron una mejoría de la frecuencia de crisis sin efectos adversos en mujeres tratadas con 250-500 mg de acetazolamida diarios, por 5-7 días antes y durante la menstruación (J.Pediatr 84:779-780, 1974)
- Ansell y Clarke reportaron marcado beneficio en dos mujeres con 5 mg/k/d por tres días (BMJ 1:650-661, 1956)
- Foldvary-Schaeffer mostraron disminución del 40% en 20 mujeres tratadas con AZ (Neurology 61:S2-S15, 2003)

Tratamiento: AZ

- Dosis Inicial: 4 mg/k (rango de 8-30 mg/k/d) en cuatro dosis, no más de 1 gramo por día
- El efecto es limitado en el tiempo por desarrollo de tolerancia debido a la inducción de aumento de la anhidrasa carbónica en células de la glia. Días alternos?
- Efectos adversos: parestesias, somnolencia, ataxia, náuseas, fatiga, acidosis hiperclorémica, cálculos renales, anemia aplásica

Tratamiento: DAE's ciclicas

- Clobazan 20 mg/día por 10 días comenzando 2-4 días antes de las menstruaciones ha sido efectivo en el 78% de las mujeres con reducción >50% del número de crisis

(Feely y col. Lancety 2:71-73, 1982)

- Aunque es una alternativa atractiva, no ha demostrado ser eficaz y aumenta las chances de error por parte de las pacientes

Tratamiento: DAE's ciclicas

- Levetiracetam: 500 mg cada 12 horas una semana antes y una posterior al ciclo menstrual en 3(67%) y 750 cada 12 horas en 2(33%)

J Pak Med Assoc. 2015 Jul;65(7):793-5.

Tratamiento: ACO

- Casos aislados de mejoría en el control de crisis han sido reportados con ACO
- En el único estudio doble ciego, con placebo, la progestina sintética norestisterona fue administrada a 9 mujeres con crisis focales, y fue inefectiva

(Dana-Haeri, Richens. Epilepsia 24: 377-381, 1983)



Contents lists available at ScienceDirect

Seizure

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yseiz



Review

Catamenial epilepsy: Update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial



Andrew G. Herzog*

Harvard Medical School, Harvard Neuroendocrine Unit, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA 02481, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 November 2014

Received in revised form 8 February 2015

Accepted 12 February 2015

Keywords:

Epilepsy

Seizures

Catamenial

ABSTRACT

Purpose: To extend our knowledge and practical application of the concept of catamenial epilepsy.

Methods: The review focuses on the impact of the NIH Progesterone Trial on our understanding of the pathophysiology and treatment of catamenial epilepsy.

Results: Catamenial epilepsy refers to the cyclic exacerbation of seizures in relation to the menstrual cycle. An interaction between seizures and the menstrual cycle is suggested by variations in seizure frequency according to the day, phase and ovulatory status of the menstrual cycle. There are three commonly recognized patterns: perimenstrual (C1: Day -3 to $+3$), peri-ovulatory (C2: Day 10 to 3) and entire luteal phase in anovulatory cycles (C3: Day 10 to 3). Pathophysiological determinants include 1) the neuroactive properties of reproductive steroids, 2) the variation of neuroactive steroid levels across

Tratamiento: Progesterona

- Progesterona: 200 mg cada 8 horas durante los días 14–25,
 - $\frac{1}{2}$ comprimido cada 8 horas los días 26–27,
 - $\frac{1}{4}$ comprimido cada 8 horas el día 28
 - Nada hasta el día 14
-
- NIH Progesterone Trial = el efecto de la progesterona fue similar al placebo

Progesterona

- SALVO en la forma C1 (perimenstrual)= 21.3 a 57.1% para P2, vs 19.6% a 20.0% con placebo,
- Hubo interacción significativa entre C1 y tratamietno con P2 para las formas mas severas de crisis, tales como CGTC y crisis focales con perdida de conciencia, no para las sin perdida de conciencia

Tratamiento: Análogos de la GnRH

Bauer J, Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 1992;143(2):117-34

J Neurol. 1992 May;239(5):284-6

- 10 pacientes fueron tratadas con un análogo sintético de GnRH (triptorelin 3/75 mg IM cada 4 semanas) con el objetivo de suprimir el ciclo menstrual
- 3 pacientes permanecieron libre de crisis y 5 tuvieron disminución de la frecuencia
- Efectos colaterales: calor, cefalea, aumento de peso

Tratamiento: esteroide neuroactivo

Ganaxolona

Reddy DS, Rogawski MA. J Pharmacol Exp Ther. 2000 Sep;294(3):909-15

Monaghan. Expert Opin Investig Drugs. 1999 Oct;8(10):1663-1671

- Modula el complejo receptor GABA (A) utilizando un sitio único de unión, diferente del sitio de BZD y FB
- Se puede administrar oralmente, y aparenta ser de utilidad en pacientes con epilepsia catamenial
- Moderada mejoría fue visto en dos mujeres con ganaxolona 300 mg dos veces al día desde el día 21 hasta el día 3 del ciclo menstrual (McAuley y col. Epilepsia, 42:85, 2001)

Tratamiento: antiestrogenos

- Citrato de clomifeno: Estimula el eje hipotalamo-hipofisario, aumenta FSH/LH e induce la ovulación
- Herzog trato 12 mujeres con epilepsia temporal con 25 a 100 mg por día desde el día 5 al 10 de cada ciclo (Neurology 38: 432-434, 1988)
- Se observó reducción de crisis $\geq 50\%$ en 10 casos

Fertilidad

- Una gran cantidad de mujeres con epilepsia tienen algún grado de disfunción sexual y/o reproductiva
- Disfunción sexual: dificultad con libido y con orgasmo
- 1/3- 1/2 de mujeres con epilepsia temporal tienen dificultades con el ciclo menstrual, 20% tienen amenorrea

Fertilidad

- 25-34 % reportan disminución del deseo sexual
- Es mas frecuente en pacientes con crisis parciales complejas
- FB disminuye el deseo sexual
- GBP ha sido asociado a anorgasmia
- LMT ha sido asociado con mejoría en el deseo sexual

Infertilidad

Mujeres con epilepsia tienen un índice de fertilidad de 60-80 % con respecto a mujeres sin epilepsia

➤ Causas:

1. Ovarios poliquísticos (PCOS)
2. Hipogonadismo hipogonadotrófico
3. Hipogonadismo hipergonadotrófico
4. Ciclos anovulatorios

Infertilidad: PCOS

- ❶ Ovarios poliquísticos: oligomenorrea (ciclos > 35 días) crónica, o amenorrea (no menstruación > 6 meses) asociada a niveles elevados de A2
- Ciclos anovulatorios
- Obesidad, hipercolesterolemia, aumento de lípidos, acné, hirsutismo,
- Aumento relación FSH/LH

Infertilidad: PCOS

- Ovarios poliquísticos: forman parte de síndrome de anovulación e hiperA2 asociado a resistencia a la insulina
- Incidencia de PCOS población general: epilepsia temporal = 4-6:10-25 %

Infertilidad: PCOS

- AVP se encuentra asociado a PCOS
- 60 % mujeres con AVP vs 25-30% de mujeres con otros DAEs o LMT
- Especialmente si AVP es comenzado antes de 26 años
- AVP → niveles mayores de T2 y A2
- Los inductores enzimáticos disminuyen los niveles de T2 y A2
→ menor incidencia de PCOS

Infertilidad: hipogonadismo hipogonadotrófico

- 12 % de mujeres con epilepsia temporal vs 1.5 % de población general
- ELT izquierda se asocia a PCOS
ELT derecha se asocia a amenorrea hipotalámica

Menopausia



- Año entero sin ciclo menstrual, con E2 y P2 en niveles bajos
- Puede haber exacerbación de crisis especialmente en mujeres con patrón catamenial

Abassi et al. *Epilepsia*, 1999; 40: 205-10

- 61 mujeres: 46 postmenopausia, 15 perimenopausia,
- 46 en premenopausia
- 12 (20%) comenzaron su epilepsia durante o después de la menopausia
- 49 con epilepsia previa: 20 (41%) reportaron incremento de crisis, 13 (27%) mejoría, 16 (33%) no cambios
- En las mujeres con patrón catamenial, 69% de ellas mejoraron las crisis en la menopausia
- De las 15 tomando hormonas de reemplazo, las 6 con progestina reportaron menos incremento

Vitamina D

Factor de Crecimiento
Insulina like I y II

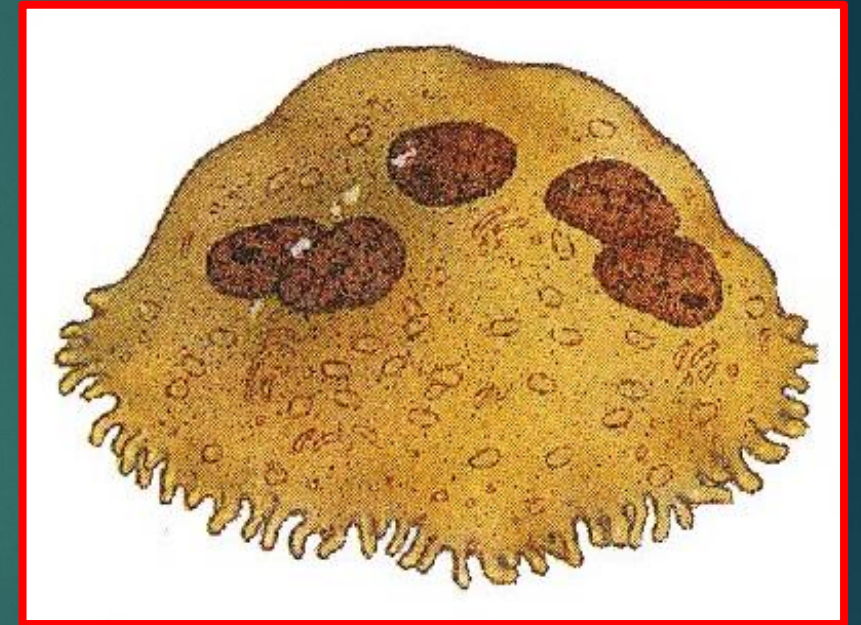
PTH



Factor de crecimiento

Interferon - interleuquinas

Citoquinas



niveles elevados de fosfatasa alcalina y osteocalcina

Factor de Crecimiento
Insulina like I y II

Factor de crecimiento

Vitamina D

PTH

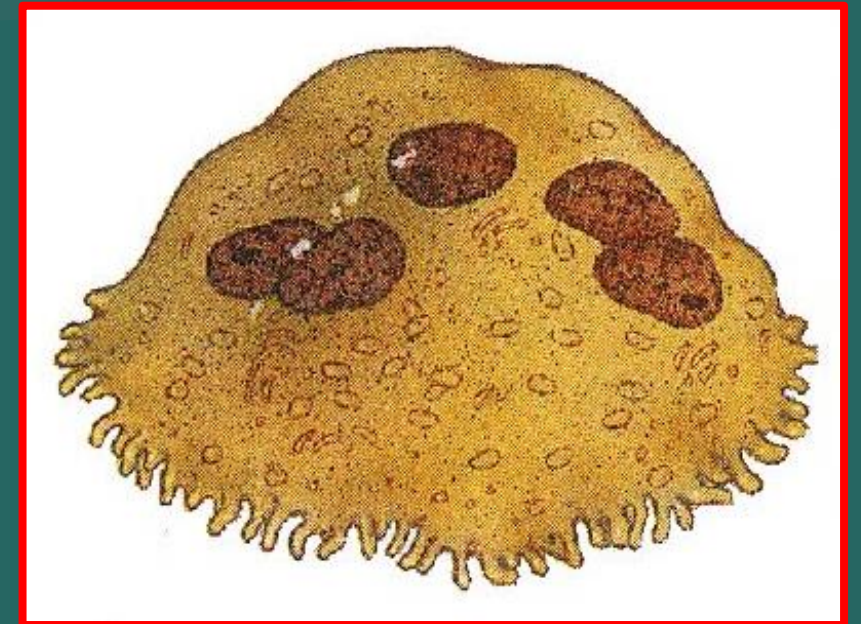
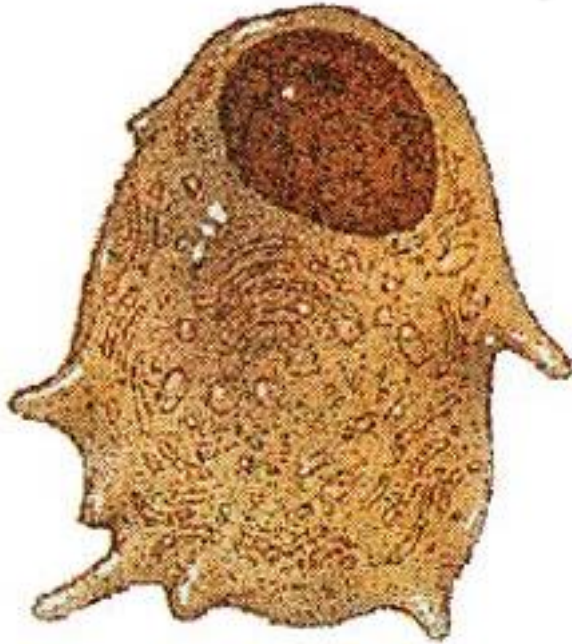
Interferon - interleuquinas

Citoquinas

Hipo Ca
Hipo P

Hiper
PTH

Inductores
Enzimaticos



AVP

niveles elevados de fosfatasa alcalina y osteocalcina

Metabolismo Oseo y DAEs

- Marcadores de formacion osea: fosfatasa alcalina, osteocalcina I y perptido procologeno C-terminal
- Marcadores urinarios de resorcion osea: hidroxiprolina, hidroxilisina hidroxipiridinium especifico del hueso



ACO vs DAEs

DAEs no inductores, sin interacción	DAEs inductores con interacción	DAEs no inductores con interacción
Clobazan Clonazepán Etosuximida Felbamato Gabapentina Levetiracetán Pregabalina Vigabatrina Acido Valproico Zonisamida	Barbitúricos Carbamacepina Oxcarbacepina Fenitoína Primidona Topiramato (> 200 mg)	Lamotrigina (ACO reduce los niveles de LMT en 40- 60%)

Topiramato y ACO

- Topiramato reduce el AUC del E2 (35 ug de etinil estadiol) de los ACO en forma dosis dependiente:
- 50-100 mg = 11-12 %
- 200 mg = 18 %
- 400 mg = 22%
- 800 = 30%

Rosenfeld (1997) y Doose(2003)

Lamotrigina y ACO

- LMT niveles disminuyen 50% con 35 ug de EE
- Aumentan un 84% en la semana de placebo de los ACO
- Si se usan en combinacion con AVP, se disminuye esta diferencia (Herzog 2010)

ACO

- Mujeres con AEDs inductores tienen 5 a 6 veces mas riesgo de falla con ACO
- Se recomiendan ACO con 1 mg de noretidrona, 0.150 mg de levonorgestrel o 0.300 mg de norgestral
- ACO con > 50 ug de E2

Otros métodos anticonceptivos

- Medroxiprogesterona IM: cada 10 semanas en lugar de cada 12
- Píldora del día siguiente (levonorgestrel): dos píldoras - repetir 1 píldora a las 12 hs
- DIU con progesterona o de Cobre
- **NO:** parches trasdermicos con norelgestromina y etinilestradiol conjuntamente con AEDs inductoras

Embarazo



- 0.3-0.5 % de todos los nacimientos son de mujeres con epilepsia

SPECIAL REPORT

Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Complications and change in management

Report of the Quality Standards Subcommittee

Epilepsia, 50(5):1237–1246, 2009
doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02129.x

Epilepsia, 50(5):1247–1255, 2009
doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02130.x

SPECIAL REPORT

Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and fetal outcomes

Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society

*Cynthia L. Harden, †Page B. Pennell, ‡Barbara S. Koppel, §Collin A. Hovinga, ¶Barry Gidal, †Kimford J. Meador, **Jennifer Hopp, **Tricia Y. Ting, ††W. A. Hauser, ‡‡David Thurman, §§Peter W. Kaplan, ¶¶Julian N. Robinson, ***Jacqueline A. French, †††Samuel Wiebe, ‡‡‡Andrew N. Wilner, ***Blanca Vazquez, ¶¶¶Lewis Holmes, **Allan Krumholz, §§§Richard Finnell, ¶¶¶Patricia O. Shafer, and ***Claire L. Le Guen

SPECIAL REPORT

Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and fetal outcomes

Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society

†Meador, †Page B. Pennell, ‡W. Allen Hauser, ‡‡David Thurman, ¶¶Julian N. Robinson, ***Jennifer Hopp, ‡‡Collin A. Hovinga, §§§Andrew N. Wilner, †††Samuel Wiebe, ***Allan Krumholz, ****Richard Finnell, ††††Claire Le Guen

No hay evidencia significativa

Recomendaciones de la I parte

1. Probablemente no hay riesgo mayor (>2 veces) de ir a parto por cesarea (nivel B), sin embargo hay posiblemente un riesgo >1.5 de cesarea (nivel C)
2. Probablemente no hay un riesgo >2 veces de sangrado (nivel B),
3. Probablemente no hay un riesgo >1.5 veces de parto prematuro (nivel B), pero hay posiblemente riesgo de parto prematuro en MCE que fuman (Nivel C)
4. Estar libre de crisis por al menos 9 meses antes del embarazo está probablemente asociado con mayor probabilidad (84–92%) de permanecer libre de crisis durante el embarazo (nivel B)
5. No hay evidencia suficiente para apoyar o refutar un riesgo aumentado de pre eclampsia, hipertensión gestacional, aborto espontáneo o cambio en la frecuencia de crisis (nivel U)

Recomendaciones de la II parte

1. DFH posiblemente contribuye al riesgo de paladar hendido
2. CBZ posiblemente contribuye al riesgo de paladar hendido posterior
3. AVP probablemente contribuye a defectos del tubo neural y paladar hendido y posiblemente contribuya a la Hipospadias
4. FB: posiblemente contribuye a malformaciones cardíacas

Recomendaciones

1. Evitar AVP si posible
2. Evitar DFH, CBZ y FB sino silbe lo cual podría reducir el riesgo de paladar hendido y malformaciones cardíacas

Recomendaciones de la II parte

1. Evitar AVP en MCE de ser posible para reducir el riesgo de deficit cognitivo
2. Evitar DFH y FB si posible para reducir el riesgo de deficit cognitivo
3. CBZ parece no tener riesgo de deficit cognitivo

Recomendaciones de la III parte

1. Ácido Fólico: el riesgo está posiblemente disminuido si se suplementa con ácido fólico , por lo tanto debe considerarse su uso (Level C) al menos con 0.4 mg por día
2. Vitamina K: no hay evidencia adecuada para determinar si el suplemento de Vitamina K prenatal reduce el riesgo de complicaciones hemorrágicas (Level U)
3. Lactancia: PMD, LEV probablemente pasen a la leche materna en cantidades clínicamente importantes, GBP, LMT, TPM posiblemente pase en cantidades potencialmente importantes,
4. AVP, FB, DFH, CBZ probablemente no pasen en cantidades clínicamente importantes , no se sabe etosuccimida

Recomendaciones

1. AVP, FB, DFH y CBZ pueden considerarse que no pasan en cantidades tan significantes como PMD Y LEV, GBP, LMT y TPM

Dosajes de DAEs durante el embarazo

1. CBZ disminución de sus niveles en sangre: 9% en el 2do trimestre y 12 en el tercero
2. OXC: disminución promedio del MHD del 61.5%, máximo en el 2do trimestre, otros trabajos dicen 28% en el primer trimestre, 26% en el Segundo y 36% en el tercero
3. LEV: (Tomson et al., 2007) 60% de reducción de los niveles en el tercer trimestre
4. Dosajes: LMT, CBZ, DFH debería ser realizado (Level B).
5. LEV y OXC puede ser considerado (Nivel C)
6. No hay evidencia para realizar o no de: FB, AVP, PMD o ETS (Nivel U) pero esto no debe ser indicativo de no realizar

Embarazo y DAEs

- Analisis de 305 muestras en 53 embarazo
- Aumento del Clearance tanto total como de LMT libre en todos los trimestres,
- LMT: ↑ clearance total un 94%, y el de LMT libre 89% en el tercer trimestre
- Aumento de la frecuencia de crisis (n = 36 mujeres) en el segundo trimestre estuvo asociado con $RTC < 0.65$

Pennell et al. Neurology 2008 70: 2130-2136

Embarazo y Frecuencia de Crisis

- En el segundo trimestre (semana 14 a 28), fue cuando se observó el mayor porcentaje de aumento de crisis
- $RTC < 0.65$ en el segundo trimestre es un predictor de aumento de crisis (*ratio to target concentration* = concentración de LMT total / concentración LMT previa al embarazo)
- Pennell et al. Neurology 2008 70: 2130-2136

Embarazo: evaluación por malformaciones

- Ecografía: semana 11-13 y 16-20
- Alfa feto proteína: semana 14-16, si anormal y con Ecografía norma → realizar amniocentesis para determinación de alfa feto acetilcolinesterasa = malformaciones tubo neural y pared abdominal

Teratogenesis

- La gran mayoría de los DAEs están en categoría C:
LMT-LEV-LCM-OXC-
- Los estudios en animales han demostrado que el medicamento ejerce efectos teratogénicos pero no hay estudios controlados en mujeres

Teratogenesis

- Categoría D: existe evidencia positiva de riesgo fetal en humanos pero los beneficios de la droga pueden hacer al medicamento aceptable a pesar de sus riesgos
- CBZ-AVP-FB-PMD-ETO-DZP-TPM

Teratogénesis

Estudio observacional prospectivo de 15 años desde 1996 a 2009 con 5802 pacientes,

- Malformaciones fueron mas frecuentes en mujeres con DAEs (n=5376) que en las no tratadas (n=426), y significativamente mayor en poli (n=1183) que en monoterapia (n=4193)
- AVP 2:1 con respecto a CBZ o LMT
- 245 y 362 pacientes estuvieron en TPM y LEV, el índice de malformaciones fue del 7.1% y 2.5%
- 3/83 casos de MCM en TPM monoterapia y 14/162 en politerapia
- No en LEV monoterapia, y 9/229 en politerapia

Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: an update from the UK Epilepsy and Pregnancy Register

Kennedy et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81 (11):

- Riesgo de Malformaciones Mayores
 - AVP: 9.3% (30 of 323)
 - FB: 5.5% (11 of 199)
 - TPM: 4.2% (15 of 359)
 - CBZ: 3.0% (31 of 1.033)
 - DFH: 2.9% (12 of 416)
 - LEV: 2.4% (11 of 450)
 - LMT: 2.0% (31 of 1,562)
-
- La proporción de mujeres con epilepsia que tuvieron crisis durante el embarazo fue de 23% para AVP y 31% para LMT
 - AVP se asoció más con defectos del tubo neural, hipospadias, defectos cardíacos, malformación del paladar
 - FB con defectos cardíacos y malformación del paladar
 - 5 bebés con TPM (.4%) tuvieron labio leporino

Recientes informes de la base norte americana de Embarazo

Topiramato:

- 2010: 11/289 embarazos = 3,8%
- No malformaciones inusuales
- 4/11= paladar hendido, 2 aisladas, 2 asociadas a otras malformaciones
- Bajo peso al nacer
- 3/2011: 1,4% de malformaciones del paladar, vs 0.38-0.55 de otras DAEs

Recientes informes de la base norte americana de Embarazo

Lamotrigina:

- Paladar hendido: 7,3 % vs 2,9% reportado por GKS
- GKS → 18 años → 35/1558 (2,2%) malformaciones
- 150 tenían AVP+ LMT = 10,7%
- 430 politerapia sin AVP= 2,8%
- No vieron relación con la dosis
- EURAP: relación con la dosis > 300 mg diarios

Teratogenesis

- LMT a dosis mas altas puede poseer riesgos
- Asociación entre LMT y paladar hendido no sindromático, con un indice de labio leporino/paladar hendido 24 veces mayor a lo esperado

Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry



Torbjörn Tomson, Dina Battino, Erminio Bonizzoni, John Craig, Dick Lindhout, Anne Sabers, Emilio Perucca, Frank Vajda, for the EURAP study group*

Summary

Background Prenatal exposure to antiepileptic drugs is associated with a greater risk of major congenital malformations, but there is inadequate information on the comparative teratogenicity of individual antiepileptic drugs and the association with dose. We aimed to establish the risks of major congenital malformations after monotherapy exposure to four major antiepileptic drugs at different doses.

Methods The EURAP epilepsy and pregnancy registry is an observational cohort study representing a collaboration of physicians from 42 countries. We prospectively monitored pregnancies exposed to **monotherapy with different doses** of four common drugs: **carbamazepine, lamotrigine, valproic acid, or phenobarbital**. Our primary endpoint was the rate of **major congenital malformations detected up to 12 months after birth**. We assessed pregnancy outcomes according to dose at the time of conception irrespective of subsequent dose changes.

Findings After excluding pregnancies that ended in spontaneous abortions or chromosomal or genetic abnormalities, those in which the women had treatment changes in the first trimester, and those involving other diseases or treatments that could affect fetal outcome, we assessed rates of major congenital malformations in **1402 pregnancies** exposed to carbamazepine, 1280 on lamotrigine, 1010 on valproic acid, and 217 on phenobarbital. An increase in malformation rates with increasing dose at the time of conception was recorded for all drugs. Multivariable analysis including ten covariates in addition to treatment with antiepileptic drugs showed that the risk of malformations was greater with a parental history of major congenital malformations (odds ratio 4.4, 95% CI 2.06–9.23). We noted the lowest rates of malformation with less than 300 mg per day lamotrigine (2.0% [17 events], 95% CI 1.19–3.24) and less than 400 mg per day carbamazepine (3.4% [5 events], 95% CI 1.11–7.71). Compared with lamotrigine monotherapy at doses less than 300 mg per day, risks of malformation were significantly higher with valproic acid and phenobarbital at all investigated doses, and with carbamazepine at doses greater than 400 mg per day.

Interpretation The risk of major congenital malformations is influenced not only by type of antiepileptic drug, but also by dose and other variables, which should be taken into account in the management of epilepsy in women of childbearing potential.

Lancet Neurol 2011; 10: 609–17

Published Online

June 6, 2011

DOI:10.1016/S1474-

4422(11)70107-7

See Comment page 592

*Group members listed at end of paper, with a complete list of collaborators given in the webappendix pp 1–6

Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden (Prof T Tomson MD); Epilepsy Centre, Department of Neurophysiology and Experimental Epileptology, IRCCS Neurological Institute Carlo Besta Foundation, Milan, Italy (D Battino MD); Department of Occupational Health Clinica del Lavoro L Devoto, Section of Medical Statistics and Biometry G A Maccacaro, Faculty of Medicine and Surgery, University of Milan, Italy (E Bonizzoni PhD); Department of Neurology, Belfast Health and Social Care Trust, Belfast, Ireland (J Craig MD);

	Sample size	Congenital malformation up to birth to 2 months	Congenital malformation up to 1 year	Number seizure free (%)
Carbamazepine				
<400	148	2 (1.3%, 0.16-4.80)	5 (3.4%, 1.11-7.71)	95 (64%)
≥400 to <1000	1047	34 (3.2%, 2.26-4.51)	56 (5.3%, 4.07-6.89)	699 (67%)
≥1000	207	16 (7.7%, 4.48-12.25)	18 (8.7%, 5.24-13.39)	129 (62%)
Lamotrigine				
<300	836	14 (1.7%, 0.92-2.79)	17 (2.0%, 1.19-3.24)	562 (67%)
≥300	444	16 (3.6%, 2.07-5.79)	20 (4.5%, 2.77-6.87)	303 (68%)
Phenobarbital				
<150	166	7 (4.2%, 1.71-8.50)	9 (5.4%, 2.51-10.04)	117 (71%)
≥150	51	7 (13.7%, 5.70-26.26)	7 (13.7%, 5.70-26.26)	35 (69%)
Valproic acid				
<700	431	18 (4.2%, 2.49-6.52)	24 (5.6%, 3.60-8.17)	306 (71%)
≥700 to <1500	480	43 (9.0%, 6.56-11.88)	50 (10.4%, 7.83-13.50)	316 (66%)
≥1500	99	23 (23.2%, 15.33-32.79)	24 (24.2%, 16.19-33.89)	63 (63%)
Data are events (rate, 95% CI) unless otherwise stated.				

Table 2: Number of offspring with malformations for the four monotherapies at different doses at conception (mg per day)

Efecto Cognitivo de los DAEs en niños de MCE

- El NEAD (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs), reveló el impacto cognitivo en niños a los seis años de edad, cuyas madres recibieron CBZ, AVP, LMT y DFH por epilepsia
- Los niños expuestos a AVP (n=49), demostraron un coeficiente intelectual (CI) promedio 7 puntos menor que aquellos expuestos a CBZ (n=61), y 10 puntos menor que los expuestos a LMT (n=74) o PHT (n=40).
- Las dosis de AVP superiores a 1000 mg/día impactaron en forma negativa en el CI, al igual que en las habilidades verbales y no verbales, memoria y funciones ejecutivas.
- el NEAD evidenció CI mayores en niños expuestos a folatos durante su gestación.

1- Epilepsia de reciente diagnóstico, o en pacientes que hayan fallado a otros fármacos

- AVP no debe utilizarse en aquellas mujeres en edad fértil con crisis focales, excepto como último recurso,
- Tanto AVP como otros DAEs deben considerarse en epilepsias generalizadas , si después de ver riesgos y beneficios , ella considera iniciar ácido valproico, esto debe hacerse,
- En aquellas epilepsias donde es más eficaz que otros fármacos y no se ha logrado alcanzar el control de crisis con otros fármacos, puede utilizarse AVP
- Cuando se considera el mas adecuado, puede usarse en niñas con epilepsias que tienen alta probabilidad de remisión y suspensión del tratamiento antes de la pubertad
- Cuando se considere el más adecuado y la epilepsia es severa o el paciente tiene discapacidades graves asociadas lo cual hace muy poco probable un futuro embarazo,
- Asegurar una anticoncepción eficaz cuando sea relevante si se prescribe ácido valproico,

2- Mujeres con tratamiento ya establecido con ácido valproico, que no desea embarazarse

- En MCE focal con AVP : considerar cambio de medicación o la suspensión en caso de muchos años sin crisis,
- El AVP puede continuarse cuando la paciente y el médico acuerdan que los beneficios son mayores que los riesgos
- Las mujeres que desean continuar con AVP y aceptan los riesgos asociados a una reducción de la dosis, la misma debe reducirse al mínimo que logre un control aceptable de las crisis, llegando a 500-600mg /día
- Las mujeres cuyas crisis fueron controladas sólo después de fallar a otro tratamiento, y para quienes los riesgos de suspensión no son aceptables, se puede continuar con AVP
- Las mujeres en remisión con AVP la suspensión del tratamiento se debe considerar si la probabilidad de recaída es aceptable
- Las mujeres con AVP que continúan con crisis o tienen efectos adversos, se debe considerar otro tratamiento,
- Las mujeres en edad fértil que siguen tratamiento con ácido valproico deben utilizar anticoncepción eficaz para evitar embarazos no planificados,

3- Mujeres con tratamiento ya establecido con ácido valproico quienes están planificando un embarazo

- Se debe reevaluar cuidadosamente el tratamiento
- Si epilepsia focal, considerar la suspensión en caso de varios años sin crisis y con bajo riesgo de recurrencia, o bien rotación a otra DAE
- Los cambios de tratamiento deben ser completados y debidamente evaluados antes de la concepción
- El cambio a otra medicación debe considerarse cuando no puede suspenderse el tratamiento o bien ha fallado a intentos previos,
- El tratamiento con AVP puede continuarse en mujeres que tienen epilepsias bien controladas con un dosis baja de ácido valproico (hasta 500-600 mg /día) y que considere los riesgos asociados con los intentos de suspensión o de cambio de tratamiento no aceptables. Estas mujeres, así como aquellas que necesitan continuar el tratamiento con ácido valproico a dosis más altas, deben ser informadas sobre los riesgos de malformaciones, neuro-desarrollo y sobre las limitaciones de los métodos de detección de las mismas antes del nacimiento

Teratogenesis: rol del acido folico

- 1935 con acido folico durante todo el embarazo:
 - 76 MCMs (3.9 %)
 - 8 NTDs (0.4%)
- 2375 sin acido fólico (550) o de inicio tardío:
 - 53 MCM (2.2 %)
 - 8 NTDs (0.34%)
- Morrow et al. JNNP 80: 506-511, 2009- Inglaterra

4-Mujeres que ya están en tratamiento con ácido valproico y se presentan con un embarazo no planificado

- La regla general es continuar el tratamiento con ácido valproico en una mujer que descubre que está embarazada,
- La suspensión de tratamiento con ácido valproico en una mujer embarazada con un buen control de las crisis sólo debe realizarse si los riesgos de hacerlo son aceptables para la mujer, y después de una cuidadosa consideración de los riesgos para la madre y el feto,
- Se puede considerar reducción en la dosis de ácido valproico en las mujeres cuando los riesgos de hacerlo son aceptables. Esto se aplica cuando la historia anterior sugiere que la dosis actual es mayor que la necesaria para mantener un control aceptable de las crisis,
- El cambio del ácido valproico por otro fármaco anticonvulsivante no se recomienda durante el embarazo de una mujer con buen control de las crisis

Embarazo: Acido Folico

- Malformaciones tubo neural y cardíacas ocurren < 28 días
- Por lo tanto: A. Folico debe comenzar < día 30,
- ➔ Mujer no embarazada: 400 ug/día
- ➔ Mujer embarazada: 600 ug/ día
- ➔ Mujer lactando: 500 ug/ día
- ➔ Mujer con epilepsia: 800 ug/ día??
- ➔ Antecedentes de malform. tubo neural: 4 mg/día con control de niveles de B12

Embarazo...

- OBJETIVO: Mantener el control de las crisis con la menor concentración necesaria para evitar mayor daño tanto a la madre como al feto
- Muchas DAEs disminuyen en embarazo, para retornar a valores previos dentro del mes o dos meses
- Para DAEs con unión proteica alta (DFH-AVP) es mejor usar el dosaje de la fracción libre
- Una vez por trimestre es suficiente en mujeres con buen control de crisis
- Una vez por mes en las pacientes con crisis o bien con lamotrigina y/u oxcarbazepina
- Lamotrigina retoma su nivel rapidamente tras el parto: chequear cada dos días por una semana

Parto

- > 95% parto vaginal sin problemas, sin crisis durante el parto o en las primeras 24 hs postparto
- Mayor incidencia de cesárea y de abrupcio placentae

Recién Nacido

- Los niveles en sangre de DAEs inductoras en la madre aumentan 10-14 días después del parto
- DAEs con excreción renal (LEV, OXC) y aquellas afectadas por el estrógeno (LMT) aumentan antes (días)
- Cautela al amamantar con FB, PMD, ESM

Medidas de seguridad

- Llevar al bebé en carritos en lugar de en brazos
- Si tiene tendencia a dejar caer cosas: usar arneses para sostener al bebé
- Cambiar la ropa o pañales en un buen colchón en el piso
- Nunca bañar al bebé sola

➤ Muchas Gracias!!!!