

Epilepsia en el embarazo

Moisés Bistre-Tajfed¹, Rosalía Vázquez-Alfaro²

RESUMEN

En la mujer embarazada la epilepsia se considera como el trastorno neurológico de mayor frecuencia, llegando a afectar hasta el 1% de las mujeres en edad fértil, y siendo esta enfermedad un factor que contribuye de manera significativa la morbilidad materna y perinatal. Es necesario dar un adecuado manejo desde la etapa de la preconcepción hasta lactancia para reducir estos riesgos; desde la elección de un método anticonceptivo que no reduzca su eficacia por el padecimiento o su tratamiento, la modificación del régimen terapéutico previo al embarazo para disminuir el riesgo de malformaciones congénitas o trastornos en el desarrollo cognitivo. Otras consideraciones de gran importancia incluyen el diagnóstico prenatal de malformaciones fetales, el empleo de ácido fólico y vitamina K, y el asesoramiento en la lactancia.

Palabras clave: epilepsia, embarazo, fertilidad, anticoncepción.

Epilepsy during pregnancy

ABSTRACT

During pregnancy, epilepsy is considered the most frequent neurological disorder affecting up to 1% of women of childbearing age. Control of disease remains a factor that contributes significantly to maternal and perinatal morbidity is necessary to proper management from initial preconception through lactation to reduce these risks, from choosing a contraceptive method that does not reduce its effectiveness by the disease or its treatment, changing the therapeutic regimen before pregnancy to reduce the risk of malformations defects or disruptions in cognitive development. Other important considerations include prenatal diagnosis of fetal malformations, the use of folic acid and vitamin K, and the board of nursing.

Key words: epilepsy, pregnancy, fertility, contraception.

La epilepsia desde 1973; es definida por la OMS como una afectación crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de neuronas, asociada con diversas manifestaciones, que pueden ser sintomática, idiopática o criptogénica, siendo una de las enfermedades neurológicas crónicas de mayor prevalencia afectando al 0.4-1.2% de la población mexicana de acuerdo a los últimos registros^{1,2}. A nivel mundial se estima que 50 millones de personas la padecen, lo que en base a la población actual daría una prevalencia global de cerca del 2.9%³. En la mujer embarazada se le considera el trastorno neurológico de mayor frecuencia ya que aproximadamente el 0.5-1% la padece^{4,5}. Dentro de la población femenina

en edad reproductiva, de acuerdo a registros estadounidenses se estima una prevalencia muy similar a la anterior (0.6-1%)⁶; extrapolando el promedio de esta cifra en la población mexicana, podemos decir que en promedio 240 mil mujeres en edad fértil (15 a 49 años) tienen epilepsia en México⁷.

Recibido: 12 julio 2012. Aceptado: 21 julio 2012.

¹Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Anáhuac México Norte. E-mail: moyb90@gmail.com. ²Neuróloga del Hospital General de México. Correspondencia: Rosalía Vázquez-Alfaro. Neuróloga del Hospital General de México. Dr. Balmis # 148. Col. Doctores 06726 México, D.F. E-mail: rosalia43@yahoo.com.mx

En la mujer en edad reproductiva la epilepsia requiere de consideraciones especiales; ya que factores relacionados con la fertilidad, anticoncepción, teratogenicidad, entre otros deben ser evaluados para tener un manejo adecuado previo al embarazo, durante éste y en el periodo posparto, con el objeto de disminuir el riesgo que el padecimiento y su tratamiento puedan ejercer en la madre y su hijo.

Fertilidad

El número de hijos que las pacientes con epilepsia tienen es menor que el de la población general⁸ de hasta 3 a 4 veces de acuerdo a algunos registros; existen diversos factores que explican este fenómeno. Uno de los probables mecanismos es el efecto de las crisis sobre el eje hipotálamo-hipofisiario, ya que se ha demostrado que en los casos de epilepsia del lóbulo temporal hay una disminución en la liberación de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) y un aumento en los niveles de prolactina, por lo que los ciclos anovulatorios son frecuentes (35% comparados con el 8% en la población general), así como la amenorrea y menopausia prematura. Quizás los FAE (fármacos antiepilépticos) juegan un papel importante al interferir en el eje hipotálamo-hipofisiario, causando irregularidades menstruales y SOP (síndrome de ovario poliquístico), además de inducir el metabolismo hepático de las hormonas sexuales y disminuir su fracción no conjugada por aumento de los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales^{9,10}. Además el VPA (ácido valproico) se ha asociado a hiperandrogenismo, disfunción ovárica y SOP¹¹. En un estudio realizado con una cohorte finlandesa, en el que se comparó el número de hijos por mujer de pacientes con tratamiento a base de CMZ (carbamazepina), OXC (oxcarbamazepina) y VPA, con pacientes sin tratamiento antiepiléptico, no se encontró una diferencia significativa con ninguno de los tres FAE¹².

Es probable que el factor psicosocial sea aún más importante que los factores fisiopatológicos en cuanto a la disminución en el número de hijos, principalmente porque existe el miedo de que las pacientes puedan transmitirles la enfermedad a sus hijos, o que los fármacos causen defectos en ellos¹³.

Anticoncepción

La elección del mejor método de control de natalidad es una de las tareas más importantes en el

cuidado de la paciente epiléptica en edad reproductiva¹⁴. Para decidir sobre uno u otro método debemos considerar tanto las características de la paciente (edad, estado socioeconómico y nivel educativo, tipo de epilepsia, y el FAE de elección para su padecimiento) como del método: los tres principales factores que deben ser evaluados son la eficacia, su efecto sobre crisis e interacciones con los FAE^{15,16}.

Se han realizado estudios comparando el grado de eficacia de los métodos anticonceptivos no quirúrgicos de acuerdo al índice de Pearl (# de embarazos por año en 100 mujeres que utilizan el método) en los que se demuestra que los ACOs (anticonceptivos orales) tienen un menor riesgo de fracaso que los otros métodos (DIU, diafragma más espermaticida, esponja vaginal, abstinencia periódica y preservativo) para la población en general. Dentro de los FAE, existe un grupo que mediante la inducción del CYP450 (citocromo P450) o de UGT (UDP glucuroniltransferasa) aumentan el aclaramiento de las hormonas esteroideas por lo que reducen su eficacia, estos son los FAE potencialmente significativos sobre la eficacia de las hormonas esteroideas (tabla 1)¹⁶⁻¹⁸.

Tabla 1. Efecto de los FAE sobre la eficacia de las hormonas esteroideas.

Potencialmente significativo	No significativo
Carbamazepina (CBZ)	Etosuximida (ESM)
Felbamato (FBM)	Gabapentina (GBP)
Lamotrigina (LTG)	Levetiracetam (LEV)
Oxcarbamazepina (OXC)	Pregabalina (PGB)
Fenobarbital (PB)	Tiagabina (TGB)
Fenitoina (PHT)	Valproato (VPA)
Primidona (PRM)	Vigabatrina (VGB)
Topiramato (TPM)*	Zonisamida (ZNS)
	Acetozolamida
	Benzodiacepinas

*En un estudio recién se demostró que el uso de TPM con ACOs combinados (20 a 35 g de etinilestradiol con <1 mg de progestágeno) no tuvo un efecto significativo sobre la eficacia del anticonceptivo⁷¹.

Los ACOs están disponibles en formulaciones que sólo contienen progestágenos o formulaciones combinadas (estrógeno y progestágeno); el estrógeno más utilizado a nivel mundial es el etinilestradiol y existen varios progestágenos disponibles¹⁷.

Además del efecto que los FAE ejercen sobre los niveles de los ACOs, estos últimos también modifican la farmacocinética de los fármacos antiepilépticos, principalmente de LTG (lamotrigina), VPA y OXC; los niveles

séricos del primero se reducen en un 50% en promedio al administrar ACOs combinados para después incrementar en un 80 a 100% del nivel basal, lo que aumenta el riesgo de recurrencia de crisis epilépticas. Un fenómeno similar ocurre con el VPA^{19,20}. Para evitar este riesgo con el uso de LTG, nuevos estudios recomiendan dar un régimen de ACOs sin periodo libre de píldora para que después de iniciar éste, se pueda ajustar la dosis de LTG (en la mayoría de ocasiones es necesario doblar la dosis para estabilizar los niveles séricos)¹⁴.

No existe contraindicación para el empleo de métodos anticonceptivos no hormonales o uso de MirenaCoil (DIU con progestágeno). *Nivel de evidencia III*²⁰ (tabla 2).

Tabla 2. Niveles de evidencia.

I	Revisión sistemática o meta análisis de ensayos con asignación aleatoria de grupos controlados, bien diseñados.
II	Estudios prospectivos o retrospectivos controlados bien diseñados sin asignación aleatoria, o estudios observacionales.
III	Estudios descriptivos, ensayos no controlados o consenso de expertos.
Grados de recomendación	
A	Basados directamente en nivel de evidencia I
B	Basados directamente en nivel de evidencia II o extrapolados de nivel de evidencia I
C	Basados directamente en nivel de evidencia III o extrapolados de nivel de evidencia I o II

En pacientes en terapia con FAE sin efecto significativo sobre eficacia de las hormonas esteroideas, todos los métodos anticonceptivos son adecuados. *Nivel de evidencia III*²¹.

El uso de ACOs combinados en pacientes bajo terapia con FAE potencialmente significativos sobre la eficacia de las hormonas esteroideas debe iniciar con una dosis de 50 mg/día de etinilestradiol, en caso de metrorragia aumentar la dosis a 75-100 mg/día o considerar "tríciclar" (tomar tres paquetes de 21 píldoras activas continuas para después tomar un "descanso" de una semana). (*Grado de recomendación C*). Aún bajo dosis altas de ACOs combinados, no es posible garantizar una eficacia completa (*nivel de evidencia III*), por lo que estudios recién recomiendan dosis de progestágeno que sobrepase la mínima necesaria para inhibir la ovulación o seguir un régimen continuo (sin periodos libres de píldora)²¹.

No se recomiendan presentaciones orales de formulaciones conteniendo sólo progestágenos (también llamadas minipíldoras) debido a que las dosis que contienen ejercen su efecto de manera periférica al engrosar el moco cervical, modificar el endometrio y disminuir la motilidad tubárica; y no siempre inhiben la ovulación. Las inyecciones de medroxiprogesterona parecen ser eficaces, pero no se recomiendan como primera opción debido al riesgo de efectos secundarios como osteoporosis, aumento de peso, acné, alopecia, entre otros.

(*Nivel de evidencia II*)^{21,14}. Algunos autores recomiendan acortar el intervalo entre cada inyección (de 12 a 10 semanas) en pacientes bajo terapia con FAE potencialmente significativos sobre eficacia de las hormonas esteroideas¹⁴.

Los implantes de levonorgestrel están contraindicados en pacientes bajo tratamiento con FAE inductores enzimáticos (FAE IE) debido al alto riesgo de fracaso (*nivel de evidencia III*)^{19,21}.

La "píldora del día siguiente" está indicada en caso de relaciones sexuales sin protección, debiendo aumentar la dosis de 0.75 a 1 mg en pacientes bajo terapia con FAE potencialmente significativos sobre la eficacia de las hormonas esteroideas, (*grado de recomendación C*)^{14,21}.

Si por alguna circunstancia la paciente utiliza hormonales comunes se recomienda además utilizar un método de barrera²¹.

Preconcepción

A toda paciente en edad reproductiva se le debe ofrecer información acerca de riesgos y cuidados necesarios en caso de embarazarse (*grado de recomendación C*)²¹; si se desea planear un embarazo, este deberá programarse cuando las CE (crisis epilépticas) se encuentren controladas, ya que el riesgo de complicaciones relacionadas con las CE en el embarazo y durante el periodo perinatal se reducen en un 50 a 70%²². Si durante más de dos años la paciente no las ha presentado y no padece epilepsia mioclónica juvenil, puede valorarse la interrupción de FAE entre 6 meses y un año antes del embarazo de forma progresiva en un periodo aproximado de 3 meses, con el riesgo de que las CE reincidan durante la gestación²¹⁻²⁵. En esta transición la paciente deberá evitar desvelos, consumo de alcohol y estrés por ser factores desencadenantes de CE¹⁰. Dos estudios clase II mostraron que el 84 al 92% de las pacientes epilépticas que no presentaron crisis 9 meses previos al embarazo, tampoco las tuvieron durante la gestación²³. Si el médico desea hacer un cambio de medicamentos, éste deberá completarse previo a la concepción, y preferirse la monoterapia sobre la politerapia (*grado de recomendación B*)²¹.

Se recomienda la adición de ácido fólico en altas dosis (4 a 5 mg) un mes antes de la gestación y durante todo el embarazo (o al menos el primer trimestre) para reducir el riesgo de defectos de tubo neural y MCM (malformaciones congénitas mayores) (*grado de recomendación A*)²⁴, anteriormente se creía que en pacientes con tratamiento a base de FAE inductores enzimáticos y VPA no existía un beneficio en el suplemento porque estos interfieren en el metabolismo del ácido fólico, pero

nuevos estudios apoyan la recomendación de la adición de folato en particular en aquellas pacientes bajo tratamiento con FAE IE^{10,23,26}.

Para aumentar los niveles séricos de folato en la población, muchos autores han recomendado la fortificación de la harina a nivel nacional, lo que ocurre en la actualidad en países como Chile, Estados Unidos de Norteamérica, Canadá y Sudáfrica²⁷.

Crisis epilépticas durante el embarazo

En el registro EURAP (International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) se observó que del total de pacientes epilépticas estudiadas, el 63.6% no sufrió cambios en cuanto a su control de crisis (del cual el 92.7% no presentó CE durante toda la gestación), del restante el 17.3% sufrió aumento, mientras que el 15.9% presentó un decremento en frecuencia de aparición de crisis. Del total de partos, únicamente ocurrieron CE en el 3.5%, mayoritariamente en pacientes que las presentaron durante el embarazo²⁸. En otros estudios se ha observado que entre el 8 y 46% de las pacientes presentan aumento en el número de crisis. Se cree que esto puede ser debido principalmente al mal apego, vómito, cambio inadecuado de esquema por parte del médico y falta de sueño, y no tanto al embarazo en sí (por mayor volumen de distribución y tasa metabólica) como se creía^{10,21,29}. Estos datos muestran que el riesgo de presentar CE durante el embarazo no es bajo y debido a que al retirar el tratamiento antiepiléptico este riesgo aumenta, no es recomendable por el daño que las crisis le puedan causar tanto a la madre como al hijo, a menos que exista un excelente control por más de 2 años³⁰.

En estudios realizados en Gran Bretaña se observó que los hijos de madres epilépticas que durante su embarazo presentaron más de cinco CE generalizadas, tuvieron un mayor riesgo en cuanto a alteraciones en el desarrollo cognitivo, además de que estas pacientes mostraron una mortalidad mayor a 10 veces a la de la población general, principalmente atribuido a un mal apego a tratamiento o por retirarlo^{31,32}.

Las crisis parciales no representan un riesgo para el producto, y en cuanto al efecto de las CE no convulsivas sobre el feto está poco claro y no se ha podido establecer que supongan un riesgo para el producto a excepción de traumatismos secundarios. Las crisis tónico-clónicas generalizadas pueden causar bradicardia fetal, hipoxia/acidosis fetal y materna, e incluso hemorragias fetales intracraneales; la hipoxia fetal puede afectar el desarrollo cognitivo e incluso causar un aborto espontáneo³².

Estudios prospectivos han observado que el tipo

y frecuencia de crisis no parecen relacionarse con un mayor efecto teratogénico, a pesar de que en un registro australiano mostró que dos fetos murieron en apariencia como resultado de CE incontroladas³².

Malformaciones fetales

El riesgo de presentar MC (malformaciones congénitas) en los productos de madres epilépticas es de 5 a 13.5% aproximadamente, mientras que en la población general este porcentaje oscila entre 2 y 4%^{24,31}. En un estudio en el que se recopilaban datos de 24 registros se observó que un 2.38% de los embarazos en la población general presentaron malformaciones contra un 7.4% de madres epilépticas. Dentro de las causas por las que ocurre este incremento se encuentran el efecto teratogénico de los FAE o sus metabolitos, reducción de biodisponibilidad de ácido fólico, lesión hipóxica asociada a CE de la madre durante la gestación, traumatismos debido a las crisis o aspectos genéticos como la susceptibilidad para tener malformaciones o epilepsia³³.

El periodo gestacional de mayor susceptibilidad para presentar MC (malformaciones congénitas) es durante el primer trimestre, en especial entre la tercera y octava semana después de la concepción³², por lo que no se recomienda cambiar el tratamiento fuera de este periodo ya que en la mayoría de los casos el periodo organogénico ya ha pasado, por lo que la reducción del riesgo de teratogenicidad es mínimo y el riesgo de que la madre presente CE aumenta³³.

Las malformaciones pueden ser divididas en dos categorías: mayores (MCM) y menores (MCm), las primeras representan defectos estructurales que se desarrollan durante la organogénesis y que constituyen una amenaza para la vida o el neurodesarrollo, o precisan de tratamiento quirúrgico³⁴; las malformaciones menores también llamadas dismorfias son; por lo tanto, aquellas que no amenazan la vida ni el neurodesarrollo. Entre las MCM podemos encontrar defectos del tubo neural, malformaciones cardíacas, labio y paladar hendido, hipospadias, hidrocele, criptorquidia, hernia diafragmática, estenosis pilórica, hernia inguinal o umbilical, craneosinostosis y luxación congénita de cadera, y dentro de las MCm encontramos hipoplasia digital distal, hipoplasia ungueal, úvula bífida, clinodactilia, articulaciones hiperextensibles, hipoplasia nasal, hipertelorismo, estrabismo, ptosis, puente nasal amplio, narinas antevertidas y epicantho³⁵.

De las malformaciones mencionadas, la gran mayoría son efectos secundarios de los fármacos, si bien se ha descrito que los defectos de línea media se relacionan directamente con la epilepsia. En un estudio realizado con una cohorte finlandesa se encontró que la

prevalencia de MCM era mayor en hijos de pacientes epilépticas tratadas con FAE (4.6%) que en aquellas sin tratamiento (2.8%)³⁶. Diversos estudios muestran que el riesgo de malformaciones es proporcional a los niveles séricos de los FAE³⁷ y es mayor en madres bajo politerapia que bajo monoterapia^{38,39}. Estudios realizados en Holanda, Japón y Canadá han demostrado que al cambiar la politerapia {principalmente a base de VPA, CBZ y PB (fenobarbital)} por monoterapia se reduce significativamente el riesgo de que el hijo desarrolle MC en un 2.3 a 7.3%, por lo que se recomienda la monoterapia sobre la politerapia (*grado de recomendación B*)⁴⁰⁻⁴².

Debido a la asociación de PHT (fenitoina) con algunas MCM de acuerdo a estudios realizados por Speidel y Meadow, *et al*, se ha descrito síndrome fetal de hidantoina que involucra pequeños cambios faciales y digitales (en su porción distal principalmente como hendidura palatina, nariz en silla de montar, hipertelorismo, hipoplasia ungueal, además de retraso psicomotor de grado variable^{43,44}. De la misma manera Kozma encontró en la literatura 69 instancias de una “*embriopatía de VPA*” (también llamada síndrome de ácido valpróico) fetal en el que se encuentran hendiduras orales, *filtrum* largo, puente nasal plano, raíz nasal ancha, narinas antevertidas, epicanto inferior y trigonocefalia⁴⁵.

Además de los dos descritos con antelación, existe un tercer síndrome anticonvulsivante fetal llamado “*síndrome carbamazepina fetal*” en el que se encuentra hipoplasia ungueal, alteraciones del desarrollo y anomalías craneofaciales como microcefalia, labio superior delgado, físuras palpebrales inclinadas, físuras palpebrales antevertidas, epicanto, nariz pequeña, *filtrum* largo y superficial, hipoplasia nasal, barbilla pequeña y angular, y columnela prominente³⁸.

En el 2011 Mølgaard-Nielsen publicó el estudio más grande realizado hasta el momento acerca de los FAE de nueva generación basado en una cohorte finlandesa, en el que se analizó el riesgo de utilizar estos fármacos (LTG, OXC, TPM, GBP y LEV) en mujeres epilépticas durante la gestación, se concluyó que el uso de LTG y OXC durante el primer trimestre no se asocia a un moderado o elevado riesgo de desarrollar MCM (sin poder excluir un leve riesgo) el tratamiento a base de TPM, GBP y LEV tampoco se asocia a un elevado riesgo de desarrollar MCM (sin descartar un riesgo leve-moderado)⁴⁶ (tabla 3).

El médico tratante deberá valorar cuál es el mejor tratamiento para su paciente o si es necesario modificarlo; en general, si existe buen control de las CE no es necesario cambiar el medicamento, a menos que sea factible intercambiarlo por uno con un menor riesgo publicado de MC y con el que se controlen bien las CE²⁴.

Tabla 3. Riesgo y MC asociadas a FAE.

Fármaco (monoterapia/politerapia)	Riesgo (%)	MCM congénitas con frecuencia asociadas
PB	4.9-5.7	Cardiopatías congénitas, hendiduras faciales.
PHT	4.6-7.4	Paladar hendido, hendidura facial, hipoplasia nasal y digital, defectos en el septum ventricular, hernia inguinal, hipospadias, pie equinovaro.
CBZ	2.9-4.6	Paladar hendido, espina bífida, cardiopatía congénitas, malformaciones urogenitales, circunferencia cefálica reducida al nacimiento, retraso en el desarrollo, atresia esofágica.
VPA	8.7-10.7	Defectos de tubo neural (espina bífida), hendidura facial, hipospadias, “embriopatía de VPA”.
LTG	2.7-3.7	Hendidura facial
LEV	0	
TPM	4.4-7.1	
GBP	1.7-2.4	
VGB		Defectos campimétricos adquiridos.
OXC	1.01-2.8	Malformaciones urogenitales.
Clonazepam	6.3	
Diazepam	1.2	
PHT + PB		Hemangioma cavernoso, ano imperforado, polidactilia.
PHT + CBZ		Defectos en el septum ventricular.
PHT + VPA		Coartación de aorta.
CBZ + PHT + VPA		Defectos en el septum ventricular.
CBZ + PHT + PB		Estenosis de válvula aórtica.
CBZ + VPA		Defectos del tubo neural.

10,21,37,47,72,73,55.

Para reducir el riesgo de MCM se debe evitar el uso de VPA como monoterapia durante el primer trimestre de embarazo (*grado de recomendación C*); así como, su empleo para politerapia (*grado de recomendación B*); es necesario evitar el uso de VPA comparado con CBZ (*grado de recomendación A*) y con PHT o LTG (*grado de recomendación C*)³⁷.

Debido a que se ha demostrado que el riesgo de MCM es dosis dependiente en el caso de VPA y LTG se recomienda limitar la dosis durante al menos el primer trimestre (*grado de recomendación B*)³⁷. Dosis $\leq 1,000$ mg/día de VPA están asociados a bajo riesgo de presentar MC (*nivel de evidencia II*)²⁴, mientras que dosis mayores de 1100 mg/día se encuentran relacionados con alto riesgo (aumentado el RR (riesgo relativo) de 2 a 7)^{10,23}.

Riesgo cognitivo

Diversos estudios se han realizado para comprobar la asociación entre exposición fetal a FAE y trastornos en el desarrollo cognitivo, se ha observado

que existe un riesgo significativo ante algunos FAE y este persiste a lo largo de todo el embarazo y no sólo durante el primer trimestre debido a que a pesar de que el periodo crítico del desarrollo encefálico va de la tercera semana a la décimo sexta, el desarrollo puede alterarse posteriormente durante el crecimiento encefálico y su diferenciación^{37,47}.

La exposición fetal a politerapia se ha asociado a una inteligencia verbal disminuida^{48,49}. En hijos de pacientes epilépticas bajo monoterapia con VPA durante el embarazo se han observado mayores requerimientos educativos, menor rendimiento neuropsicológico y CI (coeficiente intelectual) verbal disminuido¹⁰, pero al parecer en el caso de PB, PHT y OXC el mayor riesgo no es significativo^{32,50}. Al analizar la función cognitiva en pacientes expuestos *in-utero* a CBZ, no se observó una diferencia significativa en cuanto al FSIQ (*Full Scale Intelligence Quotient*) y VIQ (*Verbal Intelligence Quotient*), pero sí en el PIQ (*Performace Intelligence Quotient*), lo que significa que es probable una disminución en la inteligencia verbal⁴⁹. Aún existe una falta de evidencia en cuanto a la asociación de los nuevos FAE (TGB, GBP y LEV) y riesgo cognitivo³².

En hijos de madres epilépticas no expuestos a FAE durante la gestación, la asociación no es clara; en un estudio realizado por Gaily E, et al, se observó un mayor riesgo de presentar trastornos del desarrollo cognitivo en hijos expuestos a convulsiones maternas durante el embarazo⁵⁰, pero en un estudio recién por Katz J, et al, esta relación no fue evidente^{51,37}.

Niveles séricos de los FAE durante el embarazo

La farmacocinética de medicamentos antiepilépticos durante el embarazo se ve alterada por el aumento de peso corporal, unión a proteínas plasmáticas, cambios en el metabolismo y aclaramiento.

Se ha observado que el embarazo quizás aumenta el aclaramiento de LTG, y esto se asocia a un incremento en la frecuencia de CE. Estudios *clase I* demuestran que existe alta probabilidad de que los niveles de CBZ sufran una leve reducción (9% durante el primer trimestre y 12 % durante el tercero) al igual que en el caso de PHT. En cuanto a la OXC y LEV, también se ha asociado una probable disminución de los niveles séricos en dos estudios *clase III* para el primero y un estudio *clase II* para el segundo³⁷.

No se ha demostrado que el aclaramiento de PB, VPA, PRM y ESM se encuentre aumentado de manera clínicamente significativa en pacientes embarazadas^{10,37}.

En pacientes epilépticas la meta terapéutica es utilizar la mínima dosis efectiva del FAE, por lo tanto se recomienda determinar los niveles séricos del

FAE en la etapa previa al embarazo durante un periodo de buen control de CE, y utilizar este valor como *meta* durante la gestación¹⁰.

Nuevos estudios recomiendan el monitoreo trimestral de los niveles séricos de los FAE, y un seguimiento más frecuente (mensual) en pacientes bajo tratamiento con LTG (*grado de recomendación B*), LEV y OXC (*grado de recomendación C*)^{10,37}, así como en pacientes con epilepsia descontrolada y aquellas que presenten efectos adversos significativos¹⁰.

Diagnóstico prenatal de malformaciones fetales

Las guías clínicas recién recomiendan que pacientes epilépticas, en especial aquellas bajo tratamiento antiepiléptico, deben someterse a un ultrasonido estructural en las semanas 11 a 13 de gestación en busca de defectos graves del desarrollo (*grado de recomendación C*), principalmente cranea y defectos de línea media, y repetir el estudio alrededor de la semana 20 ya que durante estas es posible identificar fisuras orofaciales, defectos cardíacos y anomalías del desarrollo de tubo neural caudal^{10,21,24,52}.

El empleo de marcadores bioquímicos en sangre materna que incluyan la alfa-fetoproteína (AFP) tiene su máxima utilidad entre la semana 15 a 20 de la gestación.

En aquellas pacientes bajo tratamiento antiepiléptico, en especial a base de VPA o CBZ, deben medirse los niveles de α -fetoproteína sérica en las semanas 14 a 16 de gestación, en caso de niveles anormales sin una ecografía que justifique estos resultados, se recomienda realizar una amniocentesis dentro de las semanas 15 y 16 para determinar los niveles de α -fetoproteína y acetilcolinesterasa que en caso de resultar normales excluyen los defectos de tubo neural y de pared abdominal con un alto grado de confianza²⁴. La α -fetoproteína sérica por sí sola tiene una sensibilidad cercana al 100 % de detectar anencefalia y del 65 a 86% para diagnosticar defectos del tubo neural¹⁰, y defectos abiertos del tubo neural y pared abdominal; en conjunto la α -fetoproteína sérica con el ultrasonido de alta resolución tienen una sensibilidad mayor al 95%, pero cuando se incluyen los niveles obtenidos por amniocentesis, este valor aumenta a más del 99%⁵³.

Se recomienda además del ultrasonido estructural, realizar un ecocardiograma fetal, ya que este puede aumentar la sensibilidad de detectar defectos cardíacos hasta en un 85%^{54,55}.

Complicaciones obstétricas y perinatales

La mayoría de pacientes epilépticas tienen partos sin complicaciones, a pesar de esto, existe riesgo

considerable debido a que factores como la hiperventilación, privación de sueño, dolor y estrés aumentan el riesgo de sufrir una crisis epiléptica durante el parto. Se ha observado que en promedio del 1 al 2% de las pacientes con epilepsia activa (léase con ataques continuos o necesidad de tratamiento⁵⁶) tendrá una crisis tónico-clónica durante el parto (de acuerdo a EURAP este porcentaje es del 3.5%⁵⁷), y aproximadamente el mismo porcentaje tendrá una crisis dentro de las 24 hs posparto⁵⁸; debido a que estos ataques pueden ocasionar hipoxia; por lo tanto, efectos deletéreos en el producto, se recomienda que el parto se realice en un centro médico con equipo de resucitación materno-fetal⁵⁹, que se administre el FAE que la paciente tomó durante el embarazo de manera continua durante el trabajo de parto. En caso de requerir administrar corticosteroides en pacientes que toman FAE IE, se deberá administrar una mayor dosis del primero para evitar síndrome de distress respiratorio en el neonato^{21,60}. En caso de ocurrir una crisis, se debe monitorizar mediante cardiotocografía continua (CTG) y administrar una benzodiacepina vía IV, ya sea diazepam o lorazepam. Cabe mencionar que el parto en agua no es recomendado en estas pacientes¹⁰.

De acuerdo al nivel de evidencia II, los niños expuestos a FAE *in útero* tienen el doble de riesgo de la población general de nacer pequeños para su edad gestacional³⁷.

No se ha demostrado que el riesgo de complicaciones obstétricas como preeclampsia, placenta previa y parto prematuro sea mayor como anteriormente se creía⁶¹. Hijos de madres epilépticas no tienen un mayor riesgo de muerte perinatal de acuerdo a nivel de evidencia II³⁷, a pesar de que anteriormente se creía que este riesgo era más del doble que el esperado.

De acuerdo a nivel de evidencia II hijos de madres epilépticas expuestos *in útero* a FAE tienen aproximadamente el doble de riesgo que la población en general de tener un APGAR a un minuto <7³⁷.

Acerca de si existe un mayor riesgo de requerir un nacimiento por cesárea, no se ha comprobado por estudios de mayor categoría de clase III⁶².

Es posible que pacientes con epilepsia y tabaquismo tengan mayor riesgo de tener contracciones prematuras de acuerdo a un estudio clase II, aunque un estudio clase I demostró que este riesgo es bajo (el RR no es probable que supere 1.5:1). Asimismo, no hay evidencia para afirmar o refutar riesgo de aborto, aunque el RR no es probable que supere 2:1⁶².

Riesgo hemorrágico

Se cree que un evento hemorrágico durante las

primeras 24 hs posparto en el recién nacido es más probable que suceda en hijos de pacientes que toman FAE inductor enzimático⁶³ debido a deficiencia de vitamina K¹⁰; por esto anteriormente se recomendaba la administración vía oral de 20 mg/día de vitamina K durante el último mes de embarazo a estas pacientes²¹. Harden CL, et al en un meta-análisis no encontró evidencia suficiente para afirmar el mayor riesgo hemorrágico, ni la eficacia de la vitamina K, como profiláctico para evitar un evento hemorrágico en hijos de pacientes con FAE inductores enzimáticos^{64,65}.

En las guías clínicas más actuales se recomienda la administración prenatal de vitamina K1, (fitomedianona) al nacimiento (*grado de recomendación A*)^{24,65}.

Lactancia

Es actualmente un problema que preocupa a las mujeres epilépticas en gran medida, lo que lleva a que sea una población que por iniciativa propia evite amamantar, o lo haga durante un menor tiempo que la población en general⁶⁵.

Todos los FAE pasan a la leche materna aunque en proporciones distintas, medidas en razón m/s (concentración en leche materna / concentración sérica)⁶⁶. Se ha observado que la curva de concentración de FAE en leche materna sigue un patrón semejante a la curva de concentración plasmática con una variable leve de retraso; asimismo, se ha visto que la concentración varía a lo largo de la tetada e incluso de una mama a otra. Factores esenciales para tomar en consideración son el tejido adiposo, proteinemia y grado de unión a proteínas^{67,68}.

La cantidad de fármaco que se transfiere; es por lo general, menor vía leche materna comparada con la vía placentaria⁶⁵, pero a pesar de esto los mecanismos de metabolismo y eliminación en el neonato y lactante menor no están del todo desarrollados, por lo que se ha observado una acumulación de LTG en niños de madres que toman altas dosis de este FAE, lo que ha llevado a proponer la monitorización de niveles séricos en estos pacientes, e incluso evitar este fármaco en madres de hijos con inmadurez hepática reflejada por una hiperbilirrubinemia, principalmente en el caso del PB⁶⁹.

Se ha dividido a los FAE en grupos de acuerdo a la probabilidad en cuanto a la importancia clínica de la concentración del fármaco en la leche materna; la PRM y LEV tienen un grado de importancia probable (un estudio clase I y estudios clase II de soporte), la GBP, LTG y TPR entran dentro del grupo de posible importancia (un estudio clase II), es improbable que el VPA, PB, PHT y CBZ tengan un grado de importancia relevante (un estudio clase I y clase II de soporte) y el efecto de la

ESM se considera indeterminado (estudio *clase III*)⁶⁴.

Se han descrito manifestaciones clínicas observadas en neonatos y lactantes como efectos adversos de los FAE, en general estos son signos de depresión del sistema nervioso central como somnolencia, pobre succión, irritabilidad, vómito, pobre ganancia de peso, hiperreactividad, hipotonía, letargia, apnea, cianosis, temblor, convulsiones; pero se ha observado una disfunción hepática que se manifiesta con ictericia en niños expuestos a CBZ y PB principalmente, el VPA además puede causar anemia, trombocitopenia y petequias⁷⁰.

En las guías clínicas actuales se recomienda que toda madre epiléptica debe amamantar ya que los beneficios superan el pequeño riesgo de efectos adversos, además se permite que durante la lactancia se tome cualquier FAE, que en caso de que se observe el niño expuesto al fármaco (principalmente PB, benzodiacepinas y PRM) comienza con signos de depresión del SNC (sistema nervioso central), la leche materna se podrá alternar con fórmula, (*grado de recomendación C*)²¹. Además se sugiere dividir la dosis total diaria en varias tomas para que la cantidad que pase a la leche sea la mínima posible y de ser posible amamantar después de algunas horas de haber consumido el fármaco²⁴. Artículos recién recomiendan que madres que toman PB, benzodiacepinas y PRM comiencen con un régimen mixto (lactancia materna alternada con fórmula) durante la primera semana de vida del niño por la pobre eliminación de estos fármacos en neonatos; y a aquellas que toman ZNS y ESX se les sugiere seguir un régimen mixto durante todo el periodo de lactancia⁷¹⁻⁷⁴.

CONCLUSIÓN

El adecuado manejo de la epilepsia en pacientes en edad reproductiva, que cursan un embarazo es fundamental para prevenir una serie de eventos indeseados desde la preconcepción hasta la lactancia. La elección del método anticonceptivo más adecuado reduce de manera importante el riesgo de embarazo; la modificación, eliminación o continuación del esquema farmacológico antiepiléptico y empleo apropiado del ácido fólico disminuyen el riesgo de malformaciones congénitas y riesgo cognitivo. Además el uso de vitamina K al nacimiento evita eventos hemorrágicos. Por desgracia en México algunos ginecólogos, neurólogos e incluso pediatras que tratan a estas pacientes, desconocen algunas de las medidas que se deben tomar ante estas pacientes y por lo tanto suponemos que las complicaciones que se tratan de evitar con estas recomendaciones son mayores a las que se deberían observar.

AGRADECIMIENTOS

A la dras. Iliana González Hernández por su apoyo en la revisión de este artículo y Dora Gilda Mayén Molina, especialista en Genética Humana, por su apoyo en la redacción de las secciones malformaciones fetales, riesgo cognitivo y diagnóstico prenatal de malformaciones fetales.

REFERENCIAS

1. Vélez L C. Epidemiología de la epilepsia en niños. *Epilepsia*, progresos en el tratamiento. México: Centro de Comunicación Ciba. 1983.
2. Figueroa AS. Aspectos psicosociales de la epilepsia. *Arch Neurocién* 2004;9(3):135-42.
3. WHO, Factsheet 999, epilepsy, www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html revisada el 1° de junio del 2010.
4. Kaaja E, Kaaja R. Major malformations in the offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003; 60(4):375-579.
5. Lorenzato R, Cavalli R, Duarte G, Sakamoto A, Mauad F, Nogueira A. Epilepsy and pregnancy: evolution and fetal outcome. *RGO* 2002;24(8):521-6.
6. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester Minnesota 1940-1980. *Epilepsia* 1991;32:429-45.
7. INEGI. Estadísticas a propósito del día internacional de la mujer, <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2011/mujer11.asp?s=inegi&c=2784&ep=53>. Revisada en 03 de abril del 2102
8. Artama M, Isojärvi J, Raitanen J. Birth rate among patients with epilepsy: a nationwide population-based cohort study in Finland. *Am J Epidemiol* 2004;159:1057-63.
9. Schachter SC, Schomer DL. The comprehensive evaluation and treatment of epilepsy. San Diego, CA: Academic Press; 1997:207-32.
10. Walker SP, Permezel M, Berkovic SF. The management of epilepsy in pregnancy. *BJOG* 2009;116:758-67.
11. Isojärvi J. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: antiepileptic drug related mechanisms. *Seizure* 2008;17: 111-9.
12. Artama M, Isojärvi J, Auvinen A. Antiepileptic drug use and birth rate in patients with epilepsy - a population-based cohort study in Finland. *Hum Reprod* 2006;21:2290-5.
13. Nájera DC, Gutiérrez AM. Epilepsia en la mujer, por qué es especial. *Acta Neurol Colomb* 2005;21:7-11.
14. Schwenkhausen AM, Stodieck SRG. Which contraception for women with epilepsy. *Seizure* 2008;17(2):145-50.
15. O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for woman with epilepsy. *Epilepsia* 2006;57(9):1419-22.
16. Guberman A. Hormonal contraception and epilepsy. *Neurology* 1999;1:538-40.
17. Serrano PJ, Casado JL, Mercadé JM, Altuzara A. Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: Tratamiento antiepiléptico en situaciones especiales. *Rev Neurol* 2005;40(11):683-95.
18. De la Peña P. Anticoncepción y epilepsia. En: Forcades MI. Epilepsia y mujer. 2° ed. Madrid: Harcourt; 2002.
19. Herzog AG, Farina EL, Blum AS. Serum valproate levels with oral contraceptive use. *Epilepsia* 2005;46(6):970-1.
20. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(9):117-24.

21. Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008;49:172-5.
22. Serrano PJ, Casado JL, Mercadé JM, Altuzara A. Guía terapéutica en epilepsia de la sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: Tratamiento antiepiléptico en situaciones especiales. *Rev Neurol* 2005;40(11):683-95.
23. Anónimo. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). *Neurol* 1998;51:944-8.
24. Chadwick D. The discontinuation of AED therapy. In Pedley TA, Meldrum BS eds: Recent advances in Epilepsy. Edinburgh: Churchill Livingstone 1985;111-24.
25. Kampman MT. Folate status in women of child-bearing age with epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;75:52-6.
26. Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J. The Australian register of antiepileptic drugs in pregnancy: the first 1002 pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:468-74.
27. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy. Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology* 2006;66:354-60.
28. Schmidt D, Canger R. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:751-5.
29. Vajda FJE. Treatment options for pregnant women with epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(11):1859-68.
30. LaJoie J, Moshe JL. Effects of seizures and their treatment on fetal brain. *Epilepsia* 2004;45(8):48-52.
31. Meador K. Neurodevelopmental outcomes of children born to mothers with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004;71(2):38-41.
32. Gutiérrez AM, Ruiz AM. La embarazada con epilepsia: recomendaciones para su evaluación y manejo. *Acta Neurol Colomb* 2005;21(1):66-72.
33. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB. Practice parameter update: Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy: Teratogenesis and perinatal outcomes. *Neurology* 2009;73:133-41.
34. Vélez A, Ortiz PA. Problemas de los hijos de madres con epilepsia. *Acta Neurol Colomb* 2005;21(1):73-81.
35. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in the offspring. *Neurology* 2005;64:1874-8.
36. Samren EB, van Duijn CM, Kock S. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(9):981-90.
37. Jager-Roman E, Deichl A, Jacob S. Fetal growth major malformations and minor abnormalities in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986;108:997-1004.
38. Saiz-Díaz RA, Porta Etessam J, García Morales I. Epilepsia y embarazo. *Neurología* 2000;15:461.
39. Martínez Ferri M. Malformaciones y lesiones fetales en las embarazadas epilépticas. En: Forcades MI. Epilepsia y mujer. 2º ed. Madrid: Harcourt;2002.
40. Lindhout D, Meinardi H, Meijer JWA. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992;42(5):94-110.
41. Keneko S, Otani T. Malinfants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1992;42(5):68-74.
42. Hanson JW, Smith DW. The fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr* 1975;87:285-90.
43. Colmes L, Harvey E, Coull B. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *New England J Med* 2001;344(15):1132-8.
44. Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet* 2001;98:168-75.
45. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011;305(19):1996-2002.
46. Moore KL, Persaud TVN. Embriología clínica. 8 ed. Barcelona: ELSEVIER; 2008.
47. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;62(1):8-9.
48. Banach R, Boskovic R. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf* 2010;33(1):73-9.
49. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Granström ML. Intelligence of children of epileptic mothers. *J Pediatrics* 1988;113:667-84.
50. Katz JM, Pacia S, Devinsky O. Current management of epilepsy and pregnancy: Fetal outcome, congenital malformations, and developmental delay. *Epilepsy and Behavior* 2001;2:119-23.
51. Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology* 2003;61(2):S23-6.
52. Pennel PB. Pregnancy in the women with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Seminars in neurology* 2002;22(3):299-307.
53. Pennel PB. Pregnancy in the women with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Seminars in neurology* 2002;22(3):299-307.
54. Pirie AM. Epilepsy in pregnancy. *J R Coll Physicians Edinb* 2005;35:236-8.
55. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/> Revisada en mayo 2012
56. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy. *Neurology* 2006;66:354-60.
57. Bady A. Epilepsy and pregnancy, a prospective study of 154 pregnancies in epileptic women. Helsinki, Finland: University of Helsinki, 1982.
58. Betts T, Crawford P. *Women and epilepsy*. London, UK: Martin Dunitz, 1998;27-8.
59. Sabers A. Complications during pregnancy and delivery. In: Tomson T, Gram L, Sillanpää M, et al, eds. *Epilepsy and pregnancy*. Chichester, UK: Wrightson Biomedical Publishing Ltd 1997;105-11.
60. Yerby MS. Contraception, pregnancy and lactation in women with epilepsy. *Baillieres Clin Neurol* 1996;5:887-908.
61. Harden CL, Hopp J, Ting TY. Academy of Neurology and American Epilepsy Society Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American seizure frequency. *Neurology* 2009;73:126-32.
62. Clarkson P, James A. Parenteral vitamin K: the effective prophylaxis against haemorrhagic disease for all newborn infants. *N Z Med J* 1990;103:95-6.
63. Harden CL, Pennell PB. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding. *Epilepsia* 2009;50(5):1247-55.
64. Ito S, Moretti M, Liao M, Koren G. Initiation and duration of breastfeeding in women receiving antiepileptic drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:881-6.
65. Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P. Population based prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *Br Med J* 2000;321:674-5.
66. Matheson I, Skjaeraasen J. Milk concentrations of flupenthixol, nortriptyline and zuclopenthixol and between breast

- differences in two patients. *Eur J Pharmacol* 1988;35:217-20.
67. Fleishaker JC, Desai N, McNamara PJ. Factors affecting the milk to plasma drug concentration ratio in lactating women: physical interactions with protein and fat. *J Pharmacol Sci* 1987;76:189-93.
68. Liporace J, Kao A, D'Abreu A. Concerns regarding lamotrigine and breast-feeding. *Epilepsy Behav* 2004;5:102-5.
69. Chen L, Liu F, Yoshida S. Is breast-feeding of infants advisable for epileptic mothers taking antiepileptic drugs? *Psychiatry and clinical neurosciences* 2010;64(5):460-8.
70. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008;17:141-4.
71. Eadie MJ. Antiepileptic drugs as human teratogens. *Expert Opin. Drug Saf.* 2008;7(2):195-209.
72. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposure. *Reprod Toxicol* 2002;16(1):9-17.