

Gratu Amaierako Lana  
Medikuntzako Gradua

# Epilepsia haurdunaldian: azido valproikoa 2018an OSI Donostialdeko emakume emankorretan

Azterketa deskriptiboa

Egilea:

Leire Ugarte Mugarza

Zuzendaria:

Vicente Olasagasti Calzacorta

© 2019, Leire Ugarte Mugarza.

<http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

# **AURKIBIDEA**

## **LABURPENA**

### **1. SARRERA**

- 1.1. EPILEPSIA ETA HAURDUNALDIA
- 1.2. AZIDO VALPROIKOA
- 1.3. AZIDO VALPROIKOA EMAKUME EMANKORREAN
- 1.4. AZIDO VALPROIKOA HAURDUNALDIAN
  - 1.4.1. Albo-ondorio fetal eta neonatalak
  - 1.4.2. Epe luzera ager daitezkeen albo-ondorioak
- 1.5. HAURDUNALDIAN GOMENDATUTAKO TRATAMENDUA

### **2. HELBURUAK**

### **3. MATERIALAK ETA METODOA**

- 3.1. DISEINUA ETA IKERKETA-POPULAZIOA
- 3.2. AZTERTUTAKO ALDAGAIK
- 3.3. KONTSIDERAZIO ETIKOAK
- 3.4. IKERKETAREN MUGAK

### **4. EMAITZAK**

- 4.1. AZIDO VALPROIKO AGINDUAREN EZAUGARRIAK
  - 4.1.1. Diagnostikoa
  - 4.1.2. Dosia
- 4.2. KONTRAZEPZIOA
- 4.3. HAURDUNALDIAK
- 4.4. PAZIENTEEK JASOTAKO INFORMAZIOA

### **5. EZTABAIDA**

### **6. ONDORIOAK**

### **7. BIBLIOGRAFIA**

### **ERANSKINAK**

## Laburpena

**Sarrera:** Azido valproikoa (AVP), Depakine izen komertzialez ere ezaguna, epilepsia orokorraren tratamenduan da eraginkorra batez ere. Medikamentu antiepileptikoetatik arrisku teratogeniko handiena duen sendagaia da eta emakume haurdunetan epilepsiaren maneiu alternatibo on bat posible ez denean bakarrik izango da onartua. Sortzetiko malformazio nagusiez gain, haurrak bere garapen neurologikoan asaldurak ere izan ditzake AVParen eraginez.

**Helburua:** 2018an OSI Donostialdean azido valproikoa hartzen duten emakume emankorren azterketa deskriptiboa egitea, paziente hauen ezaugarri orokorrak, kontrazepzio metodoak, haurdunaldiak eta sinatutako baimen informatuak aztertuz.

**Metodologia:** OSI Donostialdean neurologia saileko ebolutibo bat duten eta AVP hartzen ari diren 14 eta 50 urte bitarteko emakume emankorren datuak aztertuko dira.

**Emaitzak:** aztertutako 48 pazientetatik %97.9ak epilepsiaren tratamendurako hartzen du AVP eta 40-50 adin tartekoak dira pazienteen % 60.3. Emakume emankorren %41.7aren eguneko dosia 700-1000mg artekoa da. 1000mg baino gehiago %20.8ak hartzen du eta gehiengoa 30 urte baino gehiagoko adin tartean dago. 48 emakumetatik 17k erabiltzen dute kontrazepzio metodoren bat. AVP haurdunaldian jaso zuten emakumeen haurren %93.3, 14 zehazki, malformazio nagusirik gabe jaio ziren. 48 emakumetatik 30ek sinatu dute AVPak izan ditzakeen albo-ondorioen informazio jaso eta onartzen dutenaren baimen informatua. Baimen informatua sinatuta ez agertzearen arrazoi nagusia emakumea kontsultara agertu ez izana da.

**Ondorioak:** azken urteetan MAE berriek lekua hartu diote AVPari eta ondorioz emakume emankorrei AVP agintzeko joera nabarmen beherantz joan da. Haurdunaldian jasandako albo-ondorioak aztertzeko lagina txikia izan da, haurdunaldi gehienak sistema informatizatua egon baino lehenagokoak baitira. Azkenik, AVParen albo-ondorioen inguruko informazioa paziente gehienek jaso eta onartu dute OSI Donostialdean.

# 1. SARRERA

## 1.1. EPILEPSIA ETA HAURDUNALDIA

Epilepsia, adin guztietako pertsoneri eragin dezakeen gaixotasun neurologiko kronikoa da eta populazio guztiaren % 0.6-1an eragiten du.<sup>22</sup> Medikamentu antiepileptikoak (MAE) hartzen dituen biztanleriaren heren bat gutxi gorabehera adin emankorren dauden emakumeak dira eta 250 haurdunaldietatik 1ean MAEak presente daude.<sup>1</sup>

Gaur egun, epilepsia duten emakumeen % 90 baino gehiagok haurdunaldi normal bat izaten du. Hala ere, epilepsia duten emakumeak, biztanleria orokorra baino arrisku handiagoa dute haurdunaldian arrisku perinatalak izateko, preeklanpsia, erditze goiztiarrak eta fetuaren eta amaren heriotza barne.<sup>15</sup> Krisi epileptikoak fetuan eragin ditzakeen ondorioak saihesteko emakume gehienetan ezinbestekoa da medikamentu antiepileptikoen erabilera.<sup>22</sup>

Azken hamarkadan geroz eta ikusmira handiagoa sortu da epilepsia duten emakume emankorren tratamenduaren inguruan.<sup>2</sup> Izan ere, MAEak emakume ugalkorren artean gehien preskribitzen diren sendagai teratogenikoak dira eta nahiz eta medikamentu antiepileptiko bezala klasifikatuak egon, min neuropatikoak, migraina eta nahasmen psikiatrikoak tratatzeko ere erabiliak izaten dira.<sup>13</sup>

Hainbat behaketa ikerketek adierazten duten bezala, MAE guztietatik arrisku teratogeniko handiena duen sendagaia, azido valproikoa (AVP) edo Depakine izen komertzialez ere ezaguna dena da.<sup>19</sup> Geroz eta ebidentzia handiagoz ikusi da emakume haurdun batean AVP erlazionatuta dagoela haurdunaldian jasandako malformazio fetalekin eta baita ere haurrak luzarora izan ditzakeen garapen neurologikoko nahasmenduekin ere. Horren ondorioz, gaur egun haurdun gelditu daitezkeen edo haurdun dauden emakumeengan neurriak hartzen dira AVParen erabilerari dagokionez. Orain gutxi, Europako Medikamentuen Agentziak, AVParen kontrola indartzea proposatu du bai haurdun dauden emakumeekin eta baita haurdun gelditu daitezkeenekin, kontrazepzio neurriak hartuz. Depakine emakume

haurdunengan erabiltzearen debekua ia guztizkoa da eta maneiu alternatibo on bat posible ez denean bakarrik izango da onartua bere erabilera.<sup>20</sup>

## 1.2. AZIDO VALPROIKOA

Azido valproikoa (AVP), kate adarkatuak dituen azido karboxilikoa da eta 1978an medikamentu antiepileptiko bezala onartua izan zen Estatu Batuetan.<sup>11</sup> 1982an erlazionatu zen lehen aldiz malformazio kongenito bat, arantza bifidoa, MAE espezifikoko batekin, AVPrekin hain zuzen.<sup>13</sup> Hau ikusirik, kohorte handiagoko behaketa ikerketak egin ziren eta AVP farmako teratogenikoa zela baieztatu zen ebidentzia handiago batekin.<sup>22</sup>

AVPak edo Depakinek, epilepsia orokorraren tratamenduan eraginkortasun handia erakutsi du. AVParen albo-ondorioak saihesteko zenbait kasutan farmako alternatibo bat bilatzea zaila edota ezinezkoa gerta daiteke gaur egun eta are zailagoa zen azken bi hamarkadetan. Sendagai honek emakume emankor eta haurdunengan izan ditzakeen albo-ondorioengatik, AVParen erabilera epilepsia orokorraren tratamenduan gutxitu egin da. Gaixotasun psikiatrikoetan aldiz, nahasmen bipolar eta migrainen profilaxian eta mania akutuen tratamenduan, handitu egin da AVParen erabilera.<sup>10,18,19</sup>

Depakineren eguneko dosi terapeutikoa 500mg eta 2000mg artekoa da nagusiengan eta 15-60mg/kg haurrengan.<sup>10</sup> Beste MAEtan ez bezala, AVParen kasuan, teratogenia arriskuak farmakoaren dosi handitzearekin erlazio estua duela egiaztatu da hainbat ikerketetan. EURAPen, MAE desberdinen eraginpean izandako haurdunaldiak jasotzen dituen erregistro internazionalan, sortzetiko malformazio nagusien prebalentzia % 5.6 dela ikusi da 700mg baino gutxiagoko dosietan eta 1500mg baino handiagoko dosietan berriz, % 24.2. Australian duela gutxi eginiko erregistro berrietan, AVParen batz besteko eguneko dosiaren jaitsiera bat aztertu zuten eta aldi berean, hodi neuronalaren malformazioan beherakada bat egon zen. Datu hauek ikusirik, AVParen eguneko dosiak malformazio nagusien prebalentziarekin lotura zuzena zuela egiaztatu zuten.<sup>23</sup>

### 1.3. AZIDO VALPROIKOA EMAKUME EMANKORREAN

AVPak daukan eragin teratogenikoa egiaztatuta, gomendagarria da antisorgailuen erabilera emakume emankorrenan, izan ere haurdunaldien %50 inguru ez dira planifikatuak izaten. Entzima induzitzaileak diren MAE-ek antisorgailu hormonalen eraginkortasuna jaisten dute, hauen artean daude pilulak, eraztun baginala edo etonogestrelen inplantea. Beraz, MAE induzitzaileak hartzen dituzten emakumeetan ekintza luzeko umetoki barneko antisorgailu itzulgarriak edo medroxiprogesterona azetato intramuskularra erabiltzea gomendatu behar da.<sup>15</sup> AVP ez da entzima induzitzailea eta ez du antisorgailuen eraginkortasun maila jaisten. Hala ere, emakumearen plasmako AVP kontzentrazio serikoak jaitsi daitezkeela ikusi da estrogenotik eratorritako antisorgailuak erabiliz gero.<sup>21</sup>

Depakine antisorgailu hormonalekin konbinatzean, pazienteak konbultsioak sarriago izateko joera duela aztertu da, beste kontrazepzio metodoekin gertatzen ez den bezala. Elkarrekintza hau aztertzeko egindako ikerketa batean, AVP antisorgailu hormonalekin batera hartzen zuten 40 emakumeetatik 15ek (% 37.5) konbultsioen maiztasun igoera bat adierazi zuten eta antisorgailu ez-hormonalak erabiltzen zuten 43 emakumeetatik berriz, batek ere ez. Konbultsioen maiztasun jaitsieran aldiz, emaitzak ez ziren esanguratsuak izan **1. Taulan** ikus dezakegun bezala. Beraz, gomendagarria da AVP hartzen duten emakumeengan, antisorgailu ez hormonalak erabiltzea.<sup>7</sup>

**1. Taula: Azido Valproikoaren monoterapiaren jasandako konbultsioen maiztasun aldaketa, erabilitako antisorgailu motaren arabera.**<sup>7</sup> KF: konbultsioen frekuentzia. Fisher test zehatza konbultsioen igoerarako:  $p < 0.0001$ . Fisher test zehatza konbultsioen jaitsierarako:  $p =$  ez esanguratsua.

	N	KF igoera (%)	KF jaitsiera (%)
Azido Valproikoa			
Antisorgailu hormonalak	40	15 (% 37.5)	2 (% 5.6)
Antisorgailu ez-hormonalak	43	0 (% 0.0)	2 (% 4.7)

Epilepsia duten emakume emankorrenan maiztasun handiagoan agertzen dira ugalkortasun asaldurak. Obario polikistikoko sindromea (OPS), hilerokoaren nahasteak

eta ugalkortasun tasa baxua aipatzen dira asaldua hauen artean.<sup>9</sup> AVP tratamendua hartzen duten emakumeek, OPS izateko aukera gehiago dute beste MAEak hartzen dituzten emakume emankorrekin alderatuta.<sup>8</sup>

OPSren prebalentzia % 13-25 bitartekoa da epilepsia duten emakumeengan eta % 4-6 bitartekoa berriz biztanleria orokorrean. Bereziki AVPa 20 urte baino lehenago hartzen hasi diren emakumeengan deskribatu da OPS intzidentzia handiagoa. Hala ere, ez da erlazio esanguratsurik aurkitu AVParen eguneko dosia eta iraupenaren eta OPS maiztasuna handiagotzearen artean.<sup>23</sup>

#### **1.4. AZIDO VALPROIKOA HAURDUNALDIAN**

Hainbat kohorte ikerketetan eta haurdunaldi erregistroetako emaitzetan ikusi da AVPa beste MAEak baino teratogenia handiagoa daukala. Gainera, beste MAEekin gertatzen ez den bezala, AVParen kasuan dosi kontzentrazioak handiagoak izaten dira zilbor-hestean amaren serumean baino, seguraski plazentaren transferentzia handiago batengatik. Honengatik guztiagatik, haurdunaldian AVP saihestu beharreko sendagaia da, beste MAEekin epilepsiaren kontrol egokia ez izatea izango litzake salbuespen bakarra. AVP saihestu ezin den kasuetan, ahalik eta dosi efektibo baxuena emango litzateke, posible bada, 500-600mg/eguneko dosia eta plasmako dosiak baxu mantenduz (< 70mcg/mL).<sup>15</sup>

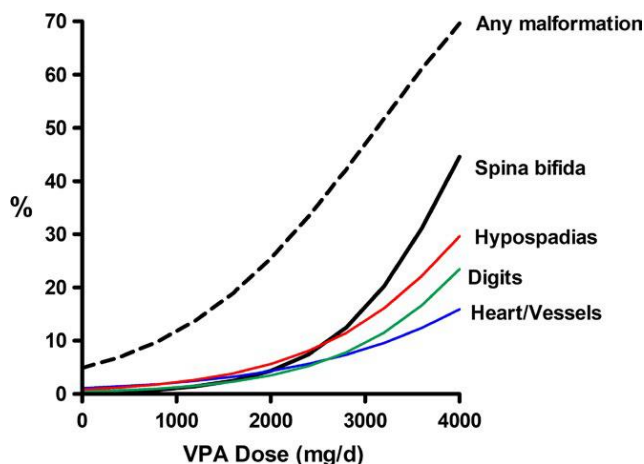
AVP hartzen duten emakumeengan azido folikoaren dosi handiago bat hartzea gomendatzen da hodi neuralaren akatsak ekiditeko 1mg/eguneko beharrean 4mg/eguneko. Haurdunaldiaren aurretik azido folikoa hartzeari dagokionez, ikerketa behatzaile gutxi batzuek ezin izan dute frogatu azido folikoa haurdunaldi aurretik hartzeak onura handiagoa duenik azido folikoa haurdunaldian bertan hartzen hastea baino. Hala ere, MAEak hartu duten emakume epileptikoen umeen ikerketa kognitibo eta konduktualetan frogatu da azido folikoa haurdunaldi aurretik hartzen hastearen onura, izan ere, ume hauetan koefiziente intelektuala altuagoa izan zen eta autismo tasak berriz baxuagoak.<sup>15</sup> Beste artikuluko batek era arbitrarioan adierazten du, egokia dela azido folikoa haurdunaldia baino 3 hilabete lehenago hartzen hastea. Azido folikoaren dosia emakumeak jasango lukeen onurarekiko independentea dela dio, betiere 0.4mg/eguneko baino gutxiago hartzen ez bada.<sup>19</sup>

### 1.4.1. Albo-ondorio fetal eta neonatalak

Umetokian AVParekiko esposizio izateak, fetuen % 1-2an hodi neuralaren garapenaren asaldurekin (adb: arantza bifido irekia, lunbosakroko mielozele irekia) harremana du eta honek biztanleria orokorrarekiko 10etik 20rako handipena adierazten du. Haurdunaldiaren lehen hiruhilekoan AVParen esposizioak beste asaldura garrantzitsu batzuk ere eman ditzake, aho-arraildura, asaldura kardiobaskularrak eta urogenitalak esate baterako. *European Surveillance of Congenital Anomalies* datu basea erabilia egindako kasu-kontrol ikerketa batean, AVP esposiziorik izan ez zuten fetuekin konparatuz, malformazio bakoitzerako doitutako Odds Ratioak honako hauek izan ziren: arantza bifidoa (12.7), septu atrialaren asaldura (2.5), ahosabai arraildura (5.2), hipospadia (4.8), polidaktilia (2.2) eta kraneosinostosis (6.8).<sup>16</sup>

Haurdunaldian hartutako AVParen dosia geroz eta handiagoa izan, orduan eta arrisku handiago dago fetuak malformazio nagusiak izateko. Ahosabai arraildurari dagokionez, ez zen estatistikoki esanguratsua izan AVParen dosia eta asaldura honen arteko lotura. Arantza bifidoan, hipospadian, bihotzeko eta arteria handien malformazioetan eta hatzen asalduretan berriz, AVParekiko dosi erlazioa estatistikoki esanguratsua izan zen **1. Irudian** ikus dezakegun bezala. Malformazio fetal bakarra deskribatu zen 40 emakume haurdunen eguneko dosi minimoa aztertu ondoren, hauek izan ziren malformazio bakoitzaren agerpenaren dosia: arantza bifidoa 1000mg, bihotz eta arteria nagusiak 400mg, hipospadiak 400mg, ahosabai arraildura 500mg eta hatzetako asaldurak 400mg.<sup>20</sup>

#### 1. Irudia: Malformazio fetalaren arrisku gutxiagotzea AVParen dosiarekiko.





Epilepsiak ez du aneuploidia kromosomikoaren arriskua aldatzen, hala ere AVPrekin tratamenduan dauden emakumeengan beharrezkoa da frogak egitea honek daukan arrisku teratogenikoa dela eta. Anomalia morfologikoak aztertzeko ekografia haurdunaldiko 17-20.asteetan egin daiteke eta hauetan fetuaren atzeko hobia eta bizkarrezurra normala bada, hodi neuralaren asaldua bazter dezakegu. Zalantzaren bat izanez gero, hodi neuralaren egoera guztiz baieztatzeko, haurdunaldiaren 16. astetik aurrera alfa fetoproteinaren (AFP) kontzentrazio serikoa neurtu dezakegu edo amniozentesia egin likido amniotikoaren AFP mailak aztertzeko. Ekokardiografia, aurretik fetuan egindako ekografian anomaliak ikusiz gero egingo dugu soilik.<sup>15</sup>

MAEak haurdunaldian hartzearen kezka nagusia farmako hauen ahalmen teratogeniko estrukturala eta garapen neurologikoan izan ditzaketen ondorioak izan arren, beste albo-ondorio batzuk ere deskribatu dira. Kohorte ikerketa batean, MAEak haurdunaldian hartu zituzten emakumeek pisu baxuko jaioberria (PBJ) edo erditze goiztiar bat izateko arrisku handiagoa zutela egiaztatu zen. Bi albo-ondorio hauek epilepsia zuten emakumeengan eta baita gaixotasun neuropsikiatrikoak zituztenengan ikusi ziren. Epilepsia zuten emakumeengan, haurdunaldian konbultsioa izatean edo politerapia kasuan, PBJ eta erditze goiztiarraren maiztasuna handiagoa izan zen. PBJren arriskua aldatu egiten zen MAEaren arabera; topiramato, zonisamida eta fenobarbital hartzen zuten emakumeen haurretan arriskua handiagoa zen.<sup>5,6</sup>

Epilepsia duten eta MAEak hartzen dituzten emakumeen jaioberriek, jaio eta 1.minutuan egiten den Apgar testean 7 puntu baino gutxiago ateratzeko arrisku handiagoa dute. Jaio berriaren arnas zailtasunari, umetoki barneko atzerapenari eta zainketa intentsiboetako unitatean ospitalizatzeari dagokionez, ikerketa batzuetan arrisku handiagoa dutela ikusi da, baina emaitzak ez dira esanguratsuak izan.<sup>5</sup>

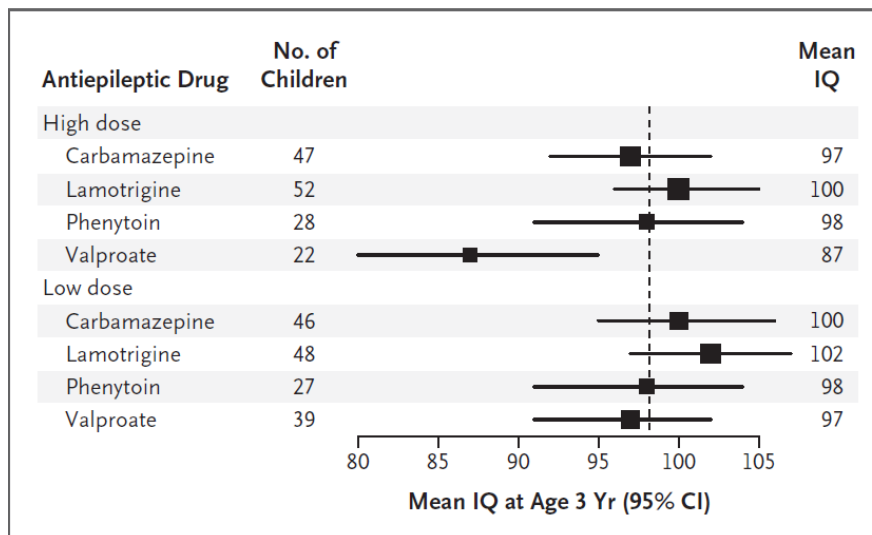
#### **1.4.2. Epe luzera ager daitezkeen albo-ondorioak**

Hainbat ikerketa behatzaileen arabera, haurdunaldian MAE presentziak eragin kognitibo eta konduktualak ditu haurraren.<sup>9</sup> Garapen neurologikoko asaldua hauek izateko arriskua desberdina da MAE motaren arabera eta ikertutako MAE

guztietatik AVP izan da garapen neurologikoko asaldurekin gehien erlazionatu den farmakoa.<sup>4,15</sup>

Umetokian AVParekin kontaktuan egondako hiru urtetako haurren koefiziente intelektuala (KI) beste MAE-ekin kontaktuan egondako haurrekin konparatzean, KI baxuagoak izan zirela aztertu zuten ikerketa batean. AVParekin kontaktuan egondako haurren KIaren puntuazioa, lamotriginarekin kontaktuan egondakoena baino 9 puntu baxuagoa zen (% 95 konfiantza tarte [KT] 3.1,14.6; P=0.009), fenitoinarekin kontaktuan egondakoena baino 7 puntu baxuagoa (% 95 KT, 0.2,14; P=0.05) eta carbamazepinarekin kontaktuan egon zirenak baino 6 puntu baxuagoa (% 95 KT, 0.6-12 P=0.04). Bestalde, AVP eta koefiziente intelektualaren lotura dosi dependentea da eta arriskua nabarmen handitzen da 800-1000mg baino handiagoko eguneko dosietan. Ez zen loturarik aurkitu AVParekin kontaktuan egondako haurren eta amaren KIarekin eta lamotrigina, carbamazepina eta fenitoinaren kasuetan berriz lotura esanguratsua zela ikusi zen.<sup>1,2,11</sup>

**2.Irudia:Umetokian MAEkin kontaktua izan zuten haurren Klen puntuazioak, farmako eta dosien arabera.<sup>11</sup>**



Batez bestekoa (karratu beltzak) eta %95eko konfiantza tarte (lerro horizontalak) farmako eta dosi antiepileptikoen arabera ematen dira. Farmako antiepileptikoen dosi baxuak farmako bakoitzaren batez bestekoaren azpitik daude eta dosi altuak, batez bestekoaren berdinak edo altuagoak dira. Batez besteko dosiak hauek izan ziren: 750mg/eguneko carbamazepina, 433mg/eguneko lamotrigina, 398mg/eguneko fenitoina eta 1000mg/eguneko valproatoa. Lerro bertikala haur guztientzako ezarrita dagoen batez besteko KI da eta karratu beltzen neurria laginaren tamainarekiko proportzionala da.<sup>11</sup>

Beste ikerketa batean, umetokian AVParekin kontaktuan egondako 6 urteko haurren KI besteekiko 7-10 puntu baxuagoa zela baieztatu zen eta hitz egiteko ahalmen eta memoria txarragoarekin ere zerikusia zuela ikusi zuten. Azido folikoa haurdunaldi aurretik hartu zuten emakumeen 6 urteko haurrek KI altuagoa izan zuten besteek baino. Hau ikusirik, nahiz eta eztabaida egon honen inguruan, azido folikoa haurdunaldi aurretik hartzea ona izan daiteke haurraren garapen kognitiborako.<sup>2,9,12</sup>

Arreta galeragatiko eta hiperaktibitateagatiko asaldura (AGHA) izateko % 48ko arrisku handiagoa dute AVP haurdunaldian hartu duten emakumeen haurrek. Haur hauek, 15 urterekin AGHA izateko duten arrisku absolutua % 11koa da eta gainontzeko haurretan % 4.6koa. Beste MAE eta AGHA izateko arrisku igoeraren emaitzak ez ziren esanguratsuak izan, beraz beste MAEak AGHA izateko arriskuarekin zerikusirik ez dutela esan genezake.<sup>3</sup>

Espektro autistaren nahastea (EAN) izateko ere arrisku handiagoa dute jaio aurretik AVParekin kontaktuan izandako haurrek. Danimarkan egindako ikerketa batean AVP hartu zuten 508 haurdunaldi aztertu ziren eta EAN izateko arriskuaren igoera esanguratsua izan zen, arrisku absolutua % 4.42 izanik (% 95KT= 2.59, 7.46). EAN izateko arriskuaren igoera hau epilepsia ez izanik AVP hartu zuten emakumeengan ere ikusi zen eta AVParen tratamendua haurdun gelditu baino 30 egun lehenago utzi zuten emakumeengan berriz ez zen arrisku igoera ikusi; bi emaitza hauek AVP eta EANaren arteko loturaren hipotesia indartu egiten dute. Beste MAEetan, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina eta clonazepam, ez zen EAN izateko arrisku igoera esanguratsurik azaldu.<sup>9,13,16</sup>

### **1.4.3. Edoskitzaroa**

Edoskitzeak epe laburrera zein luzera jaioberriaren osasunean daukan onura jakinik, edoskitzaroarentzako MAEak hartzea ez da kontraindikazio bat. AVParen kasuan, amaren dosi plasmatikoaren % 5-10a egongo litzake amaren esnean.<sup>16</sup> Ezohiko kasu batean, purpura tronbozitemikoa, anemia eta erretikulozitosia ikusi ziren 3 hilabeteko bularreko haur batean eta bere ama AVP 1200mg/eguneko dosia hartzen ari zen. Bularreko haurraren kontzentrazio serikoa 6.6mg/ml izan zen eta edoskitzaroa etetea, aurreko sintomen guztizko desagertzea eman zen.<sup>9</sup>

Epilepsia duten emakumeengan edoskitzaroa gomendatzen da eta beraz, amaren loa ahalik eta gutxien asaldatu behar da. Senitartekoen laguntza beharrezkoa izango da amak ateratako esnearekin edo esne formulekin osatutako biberoi bat edo bi gauzez haurrari emateko. Horrela amaren loa bermatua egongo da eta gutxienez 4-6 ordu etenik gabe lo egiteko aukera izango du.<sup>17</sup>

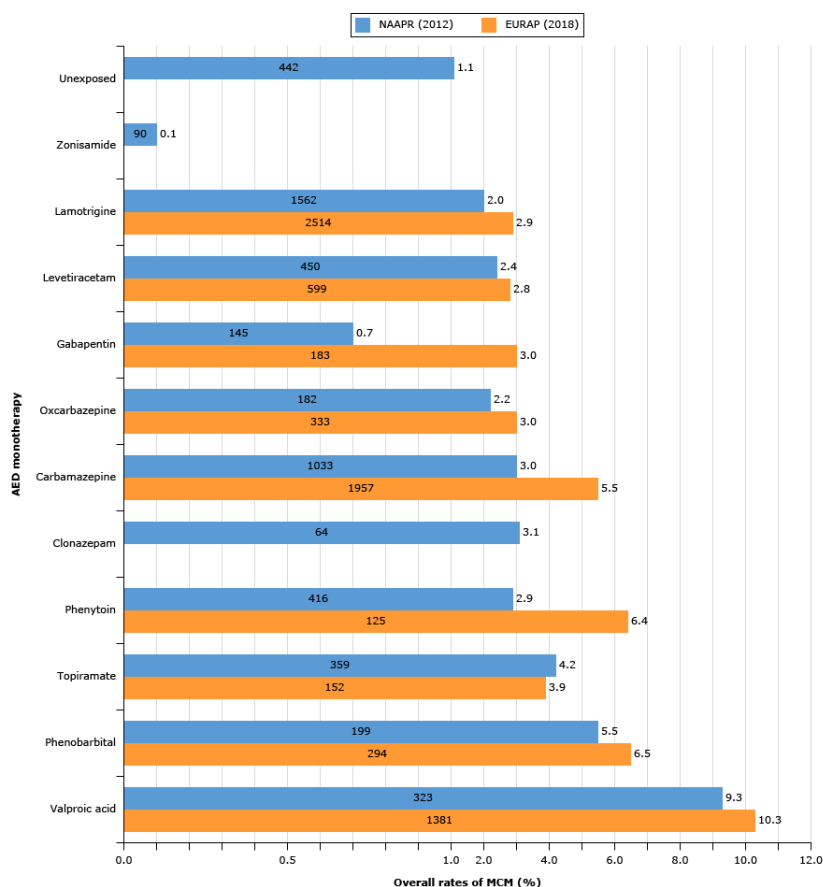
## 1.5. HAURDUNALDIAN GOMENDATUTAKO TRATAMENDUA

Haurdunaldian eta erditzean zehar, epilepsia duen emakumeak arrisku faktore gehiago ditu krisi epileptikoak izateko. Arrisku faktore ohikoenen artean, lo falta, estres emozionala eta MAE mailen alterazioan eragina izan ditzaketen gorakoak daude. Haurdunaldian krisi epileptikoen maiztasuna handiagotzeko arriskua altuagoa da haurdun ez egonik epilepsia krisi asko izaten duten pazienteengan. Horregatik oso garrantzitsua da haurdunaldian epilepsiaren kontrol egoki bat eramatea eta ondorioz AVParen bat-bateko etenaldia ez egitea.<sup>15</sup>

Haurdunaldiko lehen hiruhilekoan batez ere, posible den kasu guztietan AVP eta politerapia ekidin behar dira sortzetiko malformazio nagusien arriskua gutxitzeko. Haurdunaldi osoan zehar ere AVP eta politerapia ekidin behar dira haurrak luzaroan izan ditzakeen nahaste kognitiboen arriskua gutxitzeko eta garapen neurologikoa egokia izateko.<sup>5</sup>

Epilepsia duten eta haurdunaldian MAEak hartu zuten emakumeen erregistro guztien emaitzetan garbi azaltzen da MAE guztietatik AVP dela sortzetiko malformazio nagusiak izateko arrisku handiena duen farmakoa. MAE desberdinen ondorioz agertutako sortzetiko malformazio nagusien tasak argitaratu ziren NAAPR (*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*) eta EURAPen (*International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*) **3.Irudian** ikusi dezakegun bezala.<sup>16</sup> EURAP erregistroko datuak erabiliz, MAE bakoitzaren sortzetiko malformazio nagusien prebalentziak honakoak izan ziren: AVParen kasuan % 10.3, fenobarbitala % 6.5, fenitoina % 6.4, carbamazepina % 5.5, topiramatoa % 3.9, oxcarbazepina % 3.0, lamotrigina % 2.9 eta levetiracetam % 2.8.<sup>19</sup>

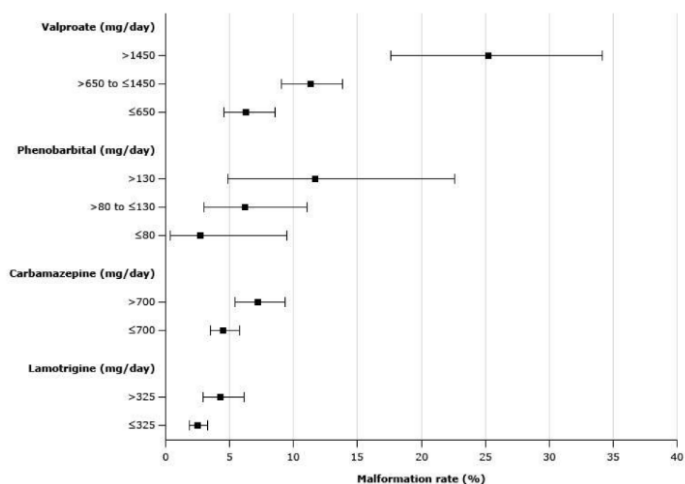
### 3. Irudia: Sortzetiko malformazio nagusien tasak MAE desberdinekin NAAPR eta EURAPen. <sup>16</sup>



Antiepileptikoen segurtasun mailaren alderaketa haurdunaldian. Laginaren tamaina adierazita dago tratamendu bakoitzean; 50 paziente baino gutxiagoko ikerketak ez ziren sartu. AED: antiepileptic drug; NAAPR: North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry; EURAP: International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy. MCM: major congenital malformation <sup>16</sup>

Malformazio nagusien prebalentzia carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital eta AVParen kasuan dosi dependentea dela egiaztatu da. AVParen kasuan, honen dosi baxuenak erabili arren (< 650mg/eguneko), beste MAEak baino arrisku handiagoa du jaioberriak malformazioak jasateko, salbuespen bakarra carbamazepinaren eta lamotriginaren dosi altuak erabiltzean eman da. Malformazio nagusiak izateko arrisku baxuena lamotriginaren dosi baxuak erabiltzean izan da (< 325mg/eguneko) **4.Irudian** aztertu genezakeen bezala. Levetiracetam eta oxcarbazepinari dagokionez, arriskua ez zen dosi dependentea izan eta gainera arriskua baxua izan zen, lamotriginaren dosi baxuak erabiltzearen ia antzekoa. <sup>16,19</sup>

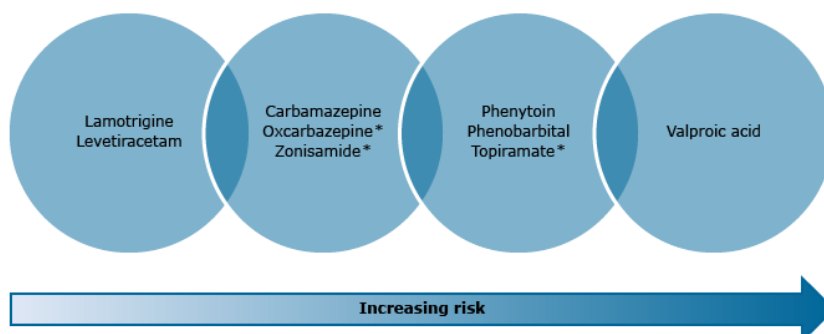
4. Irudia: Malformazio tasak, lau farmako antiepileptikoren monoterapia dosi desberdinetan. <sup>16</sup>



Sortzetiko malformazioen tasa lau monoterapia dosi desberdinetan (valproatoa, fenobarbital, carbamazepina eta lamotrigina). Karratu beltzak batez bestekoa adierazten du eta lerro horizontalak %95eko konfiantza tartea. <sup>16</sup>

Haurdunaldian MAEak hartu ez zituzten emakumeen hurrek malformazio nagusiak izateko % 2.6ko arriskua zutela ikusi zen berriki eginiko meta-analisi handi batean. Hori horrela izanik, nahiz eta zaila izan ikerketa desberdinen datuak alderatzea, lamotriginaren, levetiracetamen eta oxcarbazepinaren ondorioz jaiotzetiko malformazio nagusiak izateko arriskua eta MAErik hartu ez duten emakumeek duten arriskua, arrisku-tarte berdinean sartuko zen. Lamotrigina eta levetiracetam fetuan albo-ondorio gutxien dituzten farmakoak dira **5.Irudian** ikus genezakeen bezala eta oxcarbazepinaren kasuan oraindik ez dira garapen neurologikoan eragin ditzakeen kalteak ezagutzen. <sup>16</sup>

5. Irudia: Farmako antiepileptikoen arrisku teratogenikoaren profila. <sup>16</sup>



Arrisku teratogenikoaren profilean sortzetiko malformazio nagusiak, hazkuntza fetala eta garapen neurologikoaren emaitzak sartzen dira. \* Garapen neurologikoan izan ditzakeen eraginak oraindik ez dira ezagutzen. <sup>16</sup>

## **2. HELBURUAK**

Hainbat herrialdeetan farmako honek eragin ditzakeen sortzetiko malformazioen inguruan alarma sozial garrantzitsu bat sortu da. Egoera hau ikusirik, lan honen helburu orokorra, 2018an OSI Donostialdean azido valproikoa hartzen duten emakume emankorren azterketa deskriptiboa egitea izango da. Azterketa deskriptibo horren barruan, jarraian aipatutako puntuak aztertuko dira:

1. 2018an OSI Donostialdean AVP hartzen duten emakume emankorren ezaugarri orokorrak (adina, diagnostikoa eta dosia).
2. Erabilitako kontrazepzio metodoak eta haurdunaldian AVP hartzean egondako albo-ondorioak.
3. AVParen albo-ondorioen inguruan emandako informazioa eta sinatutako baimen informatuen kopurua.

## **3. MATERIALA ETA METODOA**

Lan honen sarrera, bilaketa bibliografiko batean oinarritu dugu. Horretarako, medikuntza alorrean erabiltzen ditugun zenbait datu basetara jo dugu: PubMed, Cochrane, Clinical Key eta Up To Date. Datu baseetan erabilitako hitz gakoak “valproate”, “pregnancy”, “epilepsy”, “effect”, “women”, “antiepileptic” eta “malformations” izan dira. Erabilitako artikulua guztiak ingelesezkoak izan dira. Artikulu bat orain dela 10 urte baino lehenago argitaratutakoa izan arren, erabilitako gehienak azken hiru urtetakoak dira. Horrez gain, zenbait artikuluk aipatzen zituzten beste ikerketak ere erabili ditugu.

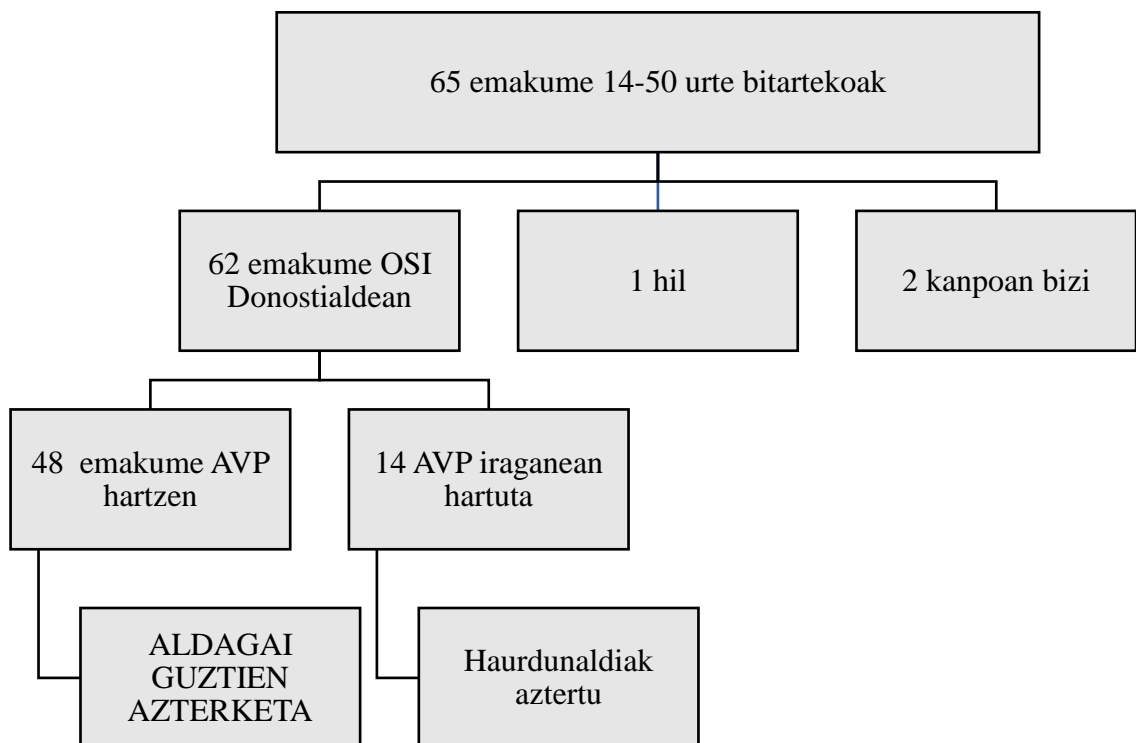
### **3.1. DISEINUA ETA IKERKETA-POPULAZIOA**

Lan hau 2018an OSI Donostialdean AVP hartzen duten emakume emankorren behaketa ikerketa erretrospektiboa da. Ikerketa-populazioa, neurologia saileko ebolutibo bat duten eta AVP edo Depakine hartzen ari diren 14 eta 50 urte bitarteko emakume emankorrek osatzen dute. Beste modu batera esanda, ikerketa honen inklusio irizpideak hurrengoak izan dira: 14-50 urte bitarteko emakumea izatea,

Depakine tratamendua hartzea eta neurologiako ebolutiboa izatea. Ikerketa populazioaren datuak aztertzeko, paziente bakoitzaren historial medikoa aztertu dugu Osabide Globalen, beraien IKK (Identifikazio Kode Korporatiboa) erabiliz.

2018ko irailean bildu ziren datuen arabera, 65 emakume emankor zeuden Depakine aginduarekin OSI Donostialdean. Sei hilabete ostean datu hauek berrikustean, ikerketa populaziotik kanpo 3 paziente gelditu dira, izan ere, paziente bat hil egin da eta bi ez dira Gipuzkoan bizi. Honetaz gain, 14 pazienteetan ikusi da jada ez dutela Depakine hartzen eta hauek ere aldagai guztien azterketa egiteko ikerketa populaziotik kanpo geldituko lirateke; hala ere, paziente hauetan iraganean izandako haurdunaldien datuak aztertu egin ditugu. Laburbilduz, gure ikerketa populazioan 48 emakume izango dira aldagai guztien azterketan parte hartuko dutenak **6.Irudian** ikus genezakeen bezala.

**6. Irudia: Ikerketa-populazioaren grafika.** Inklusio eta eskusio irizpideak erabiliz, 2018an OSI Donostialdean AVPa hartzen duten emakume emankorren ikerketa-populazioa nola burutu den azaltzen da.





### 3.2. AZTERTUTAKO ALDAGAIK

Ikertu beharreko populazioa finkatu ondoren, emakume emankorren zenbait aldagai aztertu ditugu datu-basea osatzeko **(2.Taula)**. Ondoren, datu basearen interpretaziorako, estatistika deskriptiboa eta analitikoa erabili dira.

**2.taula. Datu-basea osatzeko erabilitako aldagaiak.**

<b>DATU BASEA OSATZEKO AZTERTU DIREN ALDAGAIK</b>
<b>PAZIENTEAREN DATU OROKORRAK</b>
1. IKK 2. Neurologoa 3. Osasun zentroa 4. Adina 6. Tratamendua hasitako adina 7. Diagnostikoa 8. Atzerapen psikomotorea 9. Eguneko dosia 10. MAE gehiagoren preskripzioa
<b>PAZIENTEAREN DATU GINEKOLOGIKOAK</b>
11. Kontrazepzio metodoa 12. Haurdunaldia kopurua 13. Ume kopurua 14. Malformazioak 15. Haurdunaldian harturiko jarrera
<b>PAZIENTEARI EMANDAKO INFORMAZIOA</b>
16. Informazioa eman da 17. Baimen informatua beteta 18. Egon diren arazoak 19. Informazio osteko jarrera

### **3.3. KONTSIDERAZIO ETIKOAK**

Pazienteen informazioa ikerketa-proiektuan erabiltzeko helburuarekin soilik erregistratu zen, eta momentu oro errespetatua izan da Europako Parlamentuaren eta Kontseiluaren 2016/679 erregelamendua (1.Eranskina). Datuak babesteko erregelamendu orokor hau, datu pertsonalen tratamenduari eta datu horien zirkulazio askeari dagokien pertsona fisikoak babesteari buruzkoa da.

### **3.4. IKERKETAREN MUGAK**

Ikerketa honek daukan muga nagusia paziente askoren datuak urte askoan informatizatu gabe egon direla da, historia klinikoak paperean edo kontsulta pribatuetan egiten zirelako. Bestalde, AVP hartzen duten emakumeen haurren datuak ezin izan dugu lortu eta beraz AVPak epe luzera sor ditzakeen albo-ondorioak aztertzea ez da posible izan.

## **4. EMAITZA**

### **4.1. AZIDO VALPROIKO AGINDUAREN EZAUGARRIAK**

#### **4.1.1. Diagnostikoa**

2018an OSI Donostialdean aztertutako 48 pazienteetatik %97.9k epilepsiaren tratamendurako hartzen du AVP farmakoa. Epilepsia hauetatik %70.8a epilepsia orokor idiopatikoa dira, %16.7 beste epilepsia orokorrak eta %10.4 epilepsia partzialak (**3.Taula**). Beste epilepsia orokorrak aipatzen den taldean, entzefalopatia epileptikoa, epilepsia kriptogenikoa, krisi komizialak, Angelman sindromea edo West sindromea duten pazienteak sartzen dira. AVP hartzen ari diren emakume emankor guztietatik batek bakarrik ez du epilepsia eta min neuropatikoaren tratamendurako hartzen du farmakoa. Bestalde, AVP hartzen duten 48 emakumeetatik 14 (%29.2) atzerapen psikomotore garrantzitsu batekin daude.

**3. Taula: AVP-a hartzen duten pazienteen diagnostikoa.**

Diagnostikoa	Kopurua
Epilepsia orokor idiopatikoa	34
Beste epilepsia orokorrak	8
Epilepsia partziala	5
Min neuropatikoa	1

Pazienteen diagnostikoa adin tarte desberdinetan aztertu dugu. AVPa hartzen duten % 6.3 14-19 urte bitarteko pazienteak dira eta hauetatik % 66.7k epilepsia orokor idiopatikoa du eta % 33.3k beste epilepsia orokorrak. 20-29 adin tartekoetatik, pazienteen %16.7etatik %62.5ek epilepsia orokor idiopatikoa du eta gainontzekoak beste epilepsia orokorrak. 30-39 adin tartekoak, pazienteen % 16.7 dira eta hauetatik % 62.5ek ere epilepsia orokor idiopatikoa du, % 25ak epilepsia partziala eta gainontzekoak beste epilepsia orokor bat. 40-50 adin tartekoak, pazienteen % 60.3 dira eta epilepsia orokor idiopatikoa dute % 75.9ak, beste epilepsia orokorrak %10.3ak, epilepsia partziala % 10.3ek eta min neuropatikoa % 3.5ak (**4.Taula**). AVParekin tratatutako epilepsia orokor idiopatikoa gehienak 40-50 urteko emakumeengan agertzen dira, epilepsia partzialak 30 urtetik gorako pazienteetan dira AVParekin tratatuak eta beste diagnostikoei dagokienez antzekoak dira adin tarte guztietan.

**4. Taula: Pazientearen diagnostikoa, bere adin tartearen arabera sailkatuta.**

Adin tarte	Kopurua	Diagnostikoa	Kopurua
14-19 urte	3	Epilepsia orokor idiopatikoa	2
		Beste epilepsia orokorrak	1
20-29 urte	8	Epilepsia orokor idiopatikoa	5
		Beste epilepsia orokorrak	3
30-39 urte	8	Epilepsia orokor idiopatikoa	5
		Beste epilepsia orokorrak	1
		Epilepsia partziala	2
40-50 urte	29	Epilepsia orokor idiopatikoa	22
		Beste epilepsia orokorrak	3
		Epilepsia partziala	3
		Min neuropatikoa	1

#### 4.1.2. Dosia

Paziente guztien %37.5ak 700mg AVP baino gutxiago hartzen du egunean. Emakume emankorren %41.7aren AVP eguneko dosia 700-1000mg artean dago eta %20.8arena 1000mg baino gehiagokoa da (**5.Taula**).

#### 5. Taula: pazienteek hartzen duten AVParen eguneko dosia.

Eguneko dosia	Kopurua
< 700 mg	18
700- 1000 mg	20
> 1000 mg	10

Adin tartearen arabera, 14-19 urte bitarteko emakume emankorren % 66.7ak 700-1000mg-ko eguneko dosia hartzen du eta % 33.3ak 1000 mg baino gehiagoko dosia. 20-29 urte bitartean dituztenetan berriz %50ak 700mg baino gutxiago hartzen du eta beste %50ak 700-1000mg egunean. 30-39 urte bitartekoen %37.5ak 700mg baino gutxiago hartzen du, %12.5ak 700-1000mg artean eta %50ak 1000mg baino gehiago. 40-50 urte bitarteko emakumeen %37.9 700mg baino gutxiago hartzen du, %44.8ak 700 eta 1000mg arteko dosia eta %17.3ak 1000mg baino gehiagoko eguneko dosia (**6.Taula**). AVParen eguneko dosia 1000mg baino gehiago hartzen dutenen gehiengoa 30 urte baino gehiagoko adin tartean dago, arazo psikomotorra dute edo haurdun gelditzeko asmoa ez dutela adierazi dute. Aztertutako emakumeen artean dosi altuenak dituzten hiru pazienteak, eguneko 2000-3500mg arteko dosia dute eta arazo psikomotore edo entzefalopatia larri bat aurkezten dute eta AVParekin batera beste MAE batzuekin ere tratatuak dira.

#### 6. Taula: AVP-aren eguneko dosia, adin tartearen arabera.

Adin tartea	Kopurua	Eguneko dosia	Kopurua
14-19 urte	3	< 700 mg	0
		700- 1000 mg	2
		> 1000 mg	1
20-29 urte	8	< 700 mg/d	4
		700- 1000 mg/d	4
		> 1000 mg/d	0
30-39 urte	8	< 700 mg/d	3
		700- 1000 mg/d	1
		> 1000 mg/d	4

40-50 urte	29	< 700 mg/d	11
		700- 1000 mg/d	13
		> 1000 mg/d	5

## 4.2. KONTRAZEPZIOA

48 emakumetatik 17k erabiltzen dute kontrazepzio metodoren bat. Hauetatik 8k umetoki barneko gailua (UBG) erabiltzen dute eta besteek ez dute zehazten erabiltzen duten kontrazepzio metodoa. Kontrazepzio metodorik erabiltzen ez dutenen artean 8k amenorrea luzea edo menopausia dute eta 14k atzerapen psikomotorra dute, hauen guraso batzuek haurdun gelditzeko aukera ezinezkotzat emanez. Gainerako emakumeei buruz kontrazepzioaren inguruan ez da informaziorik aurkitu, hala ere, hauetako batzuen historia klinikoan oraingoz umeak izateko desiorik ez dutela aipatzen da.

## 4.3. HAURDUNALDIAK

AVPak haurdunaldian izan duen eragina ikertzeko 62 emakume aztertu dira, izan ere, 2018an AVP hartzen duten emakume emankorrez gain iraganean AVP hartu duten emakumeak ere kontuan hartu ditugu. 62 emakumetatik 43 haurdunaldi aurkitu ditugu emakume hauen historietan. 7 abortu daude erregistroan, hauetatik bat induzitua izan da, beste bi abortuetan emakumea ez da ari AVP farmakoa hartzen eta beste abortuen zergatien daturik ez ditugu aurkitu; beraz 4 abortutan egon liteke AVP hartu izanaren arriskua. 38 jaiotza daude erregistratuta, hala ere hauetatik 15 haurren kasuetan agertzen da emakumeak haurdunaldian AVP hartu zuenaren baieztapena eta gehienetan dosia zein den ez da zehazten. Gainontzeko haurdunaldietan, AVParen etenaldia edo tratamenduaren aldaketa ematen da edo ez da haurdunaldian jasotako tratamenduaren informaziorik zehazten.

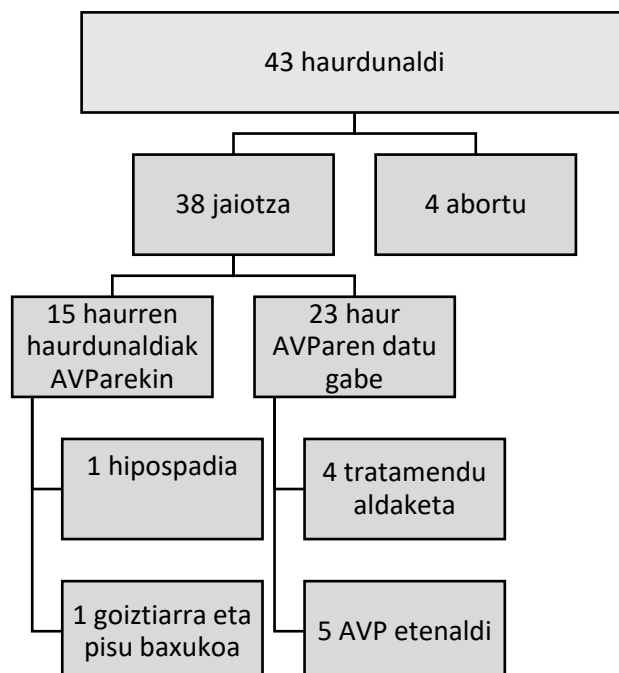
AVPa haurdunaldian jaso zuten emakumeen haurren %93.3, 14 zehazki, malformazio nagusirik gabe jaio ziren. Malformazio nagusien kasu bakarra egon zen, hipospadiarena hain zuzen eta hau, AVParekin erlazionatzen den malformazioetako bat da. Kasu honetan ez dakigu zehazki haurdunaldian jasotako dosia, baina emakumeak egunerokotasunean 1500mg-ko dosia hartzen du eta baliteke hau izatea

haurdunaldian izandako dosia, dosi hau malformazio nagusiak izateko arrisku altuko dosia izanik. Haur goiztiarra izatearen kasu bat aurkitu zen, 35+6 asterekin eta 2950kg-rekin jaio zen haurra eta ondoren honek izandako garapena normala izan zen. Kasu honetan, emakumeak haurdunaldian zehar hartutako AVP dosia 500mg/egunekoa izan zen eta haurdunaldi aurretik azido folikoa hartu zuen. AVPak haurraren luzera izan ditzakeen albo-ondorioei dagokienez, ez zen daturik aurkitu emakumeen historia klinikoetan.

Haurdunaldian AVP saihesteko egindako tratamenduaren maneiuari dagokionez, lau emakumerengan tratamendu aldaketa egon zela ikusi dugu. Hiru kasutan lamotriginarekin tratatua izan zen epilepsia eta baten levetiracetamekin; kasu guztietan ez zen malformaziorik ikusi. Bestalde, bost haurdunaldietan AVP erretiratua izan zela azaltzen da historia klinikoan, baina ez da azaltzen beste MAE batekiko aldaketa egin zenik eta hauetako bi kasuetan epilepsia krisia izan zuten haurdunaldian. Gainerako haurdunaldi guztiei dagokionez, ez dugu haurdunaldian hartutako tratamenduaren daturik.

Aurretik aipatutako datu guztiak ikus genezake **7.Irudian**. Aztertutako datuak ezin ditzakegu esanguratsutzat hartu, lagina txikia izateaz gain, haurdunaldi guztietan ez dugu nahi genituen datu guztiak aurkitu eta AVParen ondorioak aztertzeko haurren datu oso gutxi eskuratu ahal izan ditugu emakumeen historia klinikoetan.

**7. Irudia: AVParen tratamenduan noizbait egondako haurdunaldien ezaugarriak.**



#### 4.4. PAZIENTEEK JASOTAKO INFORMAZIOA

2018an OSI Donostialdean AVP hartzen duten emakume emankorrekin harremanetan jarri ostean, AVPak haurdunaldian izan ditzakeen albo-ondorioei buruzko informazioa eman da neurologoarekin izandako kontsultan. 48 emakumetatik 30ek sinatu dute AVPak izan ditzakeen albo-ondorioak onartzen dituen baimen informatua (2.Eranskina). Sinatu zuten emakume guztiak ados agertu ziren AVPari buruz jasotako azalpenekin. Tratamenduari dagokionez, paziente guztietan ez zen aldaketarik burutu. Hala ere, hiru kasutan, nahiz eta aldaketarik ez egin oraingoan, emakumeen adina 21 urte baino gutxiagokoa izatean tratamendu aldaketa mahaigaineratu zen.

Baimen informatua sinatuta ez agertzearen arrazoi nagusia emakumea kontsultara ez agertzea izan da. Hiru kasuetan informazioa kontsulta telefonikoz emana izan da eta bost kasutan emakumea kontsultara ez da azaldu edo ezin izan da berarekin harremanetan jarri. Gainerakoetan, hiru emakumek menopausia dute, beste hiruk pribatua daukate kontsulta eta lauk arazo psikomotorra dute (**7.Taula**).

#### 7. Taula: Baimen informatuaren datuak.

Baimen informatua	Kopurua
Baimen informatua sinatuta	30
Baimen informatu ez sinatuen arrazoiak:	
- Kontsulta telefonikoa	3
- Ezin kontaktatu	5
- Menopausia	3
- Pribatua jarraipena	3
- Atzerapen psikomotorra	3

## 5. EZTABAIDA

OSI Donostialdean 2018an AVP hartzen duten emakume emankor gehienek (%70.8) epilepsia orokor idiopatikoaren diagnostikoa dute. AVP antiepileptiko eraginkorrenetariko bat da epilepsia orokor idiopatikoaren tratamenduari dagokionez, baina kontu handiz erabiltzea gomendatzen da farmakoaren arrisku teratogeniko altuagatik.<sup>14</sup> Beste epilepsia orokor eta epilepsia partzialen tratamenduaren kasuan, AVP gutxiagotan erabili da OSI Donostialdean. *American Academy of Neurology (AAN)*-ren arabera, epilepsia partzialen hasierako terapian lamotrigina izan behar da lehen aukerako farmakoa.<sup>18</sup> Normalean, AVP epilepsia orokorrak eta partzialak, mania akutua, nahasmen bipolarra eta migrainen profilaxia tratatzeko erabiltzen da.<sup>10,21</sup>

Emakume emankorren AVP agintzeko ohitura nabarmen jaitsi da azken urteetan. AVP tratamendua duten emakumeen erdia baino gehiago (% 60.3) beraien adin emankorren azken urteetan daude, hau da, 40 urte baino gehiago dituzte eta gehiengoak epilepsia orokor idiopatikoa du (% 75.9). AVP hartzen duten 14-19 urte bitarteko emakumeak, aztertutako paziente guztien artean hiru besterik ez dirar; hauetako bi pazienterekin tratamendu aldaketa planteatu da eta hirugarrenak arazo psikomotoreak ditu. MAE guztietatik AVP haurdunaldian albo-ondorio gehien dituen farmakoa dela kontuan izanik, OSI Donostialdean emakume emankor gazteenengan AVParen erabilera ia desagertua dagoela aztertu dugu. AVP emakume emankorretan, patologiarenekin maneiaren alternatibo on bat posible ez denean bakarrik izango da onartua.<sup>15,20</sup>

Ahaleginak egiten dira aztertutako emakumei AVP dosi altuegiak ez emateko, izan ere, 30 urte baino gutxiagoko emakume oso gutxi daude 1000mg-ko dosia baino gehiago hartzen dutenak. AVParen dosia zuzenki erlazionatuta dago haurdunaldian fetuak izan ditzakeen asaldurekin eta hori jakinik, emakume emankorren eta batez ere haurdunengan ahalik eta dosi txikiena jarri behar da.<sup>19,20</sup> Emakume emankorren heren batek baino gehiagok (% 37.5) AVParen dosi baxua hartzen du, 700mg baino gutxiago zehazki eta hauek AVParen albo-ondorioak jasateko arrisku baxuagoa dute. Honek ez du esan nahi arriskurik ez dutenik, izan ere ikerketa batean



400mg-ko dosiarekin malformazio nagusien kasuak eman dira.<sup>20</sup> Egunean AVP 1000mg baino gehiago hartzen duten emakumeak gutxiengo bat dira (% 20.8). Hala ere, hauek AVParen albo-ondorioak izateko besteek baino arrisku altuago bat dutenez, haurdunaldian izango duten tratamenduaren plangintza ziurtatu behar da. Bestalde, emakume emankorrek AVParekin ez tratatzeko, beste MAE bat jartzeko saiakerak egin dira paziente hauekin, baina askotan beharrezkoa izan da AVParen erabilera, MAEk erantzun egokia eman ez duelako. Izan ere, AVP gaur egun epilepsiaren tratamendurako dagoen farmako eraginkorrenetako bat da eta nahiz eta albo-ondorio garrantzitsu asko izan, kasu askotan beharrezkoa izaten da honen erabilera.<sup>14</sup>

Kontrazepzioari dagokionez, AVP hartzen duten emakume gehiengoen (% 64.6) historia klinikoetan ez da honi buruzko informaziorik azaltzen eta beraz ezin dugu kontrazepzioaren inguruan ondorio esanguratsurik aipatu. Izan ere, ez du esan nahi emakume guzti horietan ez denik kontrazepzio metodorik erabiltzen. Antisorgailuei dagokienez, UBG emakumeen gutxiengo batek erabiltzen du (% 16.7) eta antisorgailu hormonalen erabilerarik ez da ikusi eta beraz hauen artean sor litekeen elkarrekintza saihesten da. Hala ere, ezin dezakegu guztiz ezeztatu antisorgailu hormonalen erabilera, izan ere, historia kliniko askotan ez da azaltzen zein kontrazepzio metodo erabiltzen ari den pazienteak.

Ez da lotura esanguratsurik aurkitu AVP hartzearekin eta haurdunaldian zehar izandako abortuekin. Populazio orokorrarekin alderatuz ez dugu abortu tasaren igoera bat antzeman AVP hartu duten emakume emankorren artean. Behaketa ikerketa batean, epilepsia duten eta MAEak hartzen ari diren emakumeak abortu gehiago izateko arriskua ez zutela baieztatu zuten, ez baitzuten bi faktore hauen artean elkarrekintzarik ikusi.<sup>16</sup>

Sortzetiko malformazio nagusirik gabe jaio ziren haurdunaldian AVP hartu zuten emakumeen haurren gehiengoa % 93.3. Hipospadiaren kasuan, hau AVParen albo-ondorioetako bat izanik, farmakoa hartzearekin zerikusia izan dezakeela baieztatu genezake. Erditze goiztiar eta pisu baxuko jaioberriaren kasuan berriz, ez da hain garbi antzematen AVParen albo-ondorio bat izan litekeenik. Izan ere, kasu honetan

haurdunaldian amak harturiko AVP dosiak baxuak izan ziren, egunean 500mg-ko dosia. Dosi baxu hauetan, erditze goiztiarra eta pisu baxuko jaioberria izatearen arriskua nabarmen jaisten da. Gainera, pisu baxuko jaioberria izateko arrisku handiagoa dute beste MAE batzuek, topiramatoak, zonisamidak edo fenobarbitalak esate baterako.<sup>5,6</sup> Beraz azken kasu honetan ezin genezake esan AVP zuzenki erlazionatuta dagoela fetu goiztiarra eta pisu baxukoa izatearekin.

AVPak haurdunaldian izan ditzakeen albo-ondorioak saihesteko ez da gomendagarria farmakoa guztiz kentzea epilepsiaren kontrol egoki bat ziurtatuta ez dagoenean. Egokiagoa da beste MAE batzuekin epilepsiaren kontrol on bat izatea, haurdunaldian zehar krisiak ez izateko. AVP saihesteko asmoarekin haurdunaldian eginiko tratamendu aldaketetan gehien erabili diren MAEak lamotrigina eta levetiracetam izan dira OSI Donostialdean. Hala ere, oso kasu gutxitan aurkitu dugu aipatutako farmako aldaketei buruzko informazioa. Haurdunaldian AVP saihesteko eginiko tratamendu aldaketak egokia izan dira, izan ere ikerketa askoren arabera MAE guztietatik teratogenia arrisku baxuena erakutsi duten farmakoak lamotrigina eta levetiracetam dira.<sup>19</sup>

Emakume emankorren AVPak izan ditzakeen albo-ondorioei buruzko informazioa jaso dutenaren eta horrekin ados daudela egiaztatzen duen baimen informatua, emakumeen ehuneko handi batek sinatu dute. Nahiz eta baimen informatua emakume guztiek ez sinatu, sinatu ez dutenen arrazoia ez da informazioarekiko desadostasuna izan. Gainera, emakume askok beraien historia klinikoan baimen informatua sinatuta ez izan arren, AVParekin hastean bere neurologoak farmako honi buruzko albo-ondorioak aipatu zituela adierazten dute.

## **6. ONDORIOAK**

2018an OSI Donostialdean AVP hartzen duten aztertutako emakume emankorren diagnostiko gehienak, gidaliburuetan AVParen agindua gomendatzen duten patologia dira. Hala ere, garbi antzeman dezakegu azken urteetan MAE berriek lekua hartu diotela AVPari eta ondorioz emakume emankorrei AVP agintzeko joera nabarmen beherantz joan dela. Orokorrean aztertutako emakumeen kasuetan eguneko

AVP dosiaren kontrol egokia dagoela baieztatu genezake, azken urtetako joera emakume emankor gazteei dosi baxuago bat jartzea izan delako.

Kontrazepzio metodoei dagokienez informazioa falta da AVP hartzen duten emakume emankorren historia klinikoetan. AVPak haurdunaldian eragin ditzakeen albo-ondorio garrantzitsuak kontuan izanik eta gaur egun haurdunaldi asko planifikatu gabekoak direla jakinik, garrantzitsua da kontrazepzioaren inguruko kontrola indartzea. Paziente askoren haurdunaldiak osasun sistema informatizatuta egon aurretikoak izan dira. Hori horrela izanik, OSI Donostialdean AVParen eraginpean izandako haurdunaldien lagina txikia izan da eta emaitzak ezin ditzakegu esanguratsutzat hartu. Bestalde, jaio aurretik AVParen eragina izan duten pazienteen datuak lortzeko aukera ez dugu izan. AVPak luzera izan ditzakeen albo-ondorioen inguruko informazioa izateko, haur hauek aztertzea interesgarria izango litzatekela pentsatzen dugu.

Emakume emankorrek AVParen albo-ondorioen inguruko informazioa era egokian jaso dute OSI Donostialdean. Baimen informatua gehiago handi batek sinatu du eta paziente askoren kasuan informazioa aurretik eman zitzairen. Emakume emankorretan beharrezkoa ikusten dugu AVParen albo-ondorioen informazioa eman dela egiaztatzen duen baimen informatua historia klinikoan gordeta egotea. Izan ere, MAE guztietatik AVP da teratogenia handiena duen farmakoa eta emakumeak haurdunaldian izan ditzakeen albo-ondorioen informazioa jaso duela ziurtatu behar da. Bestalde, AVP epilepsian oso eraginkorra den farmakoa izanik, haurdunaldian AVP guztiz debekatzea ez da teratogenia arriskua saihesteko irtenbidea. Medikamentu hau debekatuta egongo balitz, emakume batzuetan epilepsia ez litzateke era egokian kontrolatua egongo eta fetuak krisiaren ondorio larriak jasango litzateke. Horregatik, neurologoak AVParen albo-ondorioak emakumeari azaldu ostean, emakume haurdunaren erabakia izan behar da AVP haurdunaldian hartzea farmako honen onurak eta kalteak balantzan jarritz.

## **7. AIPAMEN BIBLIOGRAFIKOAK**

1. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental

outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 30;(10):CD010236.

2. Bromley RL, Baker GA. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure.* 2017 Jan;44:225-231
3. Christensen J, Pedersen LH, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalgaard S. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open.* 2019 Jan 4;2(1):e186606
4. Elkjær LS, Bech BH, Sun Y, Laursen TM, Christensen J. Association Between Prenatal Valproate Exposure and Performance on Standardized Language and Mathematics Tests in School-aged Children. *JAMA Neurol.* 2018 Jun 1;75(6):663-671
5. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, Wiebe S, Thurman D, Koppel BS, Kaplan PW, Robinson JN, Hopp J, Ting TY, Gidal B, Hovinga CA, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Hirtz D, Le Guen C; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society *Neurology.* 2009 Jul 14;73(2):133-41.
6. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol.* 2017 Sep;82(3):457-465.
7. Herzog AG. Differential impact of antiepileptic drugs on the effects of contraceptive methods on seizures: Interim findings of the epilepsy birth control registry. *Seizure.* 2015 May;28:71-5.
8. Hu X, Wang J, Dong W, Fang Q, Hu L, Liu C. A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011 Nov;97(1-2):73-82

9. J.K. Aronson MA, DPhil, MBChB, FRCP, HonFBPhS, HonFFPM. Meyler's Side Effects of Drugs 2016; pp 303-337.  
<https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0B978044453717101619X?scrollTo=%23references>
10. Matthew D Sztajnkrzyce. Valproic acid poisoning, UpToDate. [2019ko martxoaren 1ean ikusia]. [https://www.uptodate.com/contents/valproic-acid-poisoning?search=Valproic%20acid%20poisoning&source=search\\_result&selectedTitle=1~24&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/valproic-acid-poisoning?search=Valproic%20acid%20poisoning&source=search_result&selectedTitle=1~24&usage_type=default&display_rank=1)
11. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, Kalayjian LA; NEAD Study Group. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med.* 2009 Apr 16;360(16):1597-605.
12. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):244-52.
13. Meador KJ, Loring DW. Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. *Neurology.* 2016 Jan 19;86(3):297-306
14. Mole TB, Appleton R, Marson A. Withholding the choice of sodium valproate to young women with generalised epilepsy: Are we causing more harm than good? *Seizure.* 2015 Jan;24:127-30. doi: 10.1016/j.seizure.2014.08.006. Epub 2014 Aug 26. PubMed PMID: 25223837.
15. Page B Pennell, Thomas McElrath. Management of epilepsy during preconception, pregnancy, and the postpartum period. UpToDate. [2019ko otsailaren 26an ikusia] [https://www.uptodate.com/contents/management-of-epilepsy-during-preconception-pregnancy-and-the-postpartum-period?search=Management%20of%20epilepsy%20during%20preconception,%20pregnancy%20and%20the%20postpartum%20period&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/management-of-epilepsy-during-preconception-pregnancy-and-the-postpartum-period?search=Management%20of%20epilepsy%20during%20preconception,%20pregnancy%20and%20the%20postpartum%20period&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
16. Page B Pennell, Thomas McElrath. Risks associated with epilepsy during pregnancy and postpartum period. Uptodate [2019ko otsailaren 26an ikusia] <https://www.uptodate.com/contents/risks-associated-with-epilepsy-during->

- [pregnancy-and-postpartum-period?search=Valproate%20associated%20fetal%20malformations%20rate&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](#)
17. Pennell PB. Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts. *Neurotherapeutics*. 2016 Oct;13(4):811-820.
  18. Steven C Schachter. Antiseizure drugs: Mechanism of action, pharmacology, and adverse effects. UpToDate [2019ko martxoaren 2an ikusia].  
[https://www.uptodate.com/contents/antiseizure-drugs-mechanism-of-action-pharmacology-and-adverse-effects?search=Antiseizure%20drugs:%20Mechanism%20of%20action,%20pharmacology,%20and%20adverse%20effects&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/antiseizure-drugs-mechanism-of-action-pharmacology-and-adverse-effects?search=Antiseizure%20drugs:%20Mechanism%20of%20action,%20pharmacology,%20and%20adverse%20effects&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  19. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F; EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018 Jun;17(6):530-538.
  20. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Valproate-associated foetal malformations-Rates of occurrence, risks in attempted avoidance. *Acta Neurol Scand*. 2019 Jan;139(1):42-48.
  21. Valproate: drug information. UpToDate [2019ko martxoaren 1an ikusia]  
[https://www.uptodate.com/contents/valproate-drug-information?search=Valproate&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~148&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/valproate-drug-information?search=Valproate&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
  22. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E, Soobiah C. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*. 2017 May 5;15(1):95.
  23. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 7

# ERANSKINAK

**1.Eranskina:** Europako Parlamentuaren eta Kontseiluaren 2016/679 erregelamenduaren onarpena.



Donostia Ospitalea  
Hospital Donostia

Ei/La Dr/a. Vicente Olasagasti Calzacorta en calidad de Tutor del Trabajo Fin de Grado de Medicina del alumno/a Leire Ugarte Mugarza en calidad de autor/a del Trabajo Fin de Grado durante el curso académico 2018 - 2019 titulado:

EPILEPSIA Y EMBARAZO: ESTUDIO DESCRIPTIVO DE UNA POBLACIÓN DE MUJERES EN EDAD FERTIL EN TRATAMIENTO CON VALPROATO EN NUESTRA OSI EN 2018

DECLARA:

Que garantiza que se respetará el REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (RGPD) y que proporcionará la información de manera anonimizada y garantiza los derechos de privacidad de sus pacientes de acuerdo al marco legal vigente.

El estudio será almacenado electrónicamente de acuerdo con las leyes vigentes de protección de datos.

Por lo que firma la presente Declaración en San Sebastián, a 04 de febrero de 2019

Firmado:

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'BO' followed by a long horizontal stroke.

## 2. Eranskina: Pazientearentzako eta medikuarentzako baimen infomratua.

### FORMULARIO ANUAL DE CONOCIMIENTO DEL RIESGO DE VALPROATO (DEPAKINE®/DEPAKINE CRONO®) EN EL EMBARAZO

#### B - FORMULARIO PARA LA PACIENTE O SUS CUIDADORES/REPRESENTANTES (CONOCIMIENTO DE LOS RIESGOS)

Lea, rellene y firme este formulario durante la visita al especialista en la que comienza el tratamiento y posteriormente en la visita anual y en caso de que acuda para planear un embarazo o porque esté embarazada.

Este formulario confirma que usted o su cuidador o representante legal han hablado con su especialista y entienden los riesgos del uso de valproato durante el embarazo.

**B**

#### Cumplimentar y firmar por la paciente o su cuidador o representante legal

He hablado acerca de lo siguiente con mi especialista y entiendo:

- Por qué necesito valproato en lugar de otro medicamento .....
- Que debo visitar a un especialista con regularidad (al menos una vez al año) para revisar si el tratamiento con valproato sigue siendo la mejor opción para mí .....
- Que los riesgos de los niños cuyas madres tomaron valproato durante el embarazo son:
  - malformaciones congénitas en 1 de cada 10 niños.....
  - gran variedad de problemas durante el desarrollo del niño, que pueden causar dificultades graves en su aprendizaje, en 3-4 de cada 10 niños .....
- Que es necesario contar con una prueba de embarazo negativa al inicio del tratamiento y cuando sea necesario a partir de entonces (desde el momento en que tenga capacidad para concebir) .....
- Que tengo que utilizar un método anticonceptivo eficaz sin interrumpirlo durante todo el tratamiento con valproato (desde el momento en que tenga capacidad para concebir). .....

Hemos discutido y acordado los posibles métodos anticonceptivos eficaces o hemos planeado una visita a un centro de planificación familiar u a otro especialista para valorar el mejor método anticonceptivo para mí. ....

Estoy informada de:

- La necesidad de visitar a mi médico lo antes posible si estoy planeando quedarme embarazada para comentárselo y poder cambiar a un tratamiento alternativo antes de que pueda interrumpir el uso del método anticonceptivo .....
- Que debo solicitar una cita **urgente** si pienso que estoy embarazada .....

He recibido una copia de la guía de la paciente y me han informado que puedo obtener información adicional en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en la siguiente dirección: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>, buscando por Depakine o por valproato <https://cima.aemps.es/cima/materiales.do?prActiv1=%25VALPROATO%25> .....

En el caso excepcional de un embarazo no planeado, confirmo que:

- He considerado y valorado junto con el especialista las opciones que existen para poder cambiar el tratamiento .....
- Conozco los riesgos y he tenido oportunidad de recibir consejo especializado acerca de los mismos .....
- Conozco la necesidad de seguimiento adecuado del embarazo y del recién nacido .....

Nombre de la paciente

Firma

Fecha

Nombre del cuidador o representante legal (en caso necesario)

Firma

Fecha

Un especialista deberá proporcionar este formulario B a las niñas y mujeres con capacidad para concebir en tratamiento con valproato para la epilepsia o el trastorno bipolar (o a sus cuidadores o representantes legales) para su cumplimentación y firma. Una copia se proporcionará a la paciente y otra deberá conservarla el médico junto con la parte A del formulario en la historia clínica de la paciente.

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) junio 2018



**FORMULARIO ANUAL DE CONOCIMIENTO DEL RIESGO DE VALPROATO  
(DEPAKINE®/DEPAKINE CRONO®) EN EL EMBARAZO**

**A - FORMULARIO PARA EL MÉDICO ESPECIALISTA (COMUNICACIÓN DE LOS RIESGOS A LA PACIENTE O SUS CUIDADORES/REPRESENTANTES)**

Por favor, lea, rellene y firme este formulario durante la visita médica al inicio del tratamiento, en cada visita anual y cuando una mujer planea quedarse embarazada o ya lo esté.  
Este formulario confirma que ha explicado a la paciente o sus cuidadores los riesgos de utilizar valproato durante el embarazo.



**Cumplimentar y firmar por el especialista**

Nombre de la paciente: .....

Nombre del cuidador o representante legal (en caso necesario): .....

Confirmando que la paciente mencionada anteriormente necesita valproato porque:

- no responde adecuadamente a otros tratamientos o no los tolera .....

Confirmando que he proporcionado y explicado la siguiente información a la paciente o su cuidador o representante legal:

Los riesgos generales en niños expuestos a valproato durante el embarazo son: .....

- Defectos congénitos con una probabilidad aproximadamente del 10%
- Hasta el 30-40% de probabilidad de problemas durante las fases iniciales del desarrollo que pueden llegar a causar dificultades graves de aprendizaje

Valproato no debe utilizarse durante el embarazo (salvo en situaciones excepcionales para pacientes epilépticas resistentes o intolerantes a otros tratamientos) y deben cumplirse las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos para mujeres con capacidad de gestación .....

Las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos son:

- La necesidad de una revisión periódica por el especialista (al menos una vez al año) que incluya la valoración de la necesidad de continuar el tratamiento con valproato .....
- La necesidad de una prueba de embarazo negativa al inicio del tratamiento y cuando sea necesario a partir de entonces .....
- La necesidad del uso de un método anticonceptivo eficaz de manera ininterrumpida durante todo el tratamiento con valproato .....
- La necesidad de concertar una cita con su médico lo antes posible si está planeando un embarazo para garantizar un diálogo temprano y cambiar a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de que la mujer interrumpa el uso de métodos anticonceptivos .....
- La necesidad de contactar de inmediato con su médico para una revisión urgente del tratamiento en caso de que la mujer sospeche o conozca que está embarazada .....

He proporcionado a la paciente o a su cuidador o representante legal una copia de la guía de la paciente y la he informado que puede obtener información adicional en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en la siguiente dirección: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>, buscando por Depakine o por valproato <https://cima.aemps.es/cima/materiales.do?prActiv1=%25VALPROATO%25> .....

En caso de embarazo, confirmo que:

- hemos hablado sobre las opciones de cambiar el tratamiento .....
- la paciente conoce los riesgos del embarazo y ha tenido la oportunidad de solicitar consejo sobre los mismos .....

Nombre del especialista

Firma

Fecha

Deberán cumplimentarse las partes A y B del formulario, marcando todas las casillas y firmando al final de cada uno de ellos. La finalidad es asegurar que la paciente ha entendido los riesgos para el recién nacido expuesto durante el embarazo y las condiciones que debe de cumplir durante el tratamiento.

No olvide conservar/registrarse una copia cumplimentada y firmada de este formulario (partes A y B) y se recomienda que guarde una versión electrónica en la historia clínica de la paciente.

La paciente deberá conservar una copia cumplimentada y firmada de la parte B de este formulario.

**Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) junio 2018**