ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES EPILÉPTICAS

MARIEL A. HASEITEL¹, CRISTIAN G. HARDAMAN²¹Instituto Higía, ²Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, Posadas, Misiones, Argentina

Resumen La elección de un método anticonceptivo considerado como altamente efectivo en mujeres epilépticas en edad fértil es importante, ya que requiere al momento de indicarlos tener en cuenta los criterios de elegibilidad y las posibles interacciones farmacológicas entre determinados tipos de fármacos anticonvulsivantes (principalmente las inductoras enzimáticas del sistema hepático P450 como: carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, oxacarbamacepina, eslicarbazepina, rufinamida, lacosamida y topiramato en dosis altas) y ciertos métodos anticonceptivos (anticonceptivos orales combinados o solo con progesterona e implantes de progesterona subdérmicos) pudiendo acelerar el metabolismo de estas últimas con el consiguiente riesgo de fracaso o viceversa, reduciendo la concentración plasmática (como por ejemplo; lamotrigina) predisponiendo a crisis epilépticas, riesgo de embarazos no deseados, abortos, teratogenicidad por valproato, complicaciones materno fetal y dificultad en el manejo de la actividad epiléptica durante la gestación. En caso de asociarse ambas medicaciones, se debe considerar el uso combinado con un método de barrera u optar por la utilización de inyección de depósito de acetato de medroxiprogesterona o dispositivo intrauterino como anticoncepción. Está demostrado que el asesoramiento sobre planificación familiar en la primera consulta puede influenciar en la elección del método anticonceptivo y el inicio temprano de ácido fólico en caso de búsqueda de fertilidad. En conclusión, se debe analizar junto con las pacientes epilépticas las diferentes opciones terapéuticas con el fin de lograr y optimizar la mejor meta de cada uno.

Palabras clave: epilepsia, anticoncepción, fármacos anticonvulsivantes, embarazo

Abstract *Contraception in epileptic women.* The choice of a contraceptive method considered highly effective in epileptic women of childbearing age is important, since it requires taking into account the eligibility criteria and the possible pharmacological interactions between certain types of anti-seizure drugs (mainly enzyme inducers drugs of the hepatic system P450 such as: carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, oxacarbamazepine, eslicarbazepine, rufinamide, lacosamide and topiramate in high doses) and certain contraceptive methods (oral contraceptives combined or only with progesterone and subdermal progesterone implants), which may accelerate the metabolism of the latter with the consequent risk of failure or vice versa, reduction of plasma concentration (such as lamotrigine) predisposing to seizures, risk of unwanted pregnancies, abortions, teratogenicity due to valproate, maternal- fetal complications and difficulty in the management of epileptic activity during pregnancy. In case of prescribing both medications, the combined use with a barrier method should be considered or the use of a depot injection of medroxyprogesterone acetate or intrauterine device as contraception should be considered. Family planning counseling at the first visit has been shown to influence the choice of the contraceptive method and the early initiation of folic acid in the search for fertility. In conclusion, the different therapeutic options should be analyzed together with the epileptic patients in order to achieve and optimize the best goal for each one.

Key words: epilepsy, contraception, anti-seizure drugs, pregnancy

PUNTOS CLAVE

- El desconocimiento del manejo de la anticoncepción en mujeres epilépticas tratadas con fármacos anticonvulsivos, puede resultar en la reducción de la eficacia del método anticonceptivo por interacción bidireccional entre ambos fármacos, con el consiguiente riesgo de embarazo no deseado, complicaciones materno-fetales, teratogenicidad o dificultad en el manejo de la actividad epiléptica durante la gestación.
- En los últimos años se han dado a conocer múltiples opciones de tratamientos con ambas medicaciones, que no comparten vías metabólicas en común, asegurando su biodisponibilidad. Este artículo permite una revisión rápida para una adecuada anticoncepción o eventual planificación familiar de mujeres con epilepsia.

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica, caracterizada por crisis recurrentes como consecuencia de una descarga neuronal anormal en el sistema nervioso central.

Se estima que afecta a 65 millones de personas aproximadamente a nivel mundial¹, con una prevalencia en Argentina que oscila entre el 4 al 6.3 por 1000 habitantes, con predominio en el sexo femenino^{2, 3}.

Se han informado cambios en los patrones de crisis en las mujeres durante la pubertad, el ciclo menstrual, el embarazo y la menopausia, relacionados con los niveles de esteroides hormonales⁴. Los estrógenos generalmente son considerados proconvulsivos a través de la vía excitatoria del receptor glutamato, mientras que la progesterona y sus metabolitos son anticonvulsivos por medio del efecto inhibitorio a través del receptor de la membrana neuronal, potenciando la conducción de cloruro mediado por GABA-A⁴⁻⁶.

Las fluctuaciones de las crisis epilépticas que ocurren durante el ciclo menstrual son responsables de un tercio de los casos y se lo define como epilepsia catamenial^{4, 6}.

La interacción farmacológica entre los fármacos anticonvulsivos y los anticonceptivos fue sugerida por primera vez a principios de la década de 1970, unos 10 años después de la introducción de los anticonceptivos orales combinados⁷.

Por lo tanto, el manejo de la anticoncepción en estas mujeres es fundamental debido al potencial riesgo materno fetal por el fracaso en la elección del método (embarazo no deseado, riesgo de aborto espontáneo, anomalías congénitas por deficiencia de ácido fólico versus teratogenicidad por droga, parto prematuro, mayor riesgo de pre eclampsia, obesidad materna con riesgo de cesárea y excesivo sangrado, bajo peso al nacer e incremento de la mortalidad infantil)^{1, 8, 9}. También puede ocurrir dificultad del manejo de la actividad epiléptica, provocado por la poca adherencia al tratamiento farma-

cológico o los cambios fisiológicos en la farmacocinética de la medicación anticonvulsiva durante la gestación (absorción, distribución, metabolismo y excreción)¹⁰.

Anticoncepción

En la actualidad, se cuenta con diferentes métodos de control de la natalidad: la anticoncepción no hormonal como: dispositivos intrauterinos de cobre, métodos de barreras (condón, diafragma y los capuchones cervicales), quirúrgica (ligadura tubaria y vasectomía) y la hormonal (anticonceptivos combinados orales o inyectables (solo o combinado), parches transdérmicos, implantes subdérmicos, anillos vaginales y finalmente los dispositivos intrauterinos de liberación con levonorgestrel).

Otra forma de uso de anticonceptivos es la anticoncepción hormonal de emergencia (solo de progestágenos)^{1, 9, 11}.

Dentro de los anticonceptivos hormonales orales se dispone de variados regímenes de dosis, duración y formulaciones; ya sea combinado (estrógeno-progestágeno) o solo (progestágeno)¹¹.

La tasa de fracaso (cuando se la toma correctamente) es de aproximadamente el 1% en mujeres sanas¹¹, pero del 3-6% en mujeres con epilepsia. Ello ocurre a pesar de que la fertilidad en este grupo de pacientes está reducida en un tercio, ya sea por causas sociales (menor tasa de nupcialidad) u orgánicas (menor frecuencia de ovulación, disfunción sexual, síndrome de ovario poliquístico, hipogonadismo hiper o hipogonadotrófico)¹².

El efecto sinérgico del uso de anticonceptivos orales combinados sobre el ciclo ovárico son varios: inhiben la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropinas, interfiriendo con el eje hipotálamo hipófiso-gonadal. El efecto más importante es la inhibición a mitad del ciclo de la liberación de la hormona luteinizante, necesaria para la ovulación.

Otros efectos incluyen: supresión de la foliculogénesis, retraso madurativo del endometrio haciéndolo menos adecuado para la implantación, alteración en el moco cervical, alteración en la motilidad tubaria y peristalsis^{9, 11}.

Además de la finalidad anticonceptiva, pueden ser utilizados en el mejoramiento de los síntomas premenstruales, reducción en el desarrollo de nuevos quistes ováricos, control del hiperandrogenismo, corrección de los desórdenes menstruales o como reemplazo hormonal en mujeres con hipogonadismo primario o falla ovárica precoz^{9, 11}.

Por otro lado, los fármacos anticonvulsivos pueden ser utilizados con otras finalidades, incluso más frecuentes que el control de la epilepsia, como el manejo del dolor neuropático, trastorno de ansiedad generalizada, migraña y trastorno bipolar¹².

Metabolismo de las hormonas anticonceptivas

El componente estrogénico que se encuentra en la mayoría de las formulaciones de los anticonceptivos combinados orales, es el etinilestradiol. Desde el 2010 apareció en el mercado argentino el valerato de estradiol, una prodroga del 17 beta estradiol humano natural. Más del 30% del etinilestradiol sufre metabolización en la pared intestinal, principalmente por conjugación dependiente de sulfotransferasa. Posteriormente su biotransformación continua en el hígado catalizado por las enzimas del complejo enzimático del citocromo P450, la uridina difosfato glucuronil transferasa 1A1 y la conjugación dependiente de sulfotransferasa y finalmente, es hidroxilado a metabolitos inactivos predominantemente por el citocromo P450 3A4. Estos metabolitos hidroxilados y metilados están presentes libres y conjugados con glucurónidos y sulfato¹².

La glucuronidación es inhibida por el valproato e inducida por el fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina y alta dosis de topiramato, acelerando el metabolismo del etinilestradiol¹³.

El etinilestradiol también puede inducir a las enzimas uridina difosfato glucuronil transferasa, afectando fármacos que se metabolizan principalmente por esta ruta, como ser la lamotrigina¹².

No existen publicaciones sobre interacciones entre el valerato de estradiol y fármacos anticonvulsivantes¹².

Similar al etinilestradiol, el metabolismo del componente progestágeno (acetato de ciproterona, norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, norgestimato, gestodeno, drospirenona y dienogest) también involucra al citocromo P450 mediante hidroxilación, reducción, desacetilación y

finalmente la sulfatación (vía sulfotransferasa) y glucuronidación (vía uridina difosfato glucuronil transferasa)¹².

Su metabolismo puede estar acelerado si se combina con carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, fenitoína y fenobarbital¹³.

Clasificación de los fármacos anticonvulsivantes o anticomiciales

Desde el 11 de mayo de 1857, cuando Charles Locock comentó en *The Lancet* sobre el uso del bromuro de potasio en 15 casos de epilepsia "histérica" en mujeres jóvenes, relacionado con la menstruación, dio inicio a la era de los fármacos anticonvulsivantes de primera generación¹⁴. Algunas de ellas aún son de uso diario como el fenobarbital, fenitoína, ácido valproico o valproato, diazepam, clonazepam, carbamazepina, etosuximida y primidona.

La introducción de nuevos fármacos en el Reino Unido y Japón en 1989 ha dado como resultado los de segunda generación¹⁵, con ensayos clínicos controlados más rigurosos, mejor perfil farmacológico, tolerabilidad y menor potencial de interacciones. Entre éstas se encuentran el felbamato, gabapentina, clobazam, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina, tiagabina, topiramato, vigabatrina y zonizamida¹⁶.

Finalmente, con el objetivo de obtener efectos adversos mínimos o nulos con propiedades anticonvulsivantes, se abrió paso a los de tercera generación: brivaracetam, acetato de eslicarbazepina, lacosamida, rufinamida, estiripentol, perampanel^{17, 18}.

Basado en su mecanismo de metabolización hepática, los fármacos anticonvulsivantes pueden ser clasificadas como^{1, 9} (Tabla 1):

TABLA 1.– Clasificación de los fármacos anticonvulsivantes de acuerdo a su mecanismo de metabolización hepática

Inductores enzimáticos del sistema P450	No inductores enzimáticos del sistema P450	Fármacos antiepilépticos glucuronidasa	Inhibidores enzimáticos
Carbamazepina	Levetiracetam	Lamotrigina	Valproato
Fenobarbital	Gabapentina		Estiripentol
Fenitoína	Topiramato***		
Felbamato	Zonizamida		
Eslicarbazepina	Clobazam		
Oxacarbazepina	Tiagabina		
Primidona	Vigabatrina		
Topiramato*	Brivaracetam		
Rufinamida			
Lacosamida			
Perampanel**			

*Por encima de 200 mg/ día

**a dosis de 12 mg/ día

***menos de 200 mg/ día

a) Inductores enzimáticos del sistema P450: fenobarbital, fenitoína carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, felbamato, primidona, rufinamida, lacosamida y topiramato (dosis por encima de 200 mg/día).

Estos fármacos inducen a las enzimas citocromo P450 del hígado (principal camino de metabolización de hormonas esteroideas sexuales), pudiendo acelerar el metabolismo de los anticonceptivos orales combinados o solo con progesterona e implantes de progesterona (subdérmicos) reduciendo su efectividad^{4, 12}.

La oxcarbazepina presenta un bajo potencial de inducción enzimática, pero desafortunadamente ejerce un efecto similar a la carbamazepina sobre los anticonceptivos hormonales^{12, 19}.

Por lo tanto, en caso de indicarse anticonceptivo oral, se sugiere el uso combinado con un método de barrera como condón o diafragma vaginal^{20, 21}.

Estos fármacos anticonvulsivantes no alteran la eficacia de la inyección de depósito de acetato de medroxiprogesterona, dispositivo intrauterino de cobre o liberación de levonorgestrel, por lo tanto, éstos pueden ser otra opción²¹.

A su vez, estos fármacos utilizados como monoterapia aumentan las concentraciones de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), tanto en hombres como en mujeres, provocando una disminución en los niveles de testosterona y estradiol biodisponible, incrementando su metabolismo con la consiguiente reducción en su concentración plasmática²⁰.

Con algunos fármacos, la extensión de la inducción enzimática puede ser dosis-dependiente, difícil de cuantificar y sujeta a una gran variación interindividual, como ocurre con el topiramato.

El perampanel a dosis de 12 mg/ día, puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales que contienen progesterona (por inducción del citocromo P450 3A4); en esta situación, se recomienda utilizar además otros métodos anticonceptivos no hormonales (barreras o dispositivo intrauterinos) en caso de asociarse ambas drogas¹⁹.

b) No inductores enzimáticos del sistema P450: levetiracetam, gabapentina, topiramato (en dosis por debajo de 200mg día), zonisamida, clobazam, tiagabina, brivaracetam y la vigabatrina.

Este grupo no afecta la eficacia anticonceptiva, por lo que las mujeres epilépticas pueden elegir cualquier método anticonceptivo o anticoncepción de emergencia²¹.

c) Fármacos anticonvulsivantes glucuronidasa: lamotrigina

Este fármaco tiene mínimos efectos sobre la eficacia de los anticonceptivos combinados, sin embargo, el uso de este tipo de anticoncepción incrementa el *clearance*, reduciendo la concentración plasmática de lamotrigina en un 45 a 60% y predisponiendo a crisis de epilepsia. Si ésta es la opción elegida por la mujer epiléptica, la dosis de lamotrigina debe ser incrementada y para reducir su

toxicidad, se sugiere extender los ciclos sin intervalo de descanso^{9, 20}.

Junto con el levetiracetam, es recomendado durante el embarazo por su bajo riesgo de teratogenicidad²¹.

d) Fármacos anticonvulsivantes inhibidores enzimáticos: valproato

Esta medicación es usada como primera opción en muchas mujeres con epilepsia generalizada y en epilepsia no clasificada, logrando el control con dosis bajas²⁰. Es altamente teratogénico de forma dosis-dependiente, pudiendo estar implicados factores genéticos (historia familiar de defecto del tubo neural) y la susceptibilidad individual. Se ha descrito que actúa como antagonista del ácido fólico²².

Se detectó en niños de mujeres tratadas con valproato un coeficiente intelectual significativamente menor, así como menor respuesta verbal, no verbal y espacial y la necesidad de una intervención en la educación 8 veces mayor. La exposición intrauterina a este fármaco está asociada a mayor riesgo de trastornos del espectro autista, hiperactividad, dispraxia y déficit de atención¹⁰. En caso de deseo de fertilidad, en el 2015 la ILAE-CEA (International league Against Epilepsy Commission on European Affairs) y la EAN (European Academy of Neurology) emitieron un comunicado advirtiendo que "debe evitarse el valproato en mujeres en edad fértil siempre que sea posible"²³.

El estiripentol inhibe al citocromo P450 3A4. No existen publicaciones sobre interacción de este fármaco con los anticonceptivos, por lo que se supone que su acción sobre esta vía sea leve¹⁹.

e) Mixtas.

Los anticonvulsivantes que no parecen reducir la eficacia anticonceptiva incluyen a la gabapentina, levetiracetam, tiagabina, vigabatrina, zonisamida²⁴ (Tabla 2).

Riesgo de crisis convulsivas durante la anticoncepción

Se realizó un registro de control de natalidad en mujeres epilépticas llevado a cabo por Herzog y col.⁵, de 1144 mujeres epilépticas encuestadas entre el 2010 y 2014, entre 18 y 47 años, usuarias de al menos una forma de anticoncepción mientras recibían anticonvulsivantes. Comunicaron para cada categoría de fármacos anticonvulsivantes (especialmente mayor entre las usuarias de inductoras enzimáticas) un riesgo aproximado de 4.5 veces mayor de crisis epilépticas mientras estaban tomando anticoncepción hormonal *versus* no hormonal¹. Dentro de los tipos específicos de anticoncepción hormonal, con los parches hormonales se informó un 68% de mayor incidencia de convulsiones al compararse con las usuarias de anticonceptivos orales combinados, probablemente por los niveles más elevados de etinilestradiol, porque se evita la absorción gastrointestinal y el primer paso del

TABLA 2.— Interacciones entre fármacos anticonvulsivantes y anticonceptivos hormonales orales (combinados o solo con progestágeno)

Fármacos anticonvulsivantes que han reportaron descenso de los niveles séricos de los anticonceptivos oral	Fármacos anticonvulsivantes que no afectan los niveles séricos de anticonceptivos orales	Fármacos anticonvulsivantes que reducen el componente estrogénico de los anticonceptivos
Carbamazepina	Gabapentina	Valproato
Fenobarbital	Etosuximida	Lamotrigina
Fenitoína	Levetiracetam	
Primidona	Pregabalina	
Eslicarbazepina	Tiagabina	
Oxacarbazepina	Vigabatrina	
Felbamato	Zonisamida	
Lamotrigina		
Topiramato		
Rufinamida		
Lacosamida		
Perampanel*		

*Reduce los niveles de progesterona

metabolismo hepático⁵. Y aquellas que usaban píldora anticonceptiva solo con progestágeno, tenían una tasa del 62% de incremento de convulsiones. Esto podría deberse al bajo contenido de progestina, cuya acción anticonceptiva es más sobre el moco cervical que sobre la supresión hormonal⁴. Dentro de la monoterapia, la lamotrigina y el valproato presentaron un incremento de crisis cuando se asociaban a la anticoncepción hormonal^{1, 5}.

El mecanismo preciso por el cual los anticonceptivos hormonales podrían incrementar el riesgo de crisis epiléptica permanece desconocido, ya que existe escasa evidencia con respecto a las propiedades neuroactivas de los esteroides sintéticos de los anticonceptivos¹. Se han propuesto tres posibles vías: por acción clásica genómica los estrógenos en el sistema nervioso central se unen a receptores específicos, se dimerizan y modifican la expresión génica neuronal. Por efectos no genómicos a través de la activación de receptores de membrana, cualquiera sea la vía, pueden generar cambios en la estructura neuronal, plasticidad, efectos excitatorios directos sobre la membrana neuronal y regulación postsináptica de los diferentes neurotransmisores. Finalmente, efectos indirectos por alteración del metabolismo de fármacos anticonvulsivantes vía inducción del sistema enzimático citocromo P450 hepático, conduciendo a interacciones farmacológicas y por lo tanto, reduciendo la eficacia terapéutica cuando se las ingiere juntas^{1, 6}.

Se describió un estudio de cohorte retrospectivo, observacional con análisis caso control²⁵ realizado a partir

de la base de datos de la Red de Mejora de la Salud en el Reino Unido (2005-2011), con 2201 mujeres epilépticas de entre 20 y 44 años. En el mismo no se encontró asociación entre los anticonceptivos orales combinados o la píldora hormonal solo con progestágeno y el riesgo de epilepsia. Una limitación de este estudio es que el uso de anticonceptivos orales fue solo de un 9.6% y la píldora hormonal solo con progestágeno de un 3.2%, indicando una baja tasa de utilización probablemente debida a la variabilidad de anticoncepción dependiente de la edad²⁵.

Prescripción de anticonceptivos en mujeres epilépticas

Un artículo sobre mujeres epilépticas de Bután²⁶, refiere que el 63% había recibido información sobre planificación familiar, sin embargo, el 54% informó un embarazo previo.

Cerca de la mitad de estas mujeres no usaban anticoncepción y entre quienes eran usuarias, el 11% tenía riesgo de potencial interacción entre anticonceptivos orales y fármacos anticonvulsivantes inductores enzimáticos. El 80% recibió ácido fólico durante la gestación, aunque la mayoría inició la suplementación en el segundo trimestre de embarazo.

Otro informe del mismo trabajo de Herzog y col.^{8,27} informa que el 65% de las mujeres había tenido al menos un embarazo no deseado, 30.3% de ellas no usaban un método anticonceptivo considerado como altamente

efectivo (métodos hormonales sistémicos, dispositivos intrauterinos, ligadura de trompas y vasectomía), correlacionándose con el menor ingreso económico, menor edad y acceso al seguro de salud. Un 14.5% usaba anticoncepción hormonal en combinación con fármacos anticonvulsivantes inductores enzimáticos pudiendo comprometer la eficacia anticonceptiva y el 50% no ingirió ácido fólico en la preconcepción ni durante la misma.

Dentro de las usuarias con métodos anticonceptivos reversibles, el 40.6% lo suspendió. La razón de la discontinuación varió con las distintas categorías de anticoncepción, siendo la hormonal no oral más frecuente, y dentro de este grupo, los parches. Cuando se los comparó con los distintos fármacos anticonvulsivantes, la asociación con inductores enzimáticos motivó más frecuentemente el abandono de los métodos anticonceptivos. Solo un 25.4% de las mujeres epilépticas habían consultado con su neurólogo sobre la selección del método anticonceptivo²⁶.

Las razones más frecuentes de la interrupción fueron la preocupación por la confiabilidad (13.9%), problemas menstruales (13.5%) e incremento de las crisis epilépticas (8,6%)²⁸.

La extensión del mismo estudio, finalizado en el 2017²⁹ informó un 7% de utilización de anticoncepción hormonal oral con fármacos anticonvulsivantes inductores enzimáticos, reflejando una disminución general en la utilización de esta última medicación.

Espinera y col. publicaron en un trabajo retrospectivo³⁰ cómo el asesoramiento con el epileptólogo puede influenciar la elección del método anticonceptivo. Pacientes que no deseaban fertilidad, al ser aconsejadas sobre el dispositivo intrauterino (cobre o levonorgestrel) como primera opción de control de natalidad, estuvieron más dispuestas a cambiar por este método anticonceptivo y tuvieron más éxito si este tema se trataba en la primera consulta neurológica.

Por otra parte, Suto y col.³¹ en una encuesta realizada a 42 neurólogos de Brasil, informaron que el 76% realizó asesoramiento sobre planificación familiar, 81% recomendó el uso de dispositivo intrauterino de cobre, el 60% prescribió al mismo tiempo fármacos anticonvulsivantes y anticoncepción hormonal. Aunque el 93% tenía conocimiento que podría contraindicar el uso de algunos anticonceptivos, desconocían el mecanismo de interacción específico entre ambas drogas y el 81% no tenían conocimiento sobre los criterios de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud.

Embarazo y epilepsia

Durante la gestación, la mayoría de las mujeres epilépticas tiene un mejoramiento de la enfermedad, sobre todo las tratadas con monoterapia (carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital y valproato) e incluso perma-

necen libres de crisis (66.6%), como lo demuestra el registro europeo e internacional de embarazo y fármacos anticonvulsivantes³². Sólo 2.6% de las gestantes, necesitó incrementar la dosis o agregar un segundo fármaco anticomitial (sobre todo lamotrigina). Además, hay 4.9% de riesgo de malformaciones en hijos de mujeres que recibían anticonvulsivantes durante la gestación versus un 2.2% en la población general sana. La utilización de un fármaco anticonvulsivante en monoterapia duplica el riesgo, mientras que la politerapia lo triplica²².

La suplementación previa con ácido fólico está asociada con beneficios en el desarrollo neurológico, como lo demostró un trabajo hecho en una población noruega¹⁰, en donde niños nacidos de madres epilépticas tratadas farmacológicamente, sin exposición previa al ácido fólico, tenían mayor riesgo de rasgos autistas, y ello tuvo una asociación inversa con la concentración plasmática materna de folato y la dosis de ácido fólico. Por lo tanto, se recomienda cuando se va a planificar la búsqueda de fertilidad, iniciar con 5mg diarios de ácido fólico y al menos, hasta el primer trimestre de embarazo.

Conclusiones

La epilepsia en la mujer es influenciada por las variaciones fisiológicas en la secreción de hormonas sexuales durante el ciclo menstrual en la vida reproductiva. Por lo tanto, es importante conocer aspectos del tratamiento que son específicos en esta etapa, como la combinación de fármacos anticonvulsivantes y anticonceptivos, crisis relacionadas con el ciclo menstrual y sus efectos adversos. Con respecto al valproato, cada vez es mayor su contraindicación en mujeres en edad fértil debido al elevado riesgo de teratogenicidad o compromiso del desarrollo psicomotor en niños expuestos a este fármaco.

Por ello, es importante discutir y consensuar con las pacientes epilépticas los efectos adversos, preferencia, eficacia, riesgos y beneficios de los diferentes métodos de anticoncepción, así como las posibles interacciones con algunos fármacos anticonvulsivantes con el fin de optimizar el mejor método, reflejando las metas de cada uno.

En caso de asociarse anticonceptivos hormonales con medicación anticonvulsivante que incrementan la actividad enzimática microsomal hepática, se debe considerar métodos de anticoncepción de acción prolongada y con eficacia comprobada. Desde el uso de bromuro hace 150 años hasta los fármacos de tercera generación, contamos con una mayor selección de fármacos anticonvulsivantes, con mejor eficacia, tolerancia y menores interacciones farmacológicas. Es importante el concepto de monoterapia o politerapia racional en mujeres que son sexualmente activas y que no tienen deseos de concepción, por lo que deberían ser orientadas sobre la forma de anticoncepción más efectiva.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Reddy DS. Do oral contraceptives increase epileptic seizures? *Expert Rev Neurother* 2017; 17: 129-34.
- Somoza MJ, Forlenza RH, Brussino M, Licciardi L. Epidemiological survey of epilepsy in the primary school population in Buenos Aires. *Neuroepidemiology* 2005; 25:62-8.
- Melcon MO, Kochen S, Vergara RH. Prevalence and clinical features of epilepsy in Argentina. *Neuroepidemiology* 2007; 28:8-15.
- Bangar S, Shastri A, El-Sayeh H, Cavanna AE. Women with epilepsy: clinically relevant issues. *Funct Neurol* 2016; 31: 127-34.
- Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Differential impact of contraceptive methods on seizures varies by antiepileptic drug category: findings of Epilepsy Birth. *Epilepsy Behav* 2016; 60: 112-7.
- Taubøll E, Sveberg L, Svalheim S. Interactions between hormones and epilepsy. *Seizure* 2015; 28: 3-11.
- Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008; 17: 141-4.
- Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology* 2017; 88: 728-33.
- Thomas SV. Controversies in contraception for women with epilepsy. *Ann Ind Acad Neurol* 2015; 18: 278-83.
- Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol* 2019; 18: 481-91.
- Provenzano B, Chera S. Métodos anticonceptivos. Guía práctica para profesionales de la salud. Asociación Médica Argentina de Anticoncepción (AMADA) y el Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable (PNSSyPR) y Ministerios de salud de la Nación. En: www.argentina.gob.ar/salud/sexual/métodos-anticonceptivos; consultado agosto 2020.
- Reimers A, Brodtkord E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs clinical and mechanistic considerations *Seizure* 2015; 28: 66-70.
- Bosak M, Cyranka K, Slowik A. Hormonal contraception in patients with epilepsy. *Ginekol Pol* 2019; 90: 61-5.
- Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure* 2010; 19: 650-5.
- French JA, Schachter SC, Sirven J, Porter R. The Epilepsy Foundation's 4th Biennial Epilepsy Pipeline Update Conference. *Epilepsy Behav* 2015; 46: 34-50.
- Bialer M. New antiepileptic drugs that are second generation to existing antiepileptic drugs. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 637-47.
- Vidaurre J, Herbst J. New antiepileptic drugs. *Medicina (B Aires)* 2019; 79: 48-53.
- García-Peñas JJ, Domínguez-Carral J. Nuevos Fármacos Antiepilepticos. *An Pediatr Contin* 2012; 10: 158-62.
- Stefanović S, Janković SM, Novaković M, Milosavljević. Pharmacodynamics and common drug-drug interactions of the third-generation antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14: 153-9.
- Burgos NS, Parra MA. Epilepsia y anticonceptivos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004; 69: 470-5.
- Gooneratne IK, Wimalaratna R, Ranaweera AKP, Wimalaratna S. Contraception advice for women with epilepsy. *BMJ* 2017; 357-60.
- Herzog AG, Mac Eachern DB, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Davis AR. Folic acid use by women with epilepsy: Findings of the Epilepsy Birth. *Epilepsy Behav* 2017; 72: 156-60.
- Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015; 56: 1006-19.
- Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 197-216.
- Beier CP, García Rodríguez LA, Sáez ME, Gaist D, González-Pérez A. Hormonal contraception is not associated with increased risk for seizures in the general population: results from a cohort study using The Health Improvement Network. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 1175-80.
- Halani S, Tshering L, Bui E, et al. For the Brutan Epilepsy Project. Contraception, pregnancy and peripartum experiences among women with epilepsy in Bhutan. *Epilepsy Res* 2017; 138: 116-23.
- Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Contraceptive practices of women with epilepsy: Findings of the epilepsy birth control registry. *Epilepsia* 2016; 57: 630-7.
- Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA, Davis AR, Herzog AG. Reason for discontinuation of reversible contraceptive methods by women with epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58: 907-11.
- Herzog A, Mandle HB and MacEachern DB. Prevalence of highly effective contraception use by women with epilepsy. *Neurology* 2019; 92: e2815-21.
- Espinera AR, Gavvala J, Bellinski I, et al. Counseling by epileptologists affects contraceptive choices of women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016; 65: 1-6.
- Suto HS, Braga GC, Scarpellini GR, et al. Neurologist knowledge about interactions between antiepileptic drugs and contraceptive methods. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 134: 264-7.
- Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. European Study group. *Epilepsy* 2013; 54: 1621-27.