

Introducción

Siempre a través de los años ha existido el estigma de Epilepsia como causa de infertilidad e imposibilidad de embarazarse ya sea por la epilepsia misma o debido al tratamiento anticonvulsivo. Existe la creencia popular y aun entre los médicos desconocedores del tema, que la mujer en edad fértil, con epilepsia o por efectos teratogénicos de los medicamentos anticonvulsivantes (MACs), no deben embarazarse y si el embarazo se produce se debe suspender el tratamiento. Sin embargo en las estadísticas norteamericanas se menciona que cerca de 20.000 personas con epilepsia se embarazan por año y que aproximadamente el 90% de estos embarazos se desarrollan de manera normal. No tenemos estadísticas amplias y definidas en nuestro medio al respecto.

Un mayor conocimiento en cuanto a los riesgos de las convulsiones y la epilepsia misma durante el embarazo, la farmacocinética y toxicidad de los MACs, su farmacocinética y mejor definición de los factores de riesgo para el embarazo y epilepsia ha resultado en una importante mejoría en el pronóstico de estas pacientes y sus bebés. Siempre deberá sopesarse el riesgo de no tratar las crisis, pudiendo estas causar efectos deletéreos sobre el embrión o feto, mayor posibilidad de complicaciones durante el parto y el puerperio vs el tratamiento adecuado de las crisis y los posibles efectos teratogénicos o complicaciones del embarazo asociadas a los MACs. Podemos encontrar dos situaciones diferentes: la primera es la de la mujer con diagnóstico reconocido de epilepsia que entra en estado de gravidez (Epilepsia y embarazo propiamente dichos) y la segunda es la aparición de crisis durante el embarazo en una paciente previamente asintomática (crisis asociadas a evento, desarrollo de una epilepsia, eclampsia), temas que entraremos a desarrollar a continuación.

Conceptos básicos fisiológicos

A las hormonas esteroideas sexuales, se les ha atribuido participación en el equilibrio o predisposición a la aparición de crisis convulsivas, aunque aún sus mecanismos y participación directas no están bien definidos. Los estrógenos están implicados en la disminución del umbral convulsivógeno. Los progestágenos, en estudios de modelos animales, han mostrado con su aplicación, disminución de la aparición del fenómeno "kindling" (hecho de las crisis epilépticas, con el tiempo potencian la actividad epiléptogénica en el cerebro) y aumento del umbral convulsivógeno en el electroshock como también disminución de las anomalías

interictales en el EEG e incremento de los niveles de GABA.

La testosterona no ha mostrado efectos importantes en los estudios de modelos animales con la aplicación de electroshocks y desarrollo del fenómeno "kindling".

Durante el ciclo ovulatorio se ha visto que las crisis parciales simples son más frecuentes en la fase folicular y las ausencias durante la fase lútea. En general no se ha atribuido su participación en el desarrollo o control de las crisis convulsivas como un efecto directo de alguna de ellas, respecto a su cantidad elevada en la sangre de acuerdo al ciclo sino más bien a la relación estrógeno/progestágeno, que debe ser menor de uno.

Durante el embarazo 1/3 a 1/4 de las mujeres que padecen de epilepsia experimentan un incremento de la frecuencia de sus crisis; en algunos embarazos pueden disminuir en 5-25% y no hay cambios significativos en la frecuencia de crisis en 60-83%. Infortunadamente no se puede definir previamente y con seguridad qué cambio en la frecuencia de crisis tome un embarazo determinado y no puede pronosticarse sobre la base de la edad, raza, número previo de embarazos y tipo de crisis, MACs y frecuencia de crisis en embarazos anteriores. El incremento en la frecuencia de las crisis ha sido mayor en embarazos con productos masculinos (64%) en comparación con embarazos con productos femeninos (30%) (Knight y Rhind).

Se postula que las posibles causas de incremento de la frecuencia de crisis puedan ser debidas a:

1. Efectos hormonales: aumento de estrógenos séricos; aumento de la gonadotropina coriónica (en estudios animales, no suficientemente estudiado en la mujer);
2. Metabólicas: incremento del volumen de agua y retención de sodio, aumento de peso, alcalosis metabólica compensada, hipomagnesemia;
3. Psicológicas: incremento del estrés y la ansiedad, toma irregular de MACs o suspensión de las mismas por creencias sobre teratogenicidad de los MACs;
4. Farmacológicas: disminución durante el embarazo de los niveles séricos de los MACs, que probablemente sean debidos a mala absorción intestinal, disminución de la unión a las proteínas de los mismos, disminución de la albúmina disponible y aumento del aclaramiento renal de los éstos fármacos. Estos cambios son más notorios en el tercer trimestre; sin embargo se ha observado que las crisis aparecen más frecuentemente durante el primer trimestre del embarazo, lo cual podría indicar que la causa del incremento de las mismas no sea debida solamente a la disminución de los niveles séricos, sino que existan otros factores adicionales en la producción de las mismas;
5. Fisiológicas: privación de sueño producida por la náusea y emesis, lumbago, neuropatías por atrapamiento, presión y movimientos del feto y nicturia que llevan a la toma inadecuada de la medicación. La presencia de éstos factores explica que 40-90% de las mujeres grávidas con epilepsia experimenten incremento de la frecuencia de las crisis durante el embarazo.

La presentación de crisis durante el embarazo, puede por se producir mayor riesgo de complicaciones para la madre y el feto. Se ha encontrado un incremento en la aparición de malformaciones congénitas del 12.3% en neonatos de madres que padecieron crisis durante el primer trimestre vs 4 % en quienes las tuvieron en otros periodos del embarazo (Lindhout y cols. 1992). El padecer crisis con movimientos tónico-clónicos generalizados somete a la madre y al feto a riesgo de hipoxia y acidosis e inclusive al de muerte fetal. La aparición de estado de mal

epiléptico tiene una alta mortalidad para la madre y el feto; el estudio de Teramo e Hiilesma en 1982, informa 29 casos en los que ocurrió la muerte en nueve madres y en 14 fetos durante un episodio de estado de mal epiléptico en el embarazo. Además las crisis que aparecen durante el trabajo de parto como se verá más adelante, producen cambios importantes en la frecuencia cardiaca fetal, con mayor hipoxia y aumento de las complicaciones durante el parto.

Complicaciones del embarazo

Obstétricas

En comparación con las complicaciones producidas en las mujeres embarazadas sin epilepsia, se ha encontrado incremento de: hemorragia vaginal; hiperemesis gravídica; abruptio placentae y parto prematuro; contracciones débiles durante el trabajo de parto lo cual redundo en un incremento de partos inducidos, ruptura de membranas mecánica, mayor utilización de instrumentación obstétrica y de cesáreas el uso de medicamentos analgésicos como la meperidina en el post-parto inmediato disminuye el umbral convulsivo aumentando el riesgo de crisis. Los niveles séricos de MACS suelen aumentar en el puerperio.

Complicaciones fetales

Anomalías del desarrollo

Se define como "malformaciones congénitas" a los defectos físicos que requieren intervención quirúrgica y/o médica y causan alteraciones funcionales importantes, pudiendo llegar a poner en peligro la vida si no son tratadas y denominadas también como malformaciones mayores. Se define como anomalías congénitas a las alteraciones de la morfología normal que no requieren intervenciones denominadas también como anomalías menores (Yerby). En general estas alteraciones son consideradas por algunos autores como un espectro de severidad y alteración funcional donde cada categoría mencionada anteriormente estaría en cada uno de los extremos del espectro.

Malformaciones congénitas y MACs: el primer estudio publicado sobre el tema fue el efectuado por Janz y Fuch en 1.964, en donde se evaluaron 262 fetos expuestos a MACs en útero, publicándose luego varios estudios como el de Meadow en 1968, Meyer en 1973, Nakane y cols en 1980, Philbert y Dam en 1982, Koch y cols en 1992, Dravet y cols en 1992, Lindhout y cols en 1992, etc., los cuales mostraron un riesgo estimado de malformación del 4 al 8%; sin embargo, estos trabajos presentan metodologías variables, algunos sin grupos control, otros usan registros poblacionales, no siendo por lo tanto comparables. En general estos trabajos concluyen que las malformaciones congénitas pueden llegar a ser el doble de comunes en los fetos de madres con epilepsia expuestas a los MACs en comparación con las no expuestas; no se define de manera específica una determinada malformación a un MAC y el riesgo es mayor cuando se toman altas dosis o existe politerapia. Sin embargo estas dos últimas condiciones podrían estar asociadas con la severidad de la epilepsia, pudiendo llegar entonces los MACs a estar asociados y no ser la causa directa del incremento del riesgo de las malformaciones.

Prácticamente cada tipo de malformación ha sido informado para la gran mayoría de los MACs tradicionales o de primera generación; por lo tanto no debe considerarse absolutamente seguro ninguno de los MACs y ninguno de ellos tiene un patrón específico definido de malformación mayor.

Mortalidad infantil: este tipo de complicación se observa más frecuentemente que las malformaciones, siendo ésta 1,3-14% en mujeres con epilepsia y 1,2-7,8% en mujeres embarazadas sin epilepsia. Se define como muerte fetal a la pérdida del producto con gestación mayor a 20 semanas, en tanto que los abortos (muerte fetal ocurrida antes de la semana 20 de gestación) muestran una frecuencia similar tanto en las mujeres no tratadas como tratadas con epilepsia. Se encontró también incremento de la muerte fetal en el periodo perinatal y neonatal (1,3-7,8% en mujeres con epilepsia y 1,0-3,9 en fetos de mujeres sin epilepsia).

El riesgo de presencia de enfermedad hemorrágica en la época perinatal se encuentra incrementado y se atribuyó inicialmente a la exposición con fenobarbital o primidona, pero también se ha informado con el uso de carbamazepina, fenitoína, diazepam, etc. La hemorragia ocurre en cavidades internas por lo que puede pasar desapercibida inicialmente. Parece estar asociada a una disminución de la vitamina K, alterándose los factores de coagulación dependientes de ésta (II-VII-IX-X) con aumento de los tiempos de protrombina y tromboplastina. Así mismo en el suero de madres que han estado expuestas a los MACs, se ha encontrado una proteína precursora inducida por la ausencia de vitamina K, denominada PIVKA (de su sigla en inglés, Protein Induced by Vitamin K Absence) la cual podría ser cuantificada y utilizada como un marcador prenatal de alto riesgo de hemorragia en el feto. La enfermedad hemorrágica puede ser prevenible mediante la ingesta de vitamina K oral (desafortunadamente no disponible en nuestro medio) en el último mes de gestación. Los MACs podrían actuar de manera similar a la warfarina, inhibiendo el transporte de vitamina K a través de la placenta. Si se presenta la enfermedad hemorrágica con disminución de factores de coagulación, la recomendación no es aplicar vitamina K en ese momento sino plasma fresco.

Otras complicaciones: se han observado bajo peso para la edad gestacional al nacer (menos de 2.500 g) y prematuridad. La presencia de microcefalia también ha sido descrita asociada a la exposición a los MACs. El retardo mental se ha sido informado en algunos estudios con diferentes metodologías y no concluyentes. También se ha observado disminución de la adquisición verbal encontrándose bajas puntuaciones en el test de índice de desarrollo mental por la escala de Bailey y otros tests (Leavitt y cols, 1.992), evaluados a la edad de dos a tres años. La presencia de letargia, irritabilidad y dificultades de succión, han sido atribuidas también con la exposición intrauterina a los MACs en especial a fenitoína y fenobarbital. Prácticamente todos los MACs son excretados en la leche materna. Esta excreción es menor en cuanto mayor sea la unión del MAC a las proteínas del plasma y en los neonatos la vida media de la mayoría de los MACs tiende a ser prolongada.

El riesgo de que hijos de padres con epilepsia desarrollen epilepsia es mayor cuando la madre es quien padece la enfermedad, aumentándose también el riesgo de crisis en el neonato de madre con convulsiones y sin tratamiento anticonvulsivante; no se ha sustentado aun, una probable transmisión de tipo genético en estos casos.

Teratogenicidad de los medicamentos anticonvulsivos

Las malformaciones congénitas representan el riesgo más indeseado durante el embarazo. El doble incremento del riesgo de malformación en hijos de madres con epilepsia, ha sido sujeto de considerable investigación; sin embargo existe controversia en el sentido que exista una malformación persistente atribuible a algún tipo de MAC, existiendo otros tipos de variables como son las crisis maternas, el tipo de epilepsia y la susceptibilidad genética para tanto el desarrollo de malformaciones como el de epilepsia.

Existen factores potenciales que pueden tenerse en cuenta en el incremento de la frecuencia de aparición de malformaciones, como son. 1. En relación a la madre: crisis maternas durante el embarazo, en especial con movimientos tónico-clónico generalizados; antecedentes de malformación en embarazos previos o en familiares cercanos; traumas y caídas durante las crisis; pobres condiciones socioeconómicas y limitado cuidado prenatal. 2. Con relación a los MACs: riesgo mayor de malformación en madres con epilepsia durante el embarazo expuestas a los MACs en comparación con madres embarazadas con epilepsia sin toma de MACs; niveles séricos elevados, con niveles pico prominentes; politerapia.

Mecanismos de teratogénesis de los MACs: existen varias hipótesis que tratan de explicar esta complicación. Podría existir una susceptibilidad genética en el metabolismo y eliminación de los MACs.

La mayoría de los MACs son metabolizados a través de intermediarios oxidoarena, los cuales han mostrado ser altamente teratogénos. El sistema primario de detoxificación de los arenóxidos es a través de la enzima epoxidohidrolasa. La inhibición de la epoxidohidrolasa, puede aumentar la relación de muerte celular de linfocitos incubados de fetos de mujeres embarazadas con epilepsia, en estudios experimentales expuestos a MACs (en especial con fenitoína). La medición de la actividad de dicha enzima en el líquido amniótico de 200 mujeres, estuvo baja en 19, y en 4 de ellas se encontró dismorfismo en los bebés dados a luz (Bueler).

Otra hipótesis sugiere que los MACs podrían ser metabolizados o bioactivados por cooxidación durante la síntesis de prostaglandinas. Estos compuestos podrían servir como donadores de electrones a peroxidases dando por resultado una molécula derivada del medicamento, pobre de electrones o radical libre. Para compensar la deficiencia de electrones, estas moléculas se unen covalentemente a macromoléculas, ácidos nucleicos, proteínas, membranas celulares y lipoproteínas, produciendo efectos citotóxicos. Las “enzimas barredoras de radicales libres”, como la glutation-peroxidasa, (siendo FRSEAS, su sigla en inglés), son las responsables de la eliminación de radicales libres y su deficiencia ha sido asociada con la aparición de malformaciones.

Síndromes fetales por exposición a medicamentos anticonvulsivantes: prácticamente para cada medicamento anticonvulsivante tradicional ha sido descrito un síndrome malformativo (Tabla 1); sin embargo muchos de los signos de estos síndromes son comunes entre sí, afectando en su mayoría la parte central de la cara y microcefalia, por lo que en la actualidad no se habla de un síndrome específico a un medicamento anticonvulsivante sino de un *síndrome anticonvulsivante fetal* común a todos los MACs.

Tabla 1. *Síndromes fetales por medicamentos anticonvulsivantes.*

1. Síndrome fetal por trimetadiona: baja estatura, microcefalia, inclinación mongoloide de las hendiduras parpebrales, epicanto, baja implantación de las orejas, plegamiento anterior de los helix, dientes irregulares y retardo mental.
2. Síndrome fetal por hidantoínas: hipoplasia y osificación irregular de las falanges distales, múltiples anomalías de cráneo y cara, retardo del crecimiento intrauterino e hipertelorismo.
3. Síndrome fetal por fenobarbital: nariz corta, hipertelorismo, epicanto, ptosis y baja implantación auricular.
4. Embriopatía por primidona: anomalías craneofaciales, frente hirsuta, raíz nasal gruesa, labio superior recto y delgado e hipoplasia ungueal.
5. Síndrome fetal por valproato: epicanto inferior, puente nasal chato, nariz respingada, labio superior grande, Dedos caídos y superpuestos y uñas hiperconvexas, microcefalia y deficiencias del crecimiento postnatal.
6. Síndrome fetal por carbamazepina: hendidura palpebral de tipo mongoloide, epicanto, uñas hipoplásicas y microcefalia.

Otras alteraciones mencionadas con relación al uso de MACs durante el embarazo son muerte fetal, aborto, enfermedad hemorrágica, bajo peso al nacer, parto prematuro, dificultades de succión y deglución en el postparto inmediato, el paso a la leche materna del MAC y el aumento de la vida media del mismo en el neonato. Aún no está clara la relación entre la presentación de retardo mental y/o alteraciones del lenguaje con el uso de MACs. El riesgo de desarrollo de epilepsia en el neonato, está más ligado a susceptibilidad genética y es más alto este riesgo cuando el antecedente de epilepsia está presente en la madre que en el padre.

Con relación a los nuevos medicamentos anticonvulsivantes o de segunda generación, en la actualidad, todavía no existen trabajos concluyentes sobre su uso y posibilidad de teratogénesis en el embarazo de la mujer con epilepsia ya que llevan poco tiempo de utilización y son pocos los casos publicados, pero en general se cree que tengan los mismos riesgos y complicaciones vistos con los MACs tradicionales.

Recomendaciones para el manejo y prevención de las complicaciones en la mujer con epilepsia y embarazo

Ante todo deberá darse una información detallada de los riesgos de las convulsiones y el tipo de epilepsia, sobre el embarazo y el feto comparadas con el riesgo de usar o continuar usando los MACs durante el mismo y la posibilidad de malformaciones en especial del tubo neural (estando más implicados en esta complicación el ácido valproico y la carbamazepina); esta información deberá conocerla toda mujer con epilepsia en época fértil antes de que entre en estado de gravidez para iniciar el manejo preventivo que es muy importante en las primeras

cuatro semanas de gestación, época en que se forma el tubo neural, ya que muchas mujeres son referidas a la consulta ya grávidas y cuando la etapa crucial del desarrollo del sistema nervioso central ya ha pasado. Muchos de los MACs aumentan la actividad enzimática microsomal hepática usando el mismo citocromo P-450 para su inducción; este mismo citocromo es utilizado por las hormonas sexuales esteroideas, las cuales son llevadas a un rápido aclaramiento, cuando se toman en asociación con MACs, con peligro de embarazo en mujeres con epilepsia que las toman en bajas dosis para planificación. Se necesitan dosis de 50 µg de estradiol o mestranol o sus equivalentes cuando se usen anticonceptivos orales y MACs con inducción enzimática (en especial carbamazepina y fenitoína).

Una vez que se ha planificado la concepción, la mujer deberá estar tomando su MAC de manera regular, con buena tolerancia, estar controlada de sus crisis con el diagnóstico claro de su epilepsia, etiología y consejería genética (en el caso de epilepsias idiopáticas o asociadas con trastornos congénitos del metabolismo, malformaciones, etc.). En general no hay contraindicación absoluta para el uso de los MACs durante el embarazo.

Deberá tenerse en cuenta el estado nutricional de la paciente, su peso y la presencia y control de otras enfermedades que pudieran estar asociadas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, etc., tratando de evitar asociación con otras medicaciones que también pudieran ser teratógenas, aumentando el riesgo.

El MAC deberá continuarse a la misma dosis (a la mínima dosis posible que logre el control de las convulsiones), en monoterapia en general y con dosis fraccionadas, evitando niveles pico elevados. Antes de la concepción, con el inicio del embarazo, al comienzo de cada trimestre y del último mes se hará un examen de nivel sérico ajustando las dosis cuando sea necesario y con base en las condiciones clínicas, en especial en el último trimestre que es cuando con más frecuencia disminuyen los niveles séricos y en el periodo puerperal en el cual se incrementan los mismos, sin embargo estas medidas deberán ajustarse a cada caso en particular. En general no deberá suprimirse la lactancia, estando atentos a la sedación y la abstinencia que pudieran causar en el lactante los MACs ingeridos a través de la leche materna en especial fenobarbital y primidona.

Se recomienda iniciar ácido fólico a 1-2 mg al día antes de la concepción, cuando ésta se esté planeando y una vez lograda, durante el embarazo, deberá continuarse el ácido fólico a una dosis de 5 mg/día para disminuir riesgos de malformación en el tubo neural.

Se ha recomendado el uso de vitamina K oral durante el último trimestre del embarazo, por las razones ya expuestas, (vitamina K1, fitonadione, 20 mg/día, las últimas tres o cuatro semanas) pero no disponemos de esta presentación en nuestro medio, sino de la presentación por vía intramuscular. Por lo tanto se indica aplicar vitamina K, intramuscular durante la última semana del embarazo y durante el parto, 10 mg, intramusculares al día. Si se presenta hemorragia neonatal inducida por MACs el tratamiento de elección será aplicar plasma fresco. En el momento del parto, deberá medirse el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina y aplicar vitamina K IM al bebé.

Hacia la semana 18 del embarazo deberá solicitarse ecografía, en lo posible de nivel II (perfil biofísico) para evaluar malformaciones del tubo neural y ante su

sospecha solicitar medición en suero de alfa feto proteína.

Si persiste la sospecha de lesión malformativa se deberá hacer amniocentesis y medición de alfa feto proteína y acetil colinesterasa en el líquido amniótico. Con estas medidas es posible detectar en un índice muy alto la posibilidad de malformaciones.

Si se presentan crisis durante el trabajo de parto, estas deberán ser tratadas con diazepam I.V; se recomienda también el lorazepam IV, pero no tenemos esta presentación disponible en nuestro medio. Si es necesario por falta de ingesta durante el trabajo de parto y con crisis repetidas puede administrarse difenilhidantoina IV en bolo a las dosis convencionales (10-20 mg/kg. a una velocidad no mayor de 50 mg/minuto) y evaluarse la posibilidad de cesárea ante la persistencia de las crisis.

El uso de opiáceos como la meperidina, puede bajar el umbral convulsivo y en especial el de las mioclonías, por lo que deberá tenerse precaución con el uso de estos medicamentos.

Prácticamente todos los MACs pasan a la leche materna, especialmente los ligados a proteínas, por lo que deberá tenerse precaución en la lactancia, en especial cuando el tratamiento esta hecho por fenobarbital o primidona, los cuales pueden causar sedación y síndrome de abstinencia en el lactante.

En los consejos de puericultura deberá intruirse a la madre sobre los peligros potenciales de tener una crisis y producirle daño al bebé, deberá recomendarse el uso de arnés, llevar el niño en coche y no en brazos desde su propia altura, por el riesgo de caída durante una crisis, cambiar de pañales sobre el piso, no bañar al neonato sola, etc.

A pesar de los riesgos mencionados y practicando las recomendaciones previamente mencionadas, aproximadamente 90 % de las mujeres embarazadas con epilepsia cursan con un embarazo y un bebé normales.

Aparición de las crisis durante el embarazo

A pesar del posible efecto convulsivógeno dado por la perdida de la relación estrógeno/progestágeno durante el embarazo, no se ha demostrado que el mismo sea un factor predisponente en la generación de crisis convulsivas, encontrándose en los estudios una incidencia similar de aparición de crisis durante el estado de gravidez a la de la población en general. Ante la presencia de una crisis convulsiva durante el embarazo, deberá clasificarse el tipo de crisis y en lo posible clarificar si se trata de crisis ocasionales asociadas a un evento en especial (Tabla 2) o si se trata del inicio de una epilepsia, caso en el cual deberá ser definida y clasificada.

En el caso de una crisis única deberá ser evaluada y tratada si es el caso, de manera habitual como se hace en la población general, evaluando los factores de riesgo para recidiva de crisis, como son el tipo de crisis, antecedentes familiares, socioeconómicos, presencia de anomalías en el examen neurológico, EEG e imágenes.

Tabla 2. Diagnóstico inicial de crisis aparecidas durante el embarazo.

1. Alteraciones cerebrovasculares: trombosis venosa y oclusión arterial cerebral, hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea.
2. Enfermedad hipertensiva: encefalopatía hipertensiva y feocromocitoma.
3. Lesiones con efecto de masa: neoplasias cerebrales, absceso cerebral, malformaciones vasculares.
4. Enfermedades infecciosas: vírales, bacterianas, parasitarias (en especial neurocisticercosis), HIV.
5. Trastornos toxometabólicos: hipoglicemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hiperglicemia, efectos medicamentosos.
6. Epilepsia

Exámenes y embarazo

El EEG durante el embarazo está indicado en la evaluación por aparición de crisis durante el mismo, por primera vez como ayuda diagnóstica en la clasificación del tipo de crisis y de epilepsia. En la mujer embarazada con epilepsia conocida previamente podría indicarse en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de un status epiléptico o en caso de poco control de las crisis con los MACs, en los casos en que se tenga duda del diagnóstico de crisis y síndrome epiléptico.

Los estudios de Brovermany Klaiber en 1.971, de la actividad electroencefalográfica durante la fase estrogénica del ciclo menstrual, muestran disminución del potencial alfa y de la respuesta fótica (arrastre). La actividad electroencefalográfica en mujeres embarazadas sin epilepsia muestra un ligero desvío hacia las frecuencias más lentas en la mayoría de los casos. En un estudio prospectivo de 154 embarazos en 140 mujeres grávidas con epilepsia, Bardy en 1982 encontró que en la mayoría de los casos la actividad de fondo no se modificó de manera significativa, sin embargo con análisis de frecuencias en EEG cuantitativo, se encontró mayor actividad de la banda alfa, disminución en las actividades theta y delta y no cambios en la banda beta. El efecto estrogénico declina durante todo el embarazo y es mínimo en el parto y el puerperio, esto explicaría el aumento de la actividad alfa en el tercer trimestre y en el puerperio respecto de la mujer no gestante.

La toma de una imagen por resonancia magnética estaría indicada en el caso de sospecha de lesiones cerebrales estructurales como por ejemplo una neoplasia, hidrocefalia o neurocisticercosis, y en casos en los que se imponga un tratamiento inmediato en contra de un riesgo inminente de muerte tanto para la madre como para el feto y este estudio deberá preferirse sobre el de escanografía cerebral por los efectos teratogénicos ya conocidos de los rayos X.

Eclampsia y embarazo y sus complicaciones neurológicas

La preeclampsia usualmente ocurre después de la semana 20 de gestación y se define por la aparición de hipertensión arterial, proteinuria y edema. Se habla de eclampsia cuando aparecen crisis convulsivas en el marco de una

preeclampsia. Las presentaciones clínicas pueden incluir oliguria, edema pulmonar, disfunción hepática, trombocitopenia, incremento de los uratos, hemolisis y trastornos de coagulación.

Manifestaciones neurológicas: están dadas por cefalea, alteración del estado mental, hiperreflexia, accidente cerebrovascular, alteraciones visuales, incremento de la presión intracraneana por edema, hemorragia o infarto; puede observarse un síndrome leucoencefalopático similar al informado en pacientes con encefalopatía hipertensiva y que es reversible al ceder la hipertensión. Las crisis convulsivas en la eclampsia pueden aparecer incluso antes del edema y la proteinuria, haciéndose el diagnóstico más difícil; pueden ser parciales motoras o con movimientos tónico-clónicos generalizados y pueden aparecer antes, durante o después del parto; cuando ocurre esto último generalmente aparecen en las primeras 48 horas, pero se han descrito que aparecen hasta 26 días después y generalmente son precedidas de cefalea y alteraciones visuales, en 83% de los casos, 2 a 72 horas antes de la primera crisis.

Mecanismos: son múltiples, e incluyen una gama que va desde alteraciones placentarias con invasión o masas trofoblásticas e implantación anormal, alteraciones de la coagulación con la aparición de coagulación intravascular diseminada, daño del endotelio, factores dietéticos, anomalías endocrinas, predisposición genética y vasoespasmo; hasta los más frecuentemente citados, que mencionan reacciones inmunológicas anormales por presentarse con más frecuencia en la primigravida, con el depósito de complejos inmunológicos en la placenta y varios órganos y en el suero materno, con compromiso multisistémico. El otro mecanismo, más mencionado, es el del incremento de prostaglandinas vasoactivas que producen vasoespasmo con reducción del volumen plásmatico e insuficiencia de la disponibilidad de magnesio. Los factores potenciales que podrían ser responsables en la producción de crisis convulsivas incluirían estado de encefalopatía hipertensiva y metabólica con el desarrollo de vasoespasmo cerebral que llevaría a la producción de isquemia, edema y microinfartos con microhemorragias.

Tratamiento: la meta del tratamiento es lograr dar a luz un bebé sano y viable, preservando la salud materna. Se deberán corregir los factores sistémicos como la hipertensión, la hipoxemia y/o acidemia maternas e iniciar el trabajo de parto o definir cesárea lo más pronto posible. Para el tratamiento de las crisis han sido usados el sulfato de magnesio (SMg), fenitoína y diazepam. En los Estados Unidos y en nuestro medio es muy utilizado el SMg, pero en otros países como el Reino Unido son más utilizados la fenitoína y el diazepam; en efecto, por parte de los neurólogos es criticado el uso de SMg por parte de los obstetras, dado que en esta medicación no estaba bien establecido su efecto anticonvulsivo con relación a las otras medicaciones anticonvulsivantes conocidas. Para definir este punto se publicaron en 1995 dos estudios comparando la eficacia anticonvulsiva del SMg vs fenitoína - diazepam a dosis convencionales; el primero hecho por un grupo colaborador para el protocolo de eclampsia, multicéntrico, internacional (Lancet 1995), en las que las variables medidas fueron la recurrencia de crisis y la muerte materna; se utilizó el SMg de acuerdo al protocolo de Zuspan (SMg 4 g IV como dosis de carga en 5-10 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento de 1-2 gr/hora IV) o el protocolo de Pritchard (SMg 4 g IV en 3-5 minutos más 10 g

IM, como dosis de carga seguidos de una dosis de mantenimiento de 5 g IM cada 4 horas), en ambos protocolos si las crisis reaparecían se aplicaba un bolo adicional de 2-4 g IV en 5 minutos. Las mujeres tratadas con SMg tuvieron un riesgo menor del 52% de recurrencia de crisis cuando fueron comparadas con las que se les aplicó diazepam y 67% menor de riesgo comparadas con las que recibieron fenitoína.

El segundo estudio liderado por Lucas y colaboradores, (1995) en el que se compara el SMg (10 g IM como dosis de inicio y luego 5 g IM cada 4 horas y si se juzgaba que existía preeclampsia severa se administraba un bolo adicional de 4 g IV). Con la fenitoína, en la preeclampsia, de manera profiláctica, midiendo la aparición de eclampsia, fue terminado prematuramente cuando un análisis interno sugirió que la fenitoína era inefectiva en la profilaxis contra la eclampsia. Los resultados de estos dos estudios validaron el uso de SMg para la prevención de eclampsia y el control de las crisis. Los niveles terapéuticos recomendados de SMg están entre 4-8 mg/dl. El primer signo de toxicidad esta dado por la perdida del reflejo patelar con niveles séricos de 8-12 mg/dL. En la sobredosis deberá evaluarse y mantenerse la función respiratoria y efectuar monitoreo cardiocirculatorio, seguido de la administración de gluconato de calcio 1 g, como antídoto; también puede considerarse el uso de diuréticos osmóticos para incrementar la excreción del magnesio. El calcio competitivamente inhibe al magnesio en la unión neuromuscular, pero su efecto es transitorio y el monitoreo y soporte cardiorrespiratorio deberán continuarse. Parece que las crisis eclámpicas no son iguales a las crisis epilépticas; el mecanismo de acción del SMg sugerido de bloqueo neuromuscular es anticuado y no se logra con las dosis bajas utilizadas. Más bien se cree que el magnesio puede revertir el vasoespasmo asociado a la eclampsia, reduciendo los efectos de la isquemia cerebral, actuando como un antagonista del calcio. Adicionalmente el magnesio podría incrementar la producción de prostaciclina, el cual es un potente vasodilatador. También actuaría bloqueando los receptores tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) de glutamato que abren los canales de calcio y además el magnesio disminuye la resistencia vascular uteroplacentaria.

En conclusión el papel del SMg como agente de primera línea en la prevención de la eclampsia y el tratamiento de las crisis ha sido establecido. Los MACs como la fenitoína y diazepam aplicados por vía intravenosa, podrían ser utilizados como tratamiento adjunto en pacientes que continúen presentando crisis a pesar de un adecuado tratamiento con SMg.

Bibliografía

- **Cramer JA, Mattson RH.** Hormones and Epilepsy. In: Wyllie E, ed. *The Treatment of Epilepsy. Principles and Practice*, Philadelphia, London: Lea & Febiger; 1993: 686-691.
- Epilepsia y embarazo. En: *Consenso Colombiano de Epilepsia*, Parke-Davis, Bogotá, 1999: 22-23.
- **Isojarvi JIT, Ramsay RE, Anderman E.** Epilepsia y la mujer. En: *Avances en Epilepsia*, Buenos Aires: Waverly Hispanica S.A.; 1995: 98-121.
- **Lindhout D, Omtzigt JGC.** Teratogenic effects of antiepileptic drugs: Implications for the Management of Epilepsy in Women of Childbearing Age. *Epilepsia* 1994; 35:S19-S28.
- **Montouris G.** Pregnancy and Epilepsy. en *Memorias de la reunion anual No. 51 de la American Academy of Neurology*, Toronto, 1999.
- **Penell PB.** Epilepsy and Eclampsia: Neurologic complications of pregnant women. In: *Memorias de la reunion anual No. 51 de la American Academy of Neurology*, Toronto, 1999.

- **Samrén EB, Van Duijn CM, Koch S, et al.** Maternal use of Antiepileptic and risk of major congenital malformations: A Joint European Prospective Study of Human Teratogenesis Associated with Maternal Epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:981-990.
- **Sander JWAS.** New drug for Epilepsy. *Current Opinion in Neurology* 1998; 11:141-148.
- **Yerby M.** Pregnancy and Epilepsy. In: Memorias de la reunión anual No. 49 de la American Academy of Neurology, Boston, 1997.
- **Yerby MS, Collins SD.** Pregnancy and the mother. In: Engel J Jr y Pedley TA, eds. Epilepsy. A Comprehensive textbook. Philadelphia, New York: Lippincott - Raven Publishers; 1997: 2027-2035.
- **Yerby MS, Collins SD.** Teratogenicity of antiepileptic drugs. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. Epilepsy. A Comprehensive textbook. Philadelphia, New York: Lippincott - Raven Publishers; 1997: 1195-1203.
- **Yerby MS.** Treatment of Epilepsy during Pregnancy. In: Wyllie E, ed. The Treatment of Epilepsy. Principles and Practice, Philadelphia, London: Lea & Febiger; 1993: 844-857.