



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE MEDICINA
CLÍNICA GINECOTOCOLÓGICA "B"
PROF. DR. WASHINGTON LAURÍA MORGADES

EPILEPSIA Y EMBARAZO

MONOGRAFIA POSTGRADO DE GINECOTOCOLOGIA

Dra. María Noel Gómez Sambucetti

Montevideo, Noviembre 2019

Índice

1. Introducción
2. Cambios fisiológicos en el embarazo
3. Definiciones
 - 3.1. Epilepsia
 - 3.2. Crisis epiléptica
 - 3.3. Convulsión
4. Epidemiología
5. Presentación clínica
 - 5.1. Crisis Parciales simples/complejas
 - 5.2. Crisis Generalizadas
 - 5.3. Estatus epiléptico
6. Etiología
7. Efectos del embarazo sobre la epilepsia
8. Efectos de la epilepsia sobre el embarazo
9. Diagnóstico
10. Otras causas de convulsiones
11. Tratamiento
 - 11.1. Fármacos antiepilépticos de uso crónico en todos los pacientes
 - 11.2. Farmacocinética farmacodinamia
 - 11.3. Tratamiento de la crisis convulsiva
 - 11.4. Tratamiento de la crisis durante el Trabajo de Parto
12. Riesgos y complicaciones de los fármacos.
 - 12.1. Malformaciones fetales
 - 12.2. Hemorragia fetal
 - 12.3. Efectos a nivel neonatal y a largo plazo
13. Control preconcepcional
 - 13.1. Planificación
 - 13.2. Ajuste de medicación
 - 13.3. Elección del fármaco
 - 13.4. Suplementación
14. Control obstétrico
 - 14.1. Exámenes complementarios maternos
 - 14.2. Estudios para detección de Malformaciones
 - 14.3. Prevención de hemorragia materna y neonatal
 - 14.4. Vía de finalización
15. Puerperio
 - 15.1. Antiepilépticos y lactancia
16. Conclusiones
17. Bibliografía

1-Introducción:

La epilepsia es una de las afecciones neurológicas más comunes que afecta a las mujeres en edad reproductiva.

Las personas con epilepsia siguen siendo estigmatizadas y tienen una menor calidad de vida que las personas con otras enfermedades crónicas.

Aunque la mayoría de las mujeres con esta patología tiene un embarazo normal, existe un riesgo materno y fetal aumentado ya sea por la epilepsia en sí, por los fármacos anticonvulsivos que recibe.

Es la causa más frecuente de convulsiones en la gestante.(1)

Las crisis convulsivas se consideran una urgencia vital durante la gestación y deben tratarse siempre.(2)(3)

La exposición a los fármacos antiepilépticos durante la gestación se asocia a un aumento del riesgo de Malformaciones fetales y puede tener un efecto adverso sobre el crecimiento fetal y el desarrollo cognitivo.

Por eso implica un desafío terapéutico lograr el control de las crisis, evitando efectos deletéreos fetales con la elección de los fármacos.

Es de gran importancia la planificación preconcepcional en estas pacientes.(4)

2-Cambios fisiológicos en el embarazo:

El embarazo conlleva a una serie de cambios fisiológicos en la mujer, que pueden ser fuente de enfermedades: ya sea activando patologías preexistentes, favoreciendo cuadros intercurrentes o desarrollando patologías inherentes a su estado.(1)

Las enfermedades propias del sistema neurológico no son excepción a esto, pudiendo observarse complicaciones neurológicas secundarias a patologías del embarazo, tales como encefalopatía de Wernicke en hiperémesis gravídica y encefalopatía posterior reversible (PRES) en Eclampsia, así como también manifestaciones de otros cuadros neurológicos, siendo ejemplos de esto epilepsia, enfermedades cerebrovasculares (infartos cerebrales, hemorragias, trombosis venosa cerebral), neoplasia intracerebral y patologías neurológicas periféricas (miastenia gravis, hernia discal y neuropatías por atrapamiento).(1)(5)

Hormonas esteroideas:

Los estudios experimentales y clínicos han demostrado que las convulsiones son influenciadas por las hormonas sexuales femeninas estrógeno y progesterona.

En general, el estrógeno reduce el umbral de convulsiones y la progesterona lo eleva.(6)

Los estrógenos tienen un efecto excitatorio directo sobre la membrana neuronal, aumentando la unión del glutamato a los receptores de N-methyl- D-aspartato (NMDA), especialmente a nivel de ciertas áreas del hipocampo (neuronas piramidales hipocámpales CA1): “efecto proconvulsivante”.

La progesterona y particularmente algunos de sus neurometabolitos activos (alopregnanolona), producen un efecto inhibitorio directo sobre la membrana

neuronal, ejercido a través de potenciación del efecto GABA: “efecto anticonvulsivante”.(7)(8)

La progesterona además reduce la motilidad intestinal interfiriendo en la secreción de moco y pH gástrico, lo que afecta la absorción del medicamento anticonvulsivante.(9)

Cambios sistémicos que alteran propiedades de los fármacos:

Algunos cambios hemodinámicos durante la gestación afectan el metabolismo de los fármacos antiepilépticos: hay un aumento del volumen plasmático lo que produce mayor volumen de distribución, aumenta el flujo renal produciendo mayor clearance renal, hay disminución de la concentración de albúmina, lo que modifica la unión de los fármacos a las proteínas, existe inducción del sistema P-450 hepático.

Se produce enlentecimiento del vaciado gástrico, aumento del PH gástrico, disminución de la motilidad intestinal que lleva a una menor absorción del medicamento, hay cambios en el peso y el porcentaje de grasa corporal.(3)(10)

Estos cambios son más marcados en el tercer trimestre, pero el efecto sobre el nivel del fármaco anticonvulsivante es más impredecible y depende directamente del tipo de fármaco utilizado. (3)(8)(10)(11)

Se ha observado que las crisis aparecen con mayor frecuencia durante el primer trimestre de embarazo.(9)

3-Definiciones:

3.1 Epilepsia:

La epilepsia es un trastorno del sistema nervioso central crónico caracterizado por la repetición de dos o más crisis epilépticas no provocadas por una causa inmediatamente identificable.(2)

La ocurrencia de una única crisis no permite el diagnóstico de epilepsia, a no ser que haya factores predisponentes claros para tener una nueva crisis (por ejemplo una lesión cerebral subyacente o un Electroencefalograma (EEG) claramente anormal).

No todas las epilepsias se caracterizan por presentar convulsiones ni todas las convulsiones son epilépticas.(2)

3.2 Crisis epiléptica:

Una crisis epiléptica es la manifestación clínica de una descarga neuronal excesiva e hipsincrónica que suele ser autolimitada.

Dependiendo del área cerebral afectada la crisis tiene manifestaciones diversas (motoras, sensitivas, psíquicas, etc.).

Las crisis se originan por diversos mecanismos que suelen producir un exceso de excitación neuronal o un defecto de inhibición.(2)

3.3 Convulsión:

Es una alteración transitoria de la función cerebral causada por una actividad neuronal eléctrica anormal, paroxística e hipersincrónica en la corteza cerebral. Las convulsiones pueden ser el resultado de una disfunción primaria del SNC o de una causa subyacente.(12)

4-Epidemiología:

La epilepsia es la enfermedad neurológica potencialmente mortal más común, afecta a unos 50 millones de personas en todo el mundo.(13)

Tiene una prevalencia a nivel mundial de 0,6-1,0%.(9)

En nuestro país, un estudio epidemiológico de comunidad ha mostrado que su prevalencia es de 1,14%, estimándose por tanto unas 30.000 personas con epilepsia en Uruguay(14)

Es el segundo trastorno neurológico más frecuente durante la gestación después de la migraña.(2)

La causa más común de crisis convulsivas durante el embarazo está dada por la Epilepsia preexistente(5)(8)

Aproximadamente 1 de cada 200 gestantes presenta epilepsia (0.5%) y el 95% reciben tratamiento antiepiléptico.

Aproximadamente el 90% de estos embarazos se desarrollan de manera normal.(9)

Aproximadamente el 1-2% de gestantes epilépticas presentan crisis tonicoclónicas durante el parto.(2)(5)

Se describe un aumento de 10 veces en la mortalidad materna al comparar mujeres embarazadas con epilepsia y aquellas sin esta enfermedad.(5)(15)(16)(17)

5-Presentación Clínica:

5.1 Crisis parciales:

Las crisis parciales son aquellas que se originan en un lugar concreto del cerebro (tienen un foco) y son, por tanto, de origen temporal, frontal, occipital o parietal.

Pueden ser:

- **Simple:** si no se asocian a pérdida de contacto con el medio externo: consisten en sensaciones o percepciones anormales de tipo visual, sensitivo, psíquico u olfatorio, o en una actividad motora (movimientos clónicos, posturas tónicas).
- **Complejas:** si hay una alteración de la conciencia con pérdida de la capacidad de respuesta durante la crisis.
Se caracterizan por mirada ausente y la realización de actos más o menos complejos (automatismos manuales desorganizados u organizados, movimientos de deglución o chupeteo, etc.) y amnesia de lo sucedido durante el período que dura la crisis y el inmediato período postcrítico.

El 50% de los pacientes con crisis parciales presentan generalización secundaria.(2)

5.2 Crisis generalizadas:

Las crisis generalizadas son aquellas cuyas manifestaciones clínicas responden a la activación de ambos hemisferios cerebrales.

Pueden ser:

- Convulsiva: presentan actividad motora (como son las crisis tónico-clónicas, mioclónicas o tónicas).
Las crisis tónico clónicas son las más frecuentes y se caracterizan por la pérdida de conciencia, una fase tónica de aproximadamente 10-20 segundos, una fase clónica de duración variable y estupor postcrítico que puede durar desde varios minutos hasta horas.
Generalmente se produce amnesia del episodio, relajación de esfínteres y mordedura lateral de la lengua.
- No convulsivas (ausencias o atónicas).(2)

5.3 Estatus epiléptico

Situación de convulsión persistente en el tiempo, la definición estándar es de más de 30 minutos o bien cuando las crisis comiciales se repiten frecuentemente sin permitir recuperar el nivel de conciencia o la normalidad intercrisis.

Menos del 1% de las pacientes epilépticas presentan un status epiléptico durante la gestación.(2)

La aparición de estado epiléptico durante el parto es muy infrecuente, apareciendo en menos del 0,1 %.(18)

6-Etiología:

La etiología de las convulsiones cubre un amplio espectro de enfermedades y trastornos.

Las primeras crisis aparecen antes de los 20 años de edad en el 75 % de los casos y antes de los 10 años de edad en el 50 % de los casos.

En el 70 % de los casos no se encuentra ninguna causa orgánica y la epilepsia se califica de idiopática.(19)

La distinción de etiología es crítica, porque la terapia debe dirigirse al trastorno subyacente, así como al control de las convulsiones.(12)

Idiopáticas:

La base de la epilepsia es genética y no hay lesión evidente en la Resonancia Magnética.

Ejemplos: Ausencia infantil, Ausencia Juvenil, Epilepsia juvenil Mioclónica, Epilepsia con crisis de gran mal.

Criptogénéticas:

Se supone que existe una lesión focal pero no es visible con las técnicas de neuroimagen convencionales.

Sintomáticas:

Las crisis son secundarias a una etiología conocida, en general con lesión acompañante.

Ejemplos: trastornos metabólicos, alteraciones de la migración neuronal, tumores, ACV.

Se reconocen factores desencadenantes de las crisis:

-deprivación del sueño, estrés, ingesta de alcohol, drogas.(2)

7-Efectos del embarazo sobre la Epilepsia:

El embarazo se asocia con una serie de cambios fisiológicos, endócrinos y psicológicos, cualquiera de los cuales puede contribuir a reducir el umbral de convulsiones.(15)

Durante la gestación la frecuencia de las convulsiones permanece sin cambios en el 60% de las pacientes epilépticas, aumenta en el 20% y disminuye en el 20%.(5)(20)

Un buen predictor de la recaída de las convulsiones durante el embarazo es la frecuencia de las convulsiones previas al embarazo.(15)

Mujeres que han presentado convulsiones en los dos años previos a la concepción tienen un riesgo mayor de desarrollar convulsiones en período antenatal, intraparto y posparto, en comparación a mujeres con epilepsia en las que su última crisis fue hace más de dos años.(5).

Las crisis aparecen más frecuentemente en el primer trimestre(2)(5)(7)(9)

Hoy se sabe que la mujer epiléptica bien controlada, en su mayoría, no tendrá alteraciones en la frecuencia de crisis durante el embarazo(8)

El agravamiento de las crisis epilépticas se ha relacionado con:

- Cambios hormonales: Aumento de las concentraciones de hormonas esteroideas, (aumento de los estrógenos)
- Alteraciones metabólicas: incremento del volumen de agua y retención de sodio, aumento de peso, hipomagnesemia.
- Alteraciones psicológicas: aumento del estrés y ansiedad.
- Trastornos del sueño: privación de sueño por náuseas, lumbalgia, nicturia, movimientos fetales.
- Adherencia al tratamiento: falta de cumplimiento terapéutico, abandono de la medicación por temor a los efectos teratogénicos.
- Cambios farmacológicos: disminución de las concentraciones plasmáticas de fármacos antiepilépticos por mala absorción intestinal, disminución en la unión a proteínas, disminución de la albumina, aumento del clearance renal.(2)(3)(11)

8-Efectos de la epilepsia sobre el embarazo:

Existe un número significativo de complicaciones durante el embarazo, que son más frecuentes en las mujeres epilépticas.

Complicaciones obstétricas y fetales:

A nivel materno aumenta el riesgo de:(2)(21)

- Aborto
- Amenaza de parto de pretérmino (APP)
- Metrorragias
- Hiperemesis gravídica
- Anemia
- Desprendimiento de placenta normoinsera (DPPNI)
- Rotura prematura de membranas ovulares (RPMO)
- Corioamnionitis
- Eclampsia
- Trabajo de parto prolongado
- Intervencionismo obstétrico
- Cesáreas.

A nivel fetal:

- Malformaciones por los fármacos
- Bradicardia
- Hemorragias intracraneales
- Muerte fetal.

Algunas de estas complicaciones se atribuyen al efecto directo de las crisis epilépticas, mientras que otros se atribuyen a la combinación de la terapia anticonvulsivante y las crisis.

El control de crisis continúa siendo la mejor herramienta terapéutica para evitar dichas complicaciones.(2)(8)(19)

-Las crisis convulsivas, especialmente las de tipo tónico clónico generalizadas, pueden ser de alto riesgo durante el trabajo de parto.

Las convulsiones generalizadas tónico-clónicas producen: acidosis láctica, hipoxia materna, elevación de la PA, aumento de la presión intraabdominal, hipoventilación y redistribución del flujo sanguíneo cerebral comprometiendo la circulación uteroplacentaria produciendo bradicardia fetal, mayor riesgo de hipoxia y muerte en el recién nacido.

También se asocian a retardo en el desarrollo del niño. (2)(8)(10)

-Las crisis parciales simples y complejas no implican un riesgo materno o fetal.(2)

-Las crisis no convulsivas no generarían efectos en el feto, sí existe riesgo de traumatismo materno secundario y pueden interferir en la cooperación de la madre durante el trabajo de parto

(2)(8)

- El estado de mal epiléptico constituye una emergencia pues puede afectar gravemente tanto la salud materna como fetal ,puede asociarse a mortalidad materna (3-7%). (2) (11)(19)

9-Diagnóstico de epilepsia en el embarazo:

La mayoría de las mujeres epilépticas ha tenido convulsiones antes del embarazo.

En raras ocasiones, pueden experimentar convulsiones sólo durante el embarazo, lo que se denomina epilepsia gestacional, no presentando convulsiones entre embarazos.(6) Otro subgrupo puede tener su primera convulsión durante el embarazo y, a partir de entonces, puede continuar teniendo convulsiones recurrentes espontáneas.

En mujeres embarazadas, la epilepsia se define como la presencia de una o más convulsiones recurrentes no provocadas.

La evaluación diagnóstica en una paciente embarazada con convulsiones de nueva aparición implica obtener una historia clínica detallada, un examen físico y realizar las pruebas complementarias si son necesarias.(3)

10-Otras causas de convulsiones en la gestante:

Ante la aparición de síntomas o signos sugerentes de alteraciones del sistema nervioso en una mujer gestante, es necesario tener presente el amplio espectro de diagnósticos diferenciales implicados.

En el caso de un primer cuadro convulsivo que se presenta en una mujer embarazada sin antecedentes, deben descartarse:(5)

- Estados hipertensivos del embarazo preeclampsia/eclampsia:
encefalopatía hipertensiva, edema cerebral, vasoespasma
- Infarto isquémico, hemorragias, aneurismas cerebrales, trombosis.
- Tumores, abscesos, malformaciones arteriovenosas.
- Infecciones: encefalitis, meningitis
- Fiebre
- Migraña complicada
- Toxicidad farmacológica /drogas: anfetaminas, antipsicóticos, cocaína, Alcohol.
- Fallas hepáticas fulminantes.
- Alteraciones metabólicas:hiponatremia, hipocalcemia,hipo/hiperglucemia.(2)(8)

11-Tratamiento:

Durante el embarazo el principal objetivo del tratamiento será el control de las crisis epilépticas minimizando los riesgos fetales ya que las convulsiones pueden tener efectos nocivos sobre el feto.(2)

11.1 Fármacos antiepilépticos de uso crónico en todos los pacientes en general :(2)

-Fármacos Clásicos: controlan un 70- 80% de los casos en monoterapia.

- **Acido Valproico:** es la droga de elección para los pacientes con convulsiones tonicoclónicas y descargas generalizadas en el EEG; también para pacientes con otras formas de epilepsia generalizada, crisis de ausencia y convulsiones mioclónicas y atónicas fuera del embarazo.
Su mecanismo de acción es por medio del bloqueo de los canales de sodio sensibles al voltaje, bloqueo de las corrientes de calcio de umbral bajo y por aumento de la función GABAérgica.
No es el fármaco de elección en las embarazadas.
- **Carbamazepina:** es eficaz para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas parciales y generalizadas, pero no es eficaz en pacientes con crisis de ausencia o convulsiones mioclónicas, puede empeorar este tipo de crisis.
Su mecanismo de acción es por medio del bloqueo de los canales de sodio sensibles al voltaje.
- **Fenitoína :**es eficaz para el tratamiento de las convulsiones parciales y tonicoclónicas.
Su mecanismo de acción es por medio del bloqueo de los canales de sodio sensibles al voltaje.
Es una droga con un pequeño rango terapéutico, es importante controlar sus niveles séricos.
El efecto adverso principal de la droga es la neurotoxicidad que se presenta con somnolencia, disartria, temblor, ataxia alteraciones cognitivas.
- **Fenobarbital:** es tan eficaz como la carbamazepina y la fenitoína en la supresión de ataques tónico-clónicos parciales y generalizados.
Su mecanismo de acción es mediante la disminución de la función GABAérgica. La limitante para su uso son sus efectos secundarios: Alteraciones cognitivas, en el humor y en el comportamiento; también puede causar fatiga y apatía.
- Otros: Primidona, Etosuximida, Clonazepam.

-Fármacos nuevos: útiles en pacientes que no responden a los clásicos.

Los nuevos en general tienen una mejor tolerancia, menos efectos adversos graves, menos interacciones con otras medicaciones y una efectividad similar a los clásicos en los estudios.(22).

- **Lamotrigina:** inhibe la liberación de Aminoácidos estimulantes como el glutamato. Es un anticonvulsivante muy potente.
Se considera un fármaco relativamente seguro, de amplio espectro, y es la alternativa al ácido Valproico en el tratamiento de la epilepsia generalizada durante el embarazo.
Puede utilizarse en el tratamiento de las epilepsias parciales.
Es uno de los fármacos de elección en las pacientes embarazadas.
- **Topiramato:** es un fármaco antiepiléptico de nueva generación de amplio espectro, y puede utilizarse en monoterapia para tratar una variedad de crisis.
- **Gabapentina:** es un derivado del neurotransmisor GABA y se utiliza como tratamiento adyuvante en las crisis parciales.
Su mecanismo de acción exacto no se conoce y no existen datos suficientes sobre la utilización de gabapentina en mujeres embarazadas.
- **Levetiracetam:** es de amplio espectro, se utiliza en el tratamiento de epilepsias parciales y generalizadas.
Es uno de los fármacos de elección en las pacientes embarazadas.
- Otros: Tiagabina, Vigabatrina, Oxcarbamazepina, Felbamato, Pregalina, Zonisamida.(2)

11.2 Farmacocinética y farmacodinamia de los antiepilépticos.

Como se mencionó anteriormente durante el embarazo se produce alteración en el metabolismo de algunos fármacos (particularmente a nivel del primer paso hepático), la depuración renal y el volumen de distribución, además de disminuir la absorción gastrointestinal y la unión a proteínas plasmáticas.(5)

Por esta razón, la dosis de los medicamentos podría requerir un ajuste, lo cual se debe realizar según el grado de control de las crisis convulsivas, independiente de que el nivel libre o total del anticonvulsivo esté disminuido.(5)
La concentración plasmática total de los fármacos antiepilépticos suele disminuir durante el embarazo.(2)

En algunos de ellos la fracción libre (activa) se mantiene constante, por lo que no es necesario aumentar sistemáticamente la dosis.(8)

Los fármacos con mayor grado de unión a las proteínas plasmáticas se ven más afectados que aquellos fármacos con menor unión a las proteínas plasmáticas(8)

Cuando se emplean fármacos con gran afinidad por las proteínas plasmáticas como fenitoína y ácido valproico se recomienda dosificar antes de la concepción, trimestralmente durante la gestación, en el postparto, si existen síntomas de toxicidad clínica o si se incrementa la dosis durante la gestación.(2)

Hay aumento del aclaramiento durante la gestación de la Lamotrigina, Carbamazepina, y Fenitoína con gran variabilidad interindividual y de manera impredecible en cada mujer, por eso está indicado medir las concentraciones plasmáticas y modificar la dosis, especialmente si la caída de los niveles plasmáticos se acompaña de un aumento de crisis.(4)

La depuración del Levetiracetam aumenta durante el embarazo, disminuyen gradualmente las concentraciones plasmáticas, especialmente durante el tercer trimestre.(5)

En el caso del Topiramato, se ha visto que las concentraciones séricas disminuyen en 30%, aumentando la frecuencia de crisis convulsivas.(5)

En cuanto al fenobarbital se ha informado que su eliminación aumenta hasta un 60% en el embarazo, lo que lleva a una disminución de la concentración de fenobarbital libre en un 50%.(15)

En el postparto, las dosis se deben disminuir de nuevo.

El metabolismo normal del fármaco se recupera habitualmente 2 a 3 meses después del parto.(2)

Una excepción la constituye el fármaco Lamotrigina, la cual retorna a su metabolismo normal a las pocas semanas después del parto, por lo que requiere un ajuste más rápido en su dosis.(8)

No deben realizarse ajustes de las dosis de los fármacos durante el embarazo sólo basándose en las concentraciones plasmáticas totales.(2)

Los niveles plasmáticos pueden ser de utilidad en casos de sospecha de toxicidad clínica, agravamiento de las crisis o para valorar el cumplimiento terapéutico(2)

No existe un paralelismo entre las concentraciones plasmáticas de los antiepilépticos y la frecuencia de las crisis durante el embarazo.(19)

Por lo tanto, es fundamental mantener un monitoreo estrecho durante el segundo y tercer trimestre, para mantener controladas las crisis convulsivas, y durante el período posparto temprano para evitar toxicidad.(5)

Los ajustes de dosis durante el embarazo se realizaran según la observación clínica, en combinación con el monitoreo terapéutico de la medicación.(5)

11.3 Tratamiento de la crisis convulsiva:

La evaluación de expertos sugiere que la mayoría de las muertes relacionadas con la epilepsia en el embarazo son prevenibles y atribuibles a un control deficiente de las convulsiones.(13)

Las crisis convulsivas generalizadas deben ser controladas de forma precoz, por el alto riesgo de morbilidad para la madre y el feto.(18)

En mujeres embarazadas que presentan convulsiones en la segunda mitad del embarazo que no pueden ser claramente atribuido a la epilepsia, el tratamiento inmediato debe seguir los protocolos existentes para la eclampsia hasta que se realice un diagnóstico definitivo mediante una evaluación neurológica completa.(23)

Se debe colocar al paciente en decúbito lateral izquierdo sobre superficie dura (mejora flujo sanguíneo uterino y evita la aspiración).

Asegurar una vía aérea permeable, administrar Oxígeno MFL 6 l/min.

Vía venosa periférica (vvp), Suero Glucosado para corregir posible hipoglicemia.

Iniciar Sulfato de Magnesio (SO₄Mg): bolo inicial de 4 gr - 6 g y perfusión continua de 2 g/h.

En caso de no respuesta al tratamiento repetir un segundo bolo de 2 gr de SO₄Mg y/o aumentar el ritmo de la perfusión continua a 4g/h.

Si no hay respuesta se puede utilizar: Diazepam: 10 mg i/v en 1 minuto.

Su efecto es inmediato pero de corta duración 15 – 20 minutos.

Aunque las convulsiones cesen se debe administrar igual un fármaco de vida media más larga como Fenobarbital o Difenilhidantoína.

Fenitoína: 15 mg/Kg i/v a 100-150 mg/minuto seguido de un mantenimiento de 4-5 mg/kg/día i/v, es muy efectiva en el control del status pero tarda unos 20 minutos en hacer efecto, por ello no debe emplearse como agente inicial.

Tiene una vida media larga (24 h), que la hace ideal para mantener el control de las crisis una vez éstas han cedido con un fármaco de acción más rápida como el Diazepam.

Se debe iniciar tratamiento de la posible hipertensión hasta demostración de lo contrario.

Si las convulsiones persisten más de 30 minutos considerar como status epiléptico establecido.

Repetir nueva dosis de Fenitoina iv.

En caso de que las medidas anteriores fallen se pueden utilizar Barbitúricos de acción corta.

Durante la convulsión el feto puede presentar una bradicardia severa y mantenida, puede durar hasta 10-15 minutos después de la convulsión materna, después se recupera.

La conducta debe ser la finalización de la gestación con la mayor urgencia posible, después de la estabilización hemodinámica de la paciente y durante las primeras 24 horas después de la convulsión.

Si se decide no finalizar la gestación tendremos que asegurar el bienestar fetal.(2)

11.4 Tratamiento de la crisis en el Trabajo de Parto:

El parto aumenta hasta en nueve veces la posibilidad de convulsivar, con riesgo de bradicardia fetal y rotura de membranas.(3)

Las crisis se presentan en el 1% de las mujeres epilépticas(8)

No se suspende el tratamiento antiepiléptico durante el parto.

El tratamiento de elección son las Benzodiacepinas:

Diazepam 5-10 mg en bolo.(2)

Los antiepilépticos potencian el efecto depresor central de los analgésicos y de los anestésicos.

El efecto de las drogas aumenta pero éste es de corta duración.(19)

El objetivo es prevenir la depresión respiratoria del neonato y evitar que la paciente presente un estado epiléptico.(8)

El parto puede ser realizado por vía baja, hay un aumento de la incidencia de parto instrumental.(19)

Si se presentan crisis convulsivas repetidas o alteraciones de conciencia post crisis la vía de finalización es la cesárea.(2)

Se recomienda la monitorización fetal continua en casos de convulsiones, así como también durante al menos una hora luego de la administración de benzodiacepinas(5)

Criterios de cesárea electiva
Retraso mental
Poca colaboración de la paciente
Pobre control de las convulsiones
Convulsiones parciales complejas diarias
Convulsiones tónico clónicas semanales
Distocia en la contractilidad uterina
Falla de la inducción del trabajo de parto
Paciente con fuerte sedación
Cesárea de emergencia
Convulsiones generalizadas durante el trabajo de parto o cercanas al término
Sospecha de hipoxia fetal
Otras indicaciones obstétricas.

Tabla 1: indicaciones de cesárea.(6)

12-Riesgos y complicaciones de los fármacos:

La gestación es una etapa en la que la madre va a estar expuesta a multitud de cambios fisiológicos y farmacocinéticos los cuales pueden provocar que cualquier proceso, que en otra situación no tendría ninguna implicancia, durante esta etapa puede repercutir de manera importante tanto en la gestante como en el feto.

Por lo tanto, el embarazo puede representar un problema terapéutico único en el que hay dos seres vivos involucrados, la madre y el feto.

Una determinada actitud terapéutica beneficiosa para la madre puede suponer un problema o riesgo para el feto.(24)

Se plantea un desafío terapéutico especial durante el cual los efectos adversos del fármaco antiepiléptico deben sopesarse contra los efectos adversos de la enfermedad no tratada, no solo en la mujer, sino también en su feto en desarrollo.

Estos efectos adversos pueden afectar tanto a la madre como al feto durante el embarazo, pero también durante el parto y el período perinatal, y pueden tener un impacto en el desarrollo a largo plazo en el niño.(15)

Los fármacos antiepilépticos (FAE) se encuentran entre los fármacos teratogénicos más comunes que se recetan a mujeres en edad fértil.(25)

Un hecho notable es que éstos han aumentado significativamente en número en los últimos 20 años y su uso se extiende más allá de la epilepsia para incluir enfermedades psiquiátricas, migrañas y otros síndromes de dolor.(15)

La exposición a fármacos antiepilépticos durante el embarazo se asocia a:

- Aumento del riesgo de Malformaciones fetales
- Efectos adversos sobre el crecimiento fetal
- Afectación del desarrollo cognitivo.

La mortalidad perinatal es 1,2 a 3 veces mayor principalmente por las malformaciones por el uso de los fármacos antiepilépticos.(3)

12.1 Malformaciones fetales:

La epilepsia como patología no incrementa el riesgo de malformaciones.(2)(15) Algunas variables a tener en cuenta para determinar el riesgo de malformaciones son: la presencia de crisis convulsivas durante la gestación sobretudo las tonicoclónicas, antecedentes de malformaciones en embarazos previos o antecedentes de familiares cercanos, traumatismos o caídas durante las crisis, medio socioeconómico desfavorable, pobre control obstétrico tratamiento con fármacos antiepilépticos, modalidad de terapia única o politerapia.(7)

En las mujeres epilépticas sin tratamiento la frecuencia de malformaciones congénitas oscila aproximadamente entre 2-4 % y en las tratadas 6%. (2)

En 1968, Speidel y Meadow comunicaron, en un análisis retrospectivo un aumento significativo en la tasa de malformaciones en los hijos de 426 mujeres con epilepsia.

Estas observaciones condujeron a muchos observadores a comenzar estudios prospectivos a finales de la década de 1970 en varios países.(26)

Todos los fármacos antiepilépticos clásicos o tradicionales son teratogénicos.(2)(7)(8)

Los nuevos antiepilépticos tienen un potencial teratógeno no bien conocido en humanos, aunque todos son teratógenos en animales, excepto la Lamotrigina.(2)

Además el hecho de que los fármacos nuevos se usen frecuentemente en terapias combinadas (la más común es Levetiracetam y Lamotrigina)(27) hace mucho más complicado interpretar la escasa información disponible.(26)

El potencial teratogénico de los anticonvulsivantes aumenta en gestantes que reciben politerapia (hasta un 13 %).(2)

Desde 1966 la FDA (Food and Drugs Administration-Federal Register 1980; 44: 37434-67) exige que toda medicación sea probada en el feto y en el neonato de por lo menos tres especies de animales para embrioletalidad, malformación, retardo del crecimiento y alteración funcional.

Toda medicación que produce malformación en humanos también produce malformaciones en una especie animal, usualmente en ratones, ratas o conejos.

Sin embargo, una prueba negativa en animales no garantiza que no sea teratogénica en humanos. (9)

Por esto, se establecen las siguientes categorías para teratogenicidad:

Categoría A: sin riesgo en animales ni humanos.

En esta categoría se encuentran los fármacos que tienen estudios controlados en gran número de mujeres embarazadas y no han demostrado un riesgo para el feto cuando se administran durante el primer trimestre de embarazo, o bien que administrados en los dos últimos trimestres, la posibilidad de inducir daño fetal, parece remota. Pueden administrarse en el curso de la gestación con seguridad.

Categoría B: sin riesgo en animales, se desconoce en humanos.

Estas drogas, mediante estudios en animales no han demostrado riesgo fetal, no hay estudios controlados en mujeres, o los estudios en animales han demostrado efectos que no han sido confirmados en mujeres en el primer trimestre (no hay evidencia de riesgo en el último trimestre).

Pueden administrarse en el curso del embarazo con precaución.

Categoría C: algunos efectos adversos en animales, sin estudios en humanos.

Los estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto, no hay estudios controlados en mujeres, o no hay estudios en mujeres ni en animales. Las drogas en esta categoría deben administrarse sólo si el beneficio es muy superior al riesgo.

Categoría D: evidencia de riesgo en humanos

Debe considerarse la razón riesgo/beneficio. Existe evidencia del riesgo fetal en humanos, pero su beneficio puede ser aceptable.

Categoría X: contraindicada a los estudios en animales y en mujeres.

Han demostrado que son teratogénicos, hay evidencia basada en la experiencia humana y en animales. El riesgo de su uso es mucho mayor que su beneficio, y está contraindicado en el embarazo.

De la A a la X el riesgo teratogénico se incrementa o, lo que es lo mismo, el fármaco se hace más inseguro para su uso durante el embarazo.

La clasificación A (seguro), B, C, D, y X (inseguro) se basa en información clínica y preclínica disponible hasta el momento, pero puede modificarse después de que el medicamento sale al mercado.(9)

Todos los anticonvulsivantes hoy en uso están en las categorías C o D.(9)(20)(24)(28)

CATEGORIA C	CATEGORIA D
LAMOTRIGINA	ACIDO VALPROICO
GABAPENTINA	CARBAMAZEPINA
OXCARBAZEPINA	FENOBARBITAL
LEVETIRACETAM	FENITOINA
	TOPIRAMATO
	CLONAZEPAM, LORAZEPAM, DIAZEPAM

Tabla 2: Categorías de la FDA de los principales fármacos antiepilépticos.

En la última década, la FDA ha autorizado nuevos antiepilépticos para uso clínico, pero se necesitan más pruebas acerca de su seguridad, eficacia y potencial teratogénico durante el embarazo

La investigación define la Oxcarbacepina, el Levetiracetam y la Lamotrigina como los fármacos con más información de seguridad y menor riesgo de malformación.

Mientras que la Gabapentina tiene datos insuficientes para apoyar la falta de riesgo.

Los antiepilépticos tradicionales como la Carbamazepina ,Fenobarbital y Fenitoína muestran una tasa dismórfica similar a los nuevos antiepilépticos, en contraste con el Acido Valproico, que aumenta al doble el riesgo de malformación, especialmente los defectos del tubo neural y el Topiramato que presenta riesgo aumentado de labio leporino en niños con exposición durante el primer trimestre, es por eso que este último se recategorizó de categoría C paso a categoría D.(29)

La teratogenicidad potencial de los antiepilépticos durante el embarazo es muy conocida para algunos de los fármacos, y se relaciona principalmente con una tasa dismórfica dependiente de unas dosis de 700 mg diarios de Acido Valproico, 400 mg diarios de Carbamazepina y 200 mg diarios de Lamotrigina.(29)

Agente Teratógeno:

Se define como teratógeno a la medicación, químico o agente físico o infeccioso, enfermedad materna o alteración del estado metabólico que, actuando sobre el desarrollo del embrión humano o del feto, puede causar un defecto estructural o una alteración funcional postnatal.(9)

Existen principios de la teratogénesis:

- Existen estados de mayor susceptibilidad en el desarrollo. Siendo el embrión mucho más sensible a los efectos teratogénicos del ambiente durante la organogénesis , período de desarrollo que se presenta durante el primer trimestre, en especial entre la tercera y octava semana después de la concepción. Exposiciones muy tempranas, en las dos primeras semanas de gestación, antes del período de implantación, se pueden manifestar con el fenómeno del “todo o nada”. Las consecuencias de exposición a un agente durante este período de

preimplantación puede producir dos posibilidades: el embarazo se trunca se pierde (hecho que puede pasar desapercibido clínicamente) o no se presenta ningún daño en el embrión.

- Principio de “la ventana de acción” significa que algunos agentes pueden afectar al feto únicamente durante ciertos períodos de tiempo.
- Principio de la susceptibilidad de los sistemas y órganos que se están diferenciando a lo largo de toda la gestación. Algunos sistemas, como el sistema nervioso central, permanecen muy lábiles para los efectos teratogénicos durante todo el embarazo.
- El cuarto principio tiene que ver con el hecho de las diferencias genéticas entre individuos y especies en cuanto a la manifestación de efectos adversos posterior a la exposición a un agente teratogénico.
- El quinto principio de teratología tiene relación con la dosis-respuesta; usualmente se manifiesta por un umbral de dosis, por encima del cual el efecto adverso puede observarse.

La organogénesis ocurre dentro de las primeras 4 a 10 semanas de gestación (postconcepción) y las anomalías estructurales establecidas durante esta ventana serán irreversibles.(15)

El sistema nervioso central (SNC) es más vulnerable a los agentes teratogénicos que otros órganos, debido al período de tiempo durante el cual transcurren los procesos de desarrollo, incluido el período postnatal.(30)(31)

Es importante destacar que el cierre del tubo neural ocurre entre la tercera y la cuarta semana de gestación, alrededor del momento en que se confirma el embarazo, mientras que las estructuras del corazón y la cara se forman dentro de las primeras 5 a 10 semanas después de la concepción, lo que hace que las malformaciones del SNC sean más difíciles de prevenir en comparación con los defectos ventriculares, septales, labio leporino o paladar hendido.(15)

Mecanismos de la teratogenicidad:

- Efecto antifolato (mas importante)
- inducción de la apoptosis celular
- Síntesis de radicales libres
- Producción de metabolitos oxidativos.
- Efectos mediados por los receptores sobre proliferación, migración y diferenciación de las células cerebrales.(5)(30)(32)

Se ha descrito a la deficiencia de ácido fólico como un potencial mecanismo de teratogenicidad de los fármacos anticonvulsivos.

El ácido fólico actúa como coenzima necesaria para el desarrollo de glóbulos rojos y blancos y desarrollo de una función adecuada del sistema nervioso central.(5)

La Fenitoína, la Carbamazepina, el Fenobarbital disminuyen los niveles plasmáticos del ácido fólico, en cambio el Acido Valproico y la Lamotrigina interfieren en su metabolismo.(3)

Antiepilépticos y malformaciones:

Clasificación:

-Malformación congénita o mayor:

Se define como 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.

-Anomalías congénita

Se define a las alteraciones de la morfología normal que no requieren intervenciones, no amenazan la vida o el neurodesarrollo, denominadas también como dismorfias o anomalías menores.(7)(10)(15)

Malformaciones asociadas:

- Anomalías región orofacial: paladar hendido, labio leporino.
- Sistema cardiovascular: defectos septales.
- Anomalías esqueléticas.
- Anomalías sistema nervioso: anencefalia, hidrocefalia, microcefalia. defectos del cierre del tubo neural
- Distrofias ungueales, hipoplasia digital.
- Anomalías del tracto gastrointestinal: atresias intestinales.
- Genitourinarias: hipospadias(2)(33)

Malformaciones congénitas mayores	Anomalías menores
Cardiopatía congénita	Ojos: pliegues epicantales, hipertelorismo
Labio leporino	Orejas: descendidas
Paladar hendido	Nariz. Tabique nasal plano, filtrum largo
Defectos de las extremidades	Boca: microstomia, labio inferior prominente
Malformaciones genitourinarias	Dedos: hipoplasia de las falanges distales y las uñas.
Defectos del tubo neural	

Tabla 3: Clasificación de las principales malformaciones producidas por los fármacos antiepilépticos.(8)

Como unas de las principales malformaciones se destacan los defectos del tubo neural en fetos de madres epilépticas.

El Acido Valproico y Carbamazepina son los fármacos que más se asocian con estos defectos.

Los defectos del tubo neural se definen como anomalías del sistema nervioso central y sus membranas resultando en falla del proceso de neurulación o desarrollo anormal del tubo neural, clasificados en abiertos o cerrados según si están o no cubiertos por piel.

La espina bífida es el defecto específico asociado a la exposición a estos dos fármacos.(5)

Con una prevalencia de 5 – 9% en el caso del Acido Valproico y 0,5- 1% con Carbamazepina.(2)(19)

La Microcefalia ha sido descrita asociada a politerapia, y particularmente al uso de Fenobarbital y Primidona. (3)

Para reducir el riesgo de Malformaciones mayores se debe evitar el uso de Acido Valproico como monoterapia durante el primer trimestre de embarazo (grado de recomendación C), así como, su empleo en politerapia (grado de recomendación B).

Es necesario evitar el uso de Acido Valproico comparado con Carbamazepina (grado de recomendación A) y con Fenitoina o Lamotrigina (grado de recomendación C).(10)

Acido Valproico:

Es un antiepiléptico de amplio espectro, frecuentemente recetado para la epilepsia, así como para el trastorno bipolar y la migraña.

Las recomendaciones son que se prescriba solo después de que otras opciones hayan fallado para la epilepsia y el trastorno bipolar, actualmente es de Categoría X para el tratamiento de las migrañas durante el embarazo.

Varios estudios han proporcionado datos que confirman una asociación con una mayor tasa de Malformaciones mayores y peores resultados de desarrollo en comparación con otros .(15)

El riesgo de teratogénesis es superior a otros fármacos antiepilépticos.(2)(5)

Existe una relación entre la dosis de Acido Valproico y el resultado perinatal adverso. (4)(7)(8)

Si no existen otras alternativas terapéuticas, se debe utilizar la dosis efectiva más baja posible, en lo posible menor de 800-1000 mg/día, idealmente < 700 mg<7día, ya que el riesgo de incrementa a partir de dosis mayores.(2)(7)

Se ha asociado a una variedad de malformaciones como el aumento de defectos en el tubo neural (espina bífida y anencefalia), fisura palatina y labio leporino, anomalías cardiovasculares, defectos genitourinarios como otros antiepilépticos.(5)(34)

Síndrome fetal por Valproato: se ha descrito además un conjunto de características fenotípicas únicas en hijos de madres que recibieron Valproato que no se observan con otros anticonvulsivantes.(5)



Figura 1: .Síndrome fetal por Valproato: epicanto inferior, puente nasal chato, labio inferior grande, boca pequeña, dedos caídos y superpuestos y uñas hiperconvexas, microcefalia y deficiencias del crecimiento posnatal.

Carbamazepina:

Se ha visto que presenta menor riesgo de malformaciones en comparación al Acido Valproico o al Fenobarbital.

Algunos autores lo consideran el fármaco de elección para tratar epilepsias parciales durante la gestación, junto con la Lamotrigina.

Se asocia a anomalías del Sistema Nervioso Central, principalmente defectos del tubo neural (espinas bífidas y anencefalia), anomalías cardiovasculares y urinarias, malformaciones craneofaciales (fisura palatina), crecimiento intrauterino restringido.

Con menos de 400 mg por día las malformaciones no llegan a 2% (2)(33)

Fenitoína:

Se asocia a defectos congénitos cardíacos como defectos septales ventriculares, hipospadia, pie zambo y restricción del crecimiento intrauterino.

Se asocia a un cuadro clínico fetal denominado Síndrome hidantoínico.

Solo si se considera indispensable se continúa la Fenitoína durante el embarazo (2)(5)(33)



Figura 2: Síndrome fetal por hidantoína: uñas y falanges hipoplásicas, palillo y osificación irregular de las falanges distales, múltiples anomalías del cráneo y cara, retardo del crecimiento intrauterino, estrabismo e hipertelorismo.

Fenobarbital:

Es uno de los antiepilépticos de primera generación más antiguos, con efectos secundarios significativos y rara vez se usa como tratamiento de primera línea en adultos en los EE. UU, pero aún se usa ampliamente en otras partes del mundo, especialmente para la epilepsia generalizada, debido a su bajo costo y efectividad.(15)

Se asocia a malformaciones cardíacas como hipoplasia de la válvula mitral, tetralogía de Fallot y a retraso de crecimiento intrauterino. Malformaciones de estructuras orofaciales y urogenitales.

El riesgo de teratogénesis es según varios estudios superior al de la población normal.(2)(5)(15)



Figura 3: Síndrome fetal por fenobarbital: nariz corta , hipertelorismo, epicanto, ptosis, implantación auricular baja.

Topiramato:

Fármaco con indicación para el tratamiento de la epilepsia y la migraña y más recientemente para la obesidad mórbida.

La tasa de Malformaciones ha sido consistentemente más alta que para otros antiepilépticos de segunda generación en la mayoría de los estudios.(15)

El tratamiento en monoterapia durante el primer trimestre de gestación puede asociarse a un aumento de fisuras palatinas.(2)(33)

Lamotrigina:

Es una de las medicaciones preferidas para las mujeres en edad reproductiva.

Es de amplio espectro y se usa en el tratamiento de trastorno bipolar.

Es uno de los antiepilépticos más comúnmente recetados en ese momento.(15)

En el registro internacional no se obtuvieron resultados concluyentes que relacionen la Lamotrigina con malformaciones congénitas(5)

Levetiracetam:

El tratamiento en monoterapia no se ha asociado con malformaciones mayores. Es uno de los fármacos más utilizados por sus buenos resultados y poca toxicidad

En varios estudios se ha demostrado bajo riesgo de malformaciones congénitas cuando se emplea en monoterapia, por lo que su uso se recomienda durante el embarazo.

La única malformación importante observada en menos de 1% de los hijos de madres epilépticas que recibieron este medicamento es la hernia inguinal (2)(5)(33)(35)

Medicamentos anticonvulsivantes	Efectos teratogénicos asociados
Acido Valproico	Espina bífida, paladar hendido, hipospadias, malformaciones cardiacas, polidactilia, craneosinostosis, IQ bajo, autismo
Fenobarbital	Cardiovasculares
Topiramato	Labio leporino, paladar hendido
Fenitoína	Paladar hendido, labio leporino, malformaciones cardiovasculares
Carbamazepina	Espina bífida

Tabla 4: Efectos teratogénicos de los antiepilépticos más comunes.(33)

Síndromes fetales:

Prácticamente para cada medicamento anticonvulsivante tradicional ha sido descrito un síndrome malformativo.

Varios investigadores han propuesto Síndromes fetales que agrupan ciertas anomalías características.(7)(10)

Sin embargo, existe una considerable superposición entre las mismas afectando en su mayoría la parte central de la cara y microcefalia por lo que se ha cuestionado la existencia de síndromes específicos de cada fármaco y en la actualidad se habla de un Síndrome Anticonvulsivante común a todos.(7)(8)

Síndrome fetal por Hidantoína: hipoplasia y osificación irregular de las falanges distales, múltiples anomalías del cráneo y cara, retardo en el crecimiento intrauterino, hipertelorismo.

Síndrome fetal por Fenobarbital: nariz corta, hipertelorismo, epicanto, ptosis y baja implantación de orejas.

Embriopatía por Primidona: anomalías craneofaciales, frente hirsuta, raíz nasal gruesa, labio superior recto y delgado e hipoplasia ungueal.

Síndrome fetal por Valproato: epicanto inferior, puente nasal chato, labio

superior grande, dedos caídos y superpuestos, uñas hiperconvexas, microcefalia y deficiencia de crecimiento posnatal.

Síndrome fetal por carbamazepina: hendidura palpebral de tipo mongolide, epicanto, uñas hipoplásticas y microcefalia.

Tabla 5: Síndromes asociados al uso de antiepilépticos.(7)

Perfil de riesgo de teratogenicidad de los antiepilépticos

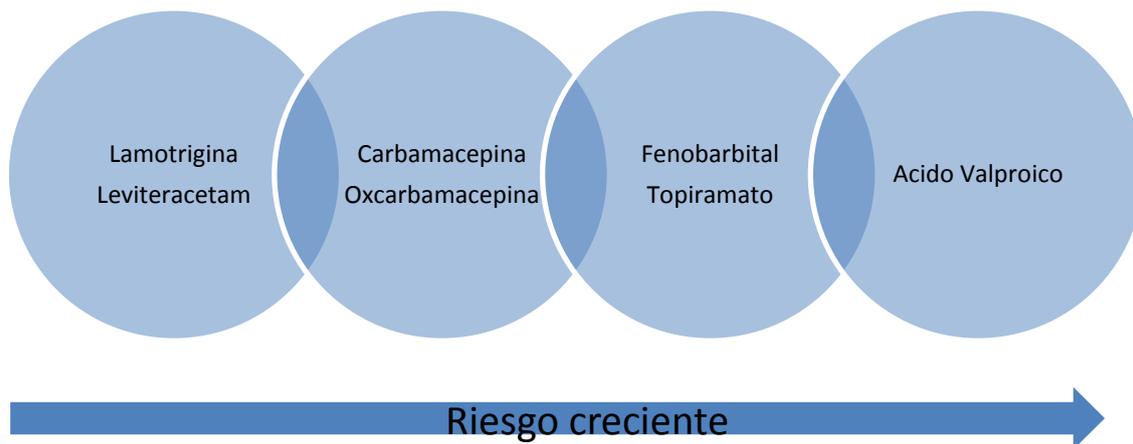


Figura 4: Perfiles de riesgo teratogénico relativo de los fármacos antiepilépticos.(36)

12.2 Hemorragia fetal:

Diferentes tipos de fármacos anticonvulsivantes pueden producir deficiencia de vitamina K en el recién nacido, causado por la inhibición del transporte de esta vitamina a través de la placenta, alterándose los factores de coagulación dependientes de ésta (II-VII-IX-X) con aumento de los tiempos de protrombina y tromboplastina.(2)(19).

Estos fármacos incluyen Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina, Primidona y Diazepam.

Los fármacos antiepilépticos de segunda generación, aún no han sido bien estudiados al respecto.

Las potenciales complicaciones hemorrágicas por la falta de vitamina K pueden alcanzar hasta un 30% de mortalidad en el recién nacido.(8)

La hemorragia ocurre en cavidades internas por lo que puede pasar desapercibida inicialmente.(2)

12.3 Efectos a nivel neonatal y a largo plazo:

- Parto de pretérmino
- Bajo peso al nacer
- Prematurez
- Retraso mental

-Epilepsia

Los índices de Apgar de los Recién Nacidos suelen ser bajos (tres veces más).(19)

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 <7.(10)

Los hijos de epilépticas tienen una incidencia seis veces mayor de retardo mental que en el resto de la población.

Los antiepilépticos parecen ser los responsables destacando al ácido Valproico, Fenobarbital y la politerapia.(3)(18)

También existe asociación con la presencia 5 o más Crisis generalizadas tónico clónicas durante la gestación.(4)

Existe una prevalencia mayor del retraso del desarrollo, especial en los dos primeros años de vida.(8)

La exposición fetal a politerapia se ha asociado a una inteligencia verbal disminuida, retraso de la adquisición verbal encontrándose bajas puntuaciones en el test de índice de desarrollo mental.(7)(10)

En los hijos de pacientes epilépticas bajo monoterapia con Acido Valproico durante el embarazo se ha observado mayores requerimientos educativos, menor rendimiento neuropsicológico y CI (coeficiente intelectual) verbal disminuido.(10)(18)

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.(7)

El mayor riesgo de desarrollo de trastornos cognitivos en los hijos de madres epilépticas se ha ligado al tratamiento con Acido Valproico, Fenobarbital, politerapia y/o haber presentado 5 o más crisis tónico-clónicas generalizadas durante el embarazo.(37)

Se puede observar un Síndrome de hipotonía transitoria con dificultades alimentarias durante los primeros días.

La regresión depende de la eliminación de los medicamentos pues su duración es mayor en el recién nacido.

Asimismo, se puede observar un Síndrome de supresión, con hiperexcitabilidad, agitación y temblores, durante los 10 días que siguen al nacimiento.(19)

Acido Valproico se asocia a:

- Síntomas como irritabilidad, letargia ictericia, hipotonía, dificultades para la succión y convulsiones.
- Alteraciones cognitivas, disminución del coeficiente intelectual, a mayor dosis de Valproico menor coeficiente intelectual. retraso en el desarrollo neuromotor, retraso en el habla y la marcha, autismo, sobre todo su uso en el primer trimestre y desordenes endocrinológicos.(2)(33)(34)

Carbamazepina se asocia a:

- Alteraciones en el desarrollo neuromotor, bajo coeficiente intelectual.(2)
- Algunos estudios indicaron un posible deterioro en las habilidades verbales a los 3 años de edad dependiente de la dosis.(15)

Fenobarbital:

- Puede tener efectos perjudiciales a largo plazo en el rendimiento cognitivo, especialmente en los puntajes de inteligencia verbal que conducen a la recomendación de que se debe evitar durante el embarazo (15)(38)
- No hay evidencia de asociación con trastorno del espectro autista.(15)(39)

Fenitoina:

- No hay estudios publicados que asocien esta medicación con alteraciones del espectro autista.(15)

Lamotrigina:

- Baker et al estudiaron que los niños expuestos a LTG en el útero no tenían un coeficiente intelectual significativamente menor o habilidades verbales, no verbales o espaciales específicas en comparación con los niños de control.(15)(40)

Gabapentina:

- Todavía no se dispone de datos sobre el impacto de la exposición intrauterina sobre en el desarrollo neurológico a largo plazo o el autismo.(15)

13-Control preconcepcional:

13.1 Planificación

A través de los años se ha creído que la epilepsia es un estigma causante de infertilidad que imposibilita los embarazos ya sea por algunas particularidades de la condición epiléptica o debido a que el tratamiento anticonvulsivo.

Existe la creencia popular que la mujer en edad fértil, que padece de epilepsia no debe embarazarse, y si el embarazo se produce debe suspender el tratamiento.(9)

Las mujeres con epilepsia tienden a casarse tarde y tener menos hijos que las mujeres sin epilepsia.(41)

La epilepsia no constituye una contraindicación para el embarazo, sin embargo la consejería preconcepcional es esencial para toda mujer en edad fértil portadora de epilepsia, dado que los riesgos de complicaciones pueden minimizarse mediante intervenciones previas al embarazo y en las primeras semanas de éste.(5)

La visita inicial entre el médico y una mujer en edad fértil que tiene epilepsia debe incluir una discusión sobre la planificación familiar.

Los temas deben incluir anticonceptivos efectivos, la importancia de embarazos planificados con optimización de fármacos antiepilépticos y suplementación de folato antes de la concepción, las posibles complicaciones obstétricas y teratogenicidad de los fármacos versus los riesgos de convulsiones durante el embarazo.(42)

Se debe desaconsejar el uso de anticonceptivos hormonales orales combinados o píldoras solo con progestágeno, parches transdérmicos, anillo vaginal y los implantes con progestágeno, ya que pueden verse afectados si toman antiepilépticos inductores de del citocromo P-450 (por ejemplo, Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Primidona, Oxcarbazepina) ya que estos disminuyen los niveles plasmáticos de los anticonceptivos.(23)

Por lo que si se desea evitar embarazo, se recomienda uso de dispositivos intrauterinos como método anticonceptivo de elección DIU y DIU liberador de levonorgestrel métodos de barrera, inyectable de Acetato de Medroxyprogesterona.(5)(43)

Cuando existe deseo concepcional se debe realizar una correcta planificación del tratamiento antiepiléptico y asegurar el cumplimiento del mismo.

Se debe intentar programar el embarazo cuando las crisis estén bien controladas.

Informar adecuadamente a la paciente sobre los potenciales efectos que las crisis o los fármacos antiepilépticos pueden tener sobre la paciente y el feto: teratogenicidad, aumento de frecuencia de las crisis, complicaciones obstétricas :aborto, prematuridad, muerte fetal, retraso del crecimiento intrauterino.(2)(7)(8)

Esta información debería conocerla toda mujer con epilepsia en edad fértil antes de la gestación para iniciar la prevención antes de 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.(7).

Se deberá tener en cuenta la presencia de otras enfermedades y tratamientos con medicaciones que también pudieran ser teratógenas, aumentando el riesgo.(7)

13.2 Ajuste de medicación

Antes de la gestación en general no es necesario cambiar el tratamiento si existe un buen control de las crisis epilépticas.

El control de las convulsiones debe optimizarse porque la frecuencia de las convulsiones en el año anterior es comparable a la del embarazo.(20)

Es probable que las pacientes que estén libres de crisis antes del embarazo permanezcan bien controladas durante el mismo.(13)

Si no existe buen control pueden realizarse en esta etapa modificaciones terapéuticas como cambio de fármacos, ajustes de dosis.

Las dosis altas de fármacos antiepilépticos y la politerapia incrementan el riesgo de malformaciones congénitas por lo que es conveniente si la frecuencia de crisis lo permite reducir las dosis y/o el número de fármacos antes de la gestación.

En el caso de pacientes que hayan permanecido libres de crisis durante 2-3 años y presenten bajo riesgo de recurrencia, se puede considerar una reducción progresiva de la dosis hasta suspensión, dejando un periodo de al menos 6 a 12 meses sin tratamiento antes de la concepción para valorar respuesta.(2)

Una vez iniciada la gestación no está justificado cambiar el tratamiento si éste es eficaz, salvo que no haya un buen control clínico de las crisis o elementos de toxicidad .(2)

El cambio de fármaco cuando el embarazo ya está establecido es discutible debido al riesgo y dudoso beneficio de tal cambio.

Dado que sabemos que el riesgo varía según el tipo de tratamiento este hecho debería ser tomado en consideración cuando se inicia terapia en una mujer en edad fértil.(8)

13.3 Elección del fármaco

El manejo de la epilepsia durante el embarazo requiere considerar y balancear los posibles efectos adversos de los fármacos sobre el feto, como la teratogenicidad, los resultados neonatales, resultado obstétricos, resultados en el impacto neurológico a largo plazo y los efectos de la crisis sobre la madre y el feto.(15)

Es un reto para el neurólogo el mantener el equilibrio entre el buen control de las crisis durante el embarazo y el riesgo teratogénico de los diferentes FAE.(22)

Se recomienda utilizar un único fármaco; el más efectivo y menos tóxico, a la mínima dosis que logre el control de las crisis, en monoterapia en general y con dosis fraccionadas, evitando niveles pico elevados.

La politerapia debería evitarse.(2)(7)

El riesgo teratogénico aumenta con la cantidad de exposición fetal, creando así un paradigma de que la medicación debe mantenerse en la dosis más baja posible sin perder su beneficio terapéutico durante el embarazo.(36)

-En lo posible evitar el uso de Valproato, en el caso de tratamiento previo con Acido Valproico a dosis altas, considerar un cambio de tratamiento o una disminución de la dosis y evitar los picos de dosis aumentando el número de tomas o utilizando la fórmula de liberación retardada.

Si es necesario su uso, las dosis iguales o inferiores a 700 mg/día, se asociaron con un menor riesgo de malformaciones.(4)

Debe evitarse el uso de Acido Valproico y Carbamazepina si existen antecedentes familiares de espina bífida.(2)

-En lo posible evitar el uso de Fenitoina y Fenobarbital durante el embarazo, para reducir consecuencias cognitivas.(8)

-Dado los datos que tenemos hasta ahora, basados principalmente en la tasa de Malformaciones, pero también considerando los datos limitados sobre los resultados neonatales y del desarrollo neurológico, los fármaco antiepilépticos preferidos durante el embarazo, en orden decreciente, son: Levetiracetam y Lamotrigina, seguida por Carbamazepina.(15)

Existe una cantidad razonable de datos para Fenitoína y Fenobarbital, pero tienen riesgos ligeramente más altos durante el embarazo.

Existen datos limitados sobre Gabapentina aunque se ha visto bajo riesgo de malformaciones.

El Topiramato un medicamento con un uso expansivo en la última década, probablemente caiga en desgracia dada la evidencia reproducible de un aumento en la tasa de Malformaciones, bajo peso al nacer y posibles problemas de desarrollo neurológico.

El Valproato es una opción de último recurso, solo cuando otros antiepilépticos hayan fallado.(15)

13.4 Suplementación

El ácido fólico es una vitamina B involucrada en la síntesis de purinas, que son necesarias para la formación de ADN, y los niveles bajos están asociados con malformaciones, crecimiento reducido y anemia.(20)

Se cree que la acción antifolato de la Carbamazepina y el Acido Valproico puede estar implicada en su teratogenicidad.(2)

Las concentraciones plasmáticas de ácido fólico están reducidas de manera significativa en las madres de niños malformados, en particular cuando se trata de malformaciones del tubo neural.(19)

Los suplementos de ácido fólico reducen de forma significativa la probabilidad de malformaciones fetales.(3)(33)

Se recomienda tomar folatos de 4 a 5 mg diarios 3 meses antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo para disminuir el riesgo de malformaciones del tubo neural.(2)(3)(10)(33)

Ofrecer siempre el diagnóstico prenatal de malformación congénita.
Ecografía obstétrica en el primer trimestre y alfa feto proteína en el 2° T si recibe FAE
Informar sobre FAE de mayor riesgo que deben ser evitados
Evitar el uso o disminuir la dosis de Valproato < 1000 mg/día
Evitar el uso de fenitoína y fenobarbital por el riesgo de afectación cognitiva.
Considerar riesgo beneficio si debo cambiar un fármaco.
Explicar que la mayoría de las malformaciones graves se detectan por ecografía

La modificación del fármaco debe realizarse 6 meses previos a la gestación, no se aconseja durante el embarazo

Tabla 6: Recomendaciones para la gestante epiléptica para disminuir riesgo de Malformaciones.(18)

Realizar una adecuada anticoncepción si no presentan deseo de concepción.
Promover el embarazo planificado. Promover el uso de ácido fólico.
Explicar que la presencia de convulsiones tónico-clónicas generalizadas es más dañino que los efectos secundarios de los fármacos.
Explicar que la suspensión del tratamiento presenta riesgos de recaída.
Utilizar siempre que sea posible la monoterapia y a la menor dosis posible.
Explicar que el embarazo en estas condiciones se considera de alto riesgo por las posibles complicaciones
Control del embarazo con obstetra y neurólogo
Las dosis de los FAE deben ser ajustadas en el puerperio

Tabla 7: Recomendaciones relacionadas al uso de FAE.(18)

14-Control obstétrico:

La gestación en pacientes con esta patología se considera de alto riesgo obstétrico debido al riesgo de presentar crisis durante la misma y por la mayor incidencia de resultados obstétricos desfavorables.

Las mujeres embarazadas con epilepsia requieren de un manejo multidisciplinario entre los neurólogos, pediatras y los obstetras.

Se deben realizar controles con Neurólogo de referencia cada 4-8 semanas.

Puede ser necesaria una supervisión más frecuente en caso de crisis mal controladas.(2)

14.1 Estudios complementarios para valoración materna:

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.(7)

Electroencefalograma (EEG) si durante la gestación aparecen nuevos tipos de crisis o cambia la sintomatología de las crisis previas de la paciente.

EEG urgente estaría indicado en caso de crisis epiléptica con mala recuperación del nivel de conciencia basal o en caso de confusión persistente, para descartar estatus no convulsivo.(2)

14.2 Estudios complementarios para detección de malformaciones:

-Ecografía precoz entre las 11- 13 semanas, 16 – 18 y repetir 20-22 semanas.

Las guías clínicas recomiendan que pacientes epilépticas, en especial aquellas bajo tratamiento antiepiléptico, deben realizarse ultrasonidos precoces en busca de defectos graves del desarrollo (grado de recomendación C), principalmente acránea y defectos de línea media, fisuras orofaciales, defectos cardíacos y anomalías del desarrollo de tubo neural caudal.(10)(19)

- Ecocardiograma fetal a las 16 y 21 semanas.

- Determinación de alfafetoproteína en suero materno a las 14-18 semanas de gestación (especialmente si tratamiento con Acido Valproico o Carbamazepina).

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 alfa-feto proteína y acetilcolinesterasa que en caso de resultar normales excluyen los defectos de tubo neural y de pared abdominal con un alto grado de confianza.

La alfafetoproteína sérica por sí sola tiene una sensibilidad cercana al 100 % de detectar anencefalia y del 65 a 86% para diagnosticar defectos del tubo neural.

- Evaluación de crecimiento fetal en el tercer trimestre: ecografía suplementaria a la semana 28.(2)

Es muy importante ofrecer asesoramiento al paciente y a la familia antes y después de someterse a procedimientos de detección.

La familia requerirá un asesoramiento detallado si se ha detectado una malformación.

La sensibilidad y la especificidad de los hallazgos también deben explicarse a la familia. Se debe tener cuidado para explicar en términos simples el tipo de malformación que se identifica y su posible impacto en la supervivencia fetal y la calidad de vida.

Se debe informar sobre las diversas opciones disponibles para la familia, como la finalización de la gestación o continuación del mismo.(6)

Se destaca que en las pacientes que reciben antiepilépticos inductores de enzimas, como Fenitoína, Carbamazepina y Fenobarbital, puede aumentar el metabolismo de los Corticosteroides, con una efectividad terapéutica reducida, de todas formas no está recomendado duplicar la dosis de éstos en el caso de que sea necesario su uso.(23)

14.3.Prevencción de hemorragia materna y neonatal:

Es controversial la eficacia de la profilaxis con vitamina K durante el tercer trimestre para prevenir hemorragias neonatales en mujeres que reciben tratamiento con fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos.

Se recomienda Vitamina K 10- 20 mg v/o día a partir de las 36-37 semanas, para disminuir el riesgo de hemorragia neonatal precoz.(2)(8)

Otra forma es la aplicación de Vit K 10 mg día i/m durante la última semana de embarazo y en el parto.(7)

Los recién nacidos deben recibir vit K 1 mg i/m al nacer.(2)

Medida	Conducta
Suplemento de ácido fólico	4- 5 mg /dia
Tratar de no cambiar o suspender de forma abrupta el FAE	Llevar a la paciente a monoterapia y mínima dosis
Monitorear los niveles del medicamento	Sobretudo la Lamotrigina
Screening prenatal	1°, 2° 3° trimestre, para descartar defectos del tubo neural.
Vitamina K	10 mg v/o a la madre en el último mes de embarazo o al término y 1 mg i/m al recién nacido
Puerperio	Seguimiento estricto de los niveles del FAE Precauciones con el cuidado de la madre sobre el recién nacido porque pueden aumentar las crisis, fomentar la presencia de acompañante .

Tabla 8: medidas para tener en cuenta antes, durante y después de la gestación.(33)

14.4 Vía de finalización:

No hay evidencia sobre el momento óptimo y la vía de finalización del embarazo.

La mayoría de las pacientes tendrá un trabajo de parto y parto sin complicaciones.

El diagnóstico de epilepsia per se no es una indicación de cesárea planificada o inducción del trabajo de parto.

Las pacientes sin factores de riesgo obstétricos subyacentes cuyas convulsiones están bien controladas no tienen indicación de finalizar antes la gestación.(23)

La vía de parto dependerá de las condiciones obstétricas, siendo de elección en principio el parto vaginal.

Podría plantearse la cesárea electiva en mujeres con convulsiones frecuentes durante el último trimestre de embarazo o en aquellas con antecedente de estatus epiléptico durante el estrés severo.(5)

Vía de finalización	Puede realizarse parto vaginal, a menos que presente alguna contraindicación.
Crisis convulsiva	Usar Benzodicepinas en dosis bajas como primera opción, monitorización materna y fetal.
Otra crisis a pesar del uso de Benzodicepinas	Levetiracetam, fenitoína, ácido valproico i/v
Estado epiléptico	Cesárea urgente, monitorización materna y fetal.

Tabla 9: Medidas recomendadas en el parto.(33)

15-Puerperio:

El período de mayor riesgo de crisis epilépticas (1-2%) son las primeras 24 hs de puerperio.

Recomendaciones:(2)

- Evitar desencadenantes de las crisis.
- Fomentar el descanso y el sueño (habitación individual).
- No está contraindicada la lactancia la mayoría de las veces.
- Ayudar con la lactancia (se desaconseja a veces para evitar privación de sueño).
- Fraccionar la dosis en varias tomas diarias para que el pasaje de la medicación a la leche sea menor y amamantar luego de varias horas de haber recibido la medicación.

Poner en práctica medidas de seguridad antes o poco después del parto para prevenir las convulsiones y asegurar que los bebés de madres con epilepsia no estén expuestos a riesgos físicos de las convulsiones.(13)(44)

Las mujeres con epilepsia son especialmente vulnerables durante el embarazo y en el período posparto, con tasas más altas de depresión y ansiedad.

Lo que supone que se realice un examen de cribado a todas estas pacientes en la primera semana del postparto buscando específicamente la presencia de depresión.(18)(30)(45)(46)

15.1 Antiepilépticos y Lactancia:

Es 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 general.(10)

La exposición infantil a los antiepilépticos en la leche materna varía según múltiples factores, como la concentración de fármaco en plasma materno, la relación leche / plasma del fármaco, el volumen de leche ingerido por el lactante, la absorción, metabolismo y excreción del fármaco en el lactante.(15)(30)(47)

La formación de la barrera hematoencefálica no se completa hasta mucho después del nacimiento,dejando el cerebro relativamente desprotegido contra sustancias tóxicas durante este período.(30)(31)

Prácticamente todos los antiepilépticos son excretados en la leche materna.

Esta excreción es menor en cuanto mayor sea la unión a las proteínas del plasma.

Las concentraciones de los diferentes fármacos antiepilépticos en la leche son considerablemente menores a las del plasma materno.

Por lo tanto, la concentración plasmática en el lactante es baja, aunque la vida media es habitualmente más prolongada en el lactante que en la vida adulta y

puede acumularse, sin embargo la exposición es siempre inferior a la que ha tenido durante su vida fetal(7)(18)

Algunos de los antiepilépticos de primera generación no penetran en la leche materna en niveles clínicamente importantes.

- Fenitoína: está altamente unida a proteínas en el plasma y tiene un bajo grado de pasaje a la leche materna, se considera compatible con la lactancia materna, con efectos secundarios poco frecuentes y niveles séricos bajos en el lactante si las concentraciones maternas permanecen dentro del rango terapéutico.

Los informes de casos de efectos adversos incluyen principalmente lactantes cuyas madres estaban usando Fenitoína en combinación con otros antiepilépticos.

- Fenobarbital: el fenobarbital tiene una transferencia de baja a moderada a la leche materna. Debido a una vida media extremadamente larga y un bajo grado de unión a proteínas en los recién nacidos, el Fenobarbital tiene el potencial de acumularse durante la lactancia. Por lo tanto, el tratamiento con fenobarbital debe considerarse compatible con la lactancia materna, pero se justifica un control cuidadoso en los lactantes. En caso de sospecha de efectos secundarios como somnolencia o poco aumento de peso, limitar o suspender la lactancia materna podría ser justificable.

-Carbamazepina: la Carbamazepina tiene un grado moderadamente alto de unión a las proteínas en el plasma. Sin embargo, las concentraciones séricas de ésta y su metabolito activo generalmente están por debajo del rango terapéutico en lactantes, y rara vez se informan efectos secundarios.

Se han descrito algunos informes de casos de disfunción hepática con ictericia y enzimas hepáticas elevadas en lactantes amamantados de madres que usan carbamazepina como monoterapia.

-Acido Valproico: el Valproato tiene un alto grado de unión a proteínas plasmáticas y es excretado en la leche materna en concentraciones muy bajas. Los niveles séricos en lactantes son bajos, y no se han reportado reacciones adversas definitivas con la monoterapia materna.

Sin embargo, debido a un riesgo teórico de hepatotoxicidad, a veces se recomienda controlar a los bebés por ictericia u otros signos de disfunción hepática.

Otros fármacos presentan mayor pasaje:

-Gabapentina: la Gabapentina tiene un peso molecular bajo y mínima unión a proteínas. Tiene alta penetración en la leche materna.

-Lamotrigina: la Lamotrigina se une a las proteínas en un 55% en el plasma materno y penetra en la leche materna en cantidades moderadas.

Los lactantes tienen una capacidad limitada para metabolizarla a través de la glucuronidación hepática UDP, que en combinación con la reducción de la unión a proteínas plasmáticas puede dar lugar a altas concentraciones séricas en el recién nacido amamantado.

Se ha descrito una trombocitosis leve, así como síntomas de abstinencia relacionados con la interrupción brusca de la lactancia materna.

Sin embargo raramente se informan efectos adversos en los lactantes, y la exposición a la Lamotrigina a través de la leche materna parece ser bien tolerada.

-Topiramato: tiene un bajo peso molecular, una unión a las proteínas plasmática del 15%, y se transfiere significativamente a la leche materna. Los datos limitados sugieren que los niveles séricos en lactantes son bajos con dosis maternas de 200 mg diarios o menos.

Los Antiepilépticos de segunda generación pasan en cantidades importantes a la leche.

-Levetiracetam: tiene un grado muy bajo de unión a proteínas en plasma, de bajo peso molecular, y se transfiere a la leche materna en grandes cantidades. Aún así, las concentraciones séricas en lactantes son bajas, lo que indica que el neonato elimina eficazmente el Levetiracetam.

Por lo tanto, el Levetiracetam se considera compatible con la lactancia materna.

-Primidona: la Primidona sirve como profármaco para su principal metabolito activo, el fenobarbital, y tiene una excreción relativamente alta en la leche materna, tiene el potencial de acumularse y producir altos niveles séricos en neonatos amamantados.(4)(15)(30)(48)

En las guías clínicas actuales se recomienda que toda madre epiléptica debe amamantar ya que los beneficios psíquicos de la lactancia materna para la madre y el niño, la disminución del riesgo de intolerancia a la leche, la menor incidencia de enfermedades metabólicas tempranamente, la reducción de la tasa de mortalidad infantil global, el menor índice de infecciones, la disminución de enfermedades inmunológicas a largo plazo y el incremento del desarrollo cognitivo, superan el riesgo de efectos adversos.(10)(18)

La lactancia materna también se asocia con efectos positivos sobre la salud y el bienestar maternos, incluida la amenorrea prolongada de la lactancia, un menor riesgo de depresión posparto, diabetes mellitus tipo 2 y cáncer de mama y de ovario, así como aspectos económicos beneficiosos.(30)

Por lo tanto se cree que los beneficios de la lactancia materna son mayores que pequeño riesgo de efectos adversos de los fármacos .(36)

La lactancia materna debe ser fomentada y apoyada por familiares y amigos para permitirle a la madre periodos de sueño ininterrumpidos de 4 o 6 horas.(36)

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 fármaco, y alternar con fórmula.(10)

Se debe vigilar la aparición de sintomatología de privación del SNC en el lactante y se realizara suspensión paulatina de la lactancia en el caso de que lo presente.(2)(4)(7)(33)

Se han descrito manifestaciones clínicas observadas en neonatos y lactantes como efectos adversos de los antiepilépticos, 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.

Se ha observado una disfunción hepática que se manifiesta con ictericia en niños expuestos a Carbamazepina y Fenobarbital.

El Valproato puede causar anemia, trombocitopenia y petequias.

Con Fenitoina se ha visto metahemoglobinemia.(10)(18)

Dosificar los niveles a las 2-3 semanas posparto, para ajustar la dosis, sobre todo si se da lactancia materna.(4)

En el caso de Lamotrigina, como retorna a su metabolismo normal a las pocas semanas después del parto, requiere un ajuste más rápido en su dosis.(8)(18)

Aconsejar la lactancia materna, fragmentar la dosis del FAE, dar de mamar inmediatamente antes o después de haber tomado el FAE.
Asesorar y vigilar la aparición de efectos depresores del sistema nervioso.
Medir los niveles plasmáticos en los neonatos y lactantes cuando se presentan efectos tóxicos, si no se puede medir o no se puede suspender el fármaco a la madre, suspender la lactancia.
Evitar alteraciones del ciclo sueño vigilia, evitar los múltiples despertares.
Explicar los cuidados para el manejo del niño en relación a los paseos y el baño por el riesgo de traumatismos por caídas o ahogamiento en bañaderas.
Debe sugerirse bañarlos sobre una lona y bajo custodia de otro adulto, que evite llevar en brazos al niño a la cocina o balcón.

Tabla 10: Recomendaciones sobre lactancia materna.(18)

Tiempo de embarazo	Recomendación o medida a adoptar
Al planificar el embarazo	Información y asesoramiento, riesgo de las crisis y teratogénesis.
Antes de los 6 meses y de la concepción	Modificaciones del tratamiento si es necesario, tratando de lograr la monoterapia y la menor dosis posible.
Desde 3 meses antes y durante el embarazo	Suplemento con ácido fólico.
Antes de la concepción	Dosificación del nivel plasmático del fármaco
Durante todo el embarazo	Control en policlínica de alto riesgo obstétrico, control con neurólogo, dosificación trimestral de los FAE.
1° y 2° Trimestre	Ecografía TN, ecografía estructural.
Parto	Si convulsión Benzodiazepinas, si

	eclampsia Sulfato de Magnesio.
Puerperio	Reajuste de la dosis de FAE si es necesario, higiene del sueño
Lactancia	Aconsejar lactancia materna, vigilar efectos adversos en el lactante.

Tabla 11: Recomendaciones generales en pacientes epilépticas.(4)

16-Conclusiones:

La consulta de las mujeres epilépticas en edad fértil debe incluir una discusión sobre la planificación familiar.

Se debe informar sobre anticonceptivos efectivos, la importancia de planificar los embarazos, optimización de fármacos antiepilépticos y la recomendación de suplementación con ácido fólico antes de la concepción.

Debemos explicar las posibles complicaciones obstétricas y teratogenicidad de los fármacos versus los riesgos de convulsiones durante el embarazo. Siendo esto último un desafío clínico.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo alteran la farmacocinética de los fármacos antiepilépticos, lo que puede provocar niveles más bajos y deterioro de las convulsiones en algunas pacientes.

El objetivo del tratamiento es el control óptimo de las convulsiones con exposición mínima a antiepilépticos, optando por fármacos menos teratogénicos e idealmente el uso de monoterapia, evitando el Acido Valproico. Optando por el uso de Levetiracetam o Lamotrigina.

Se debe tener presente la necesidad del manejo multidisciplinario con neurólogo y obstetra, el manejo obstétrico con pruebas de screening prenatales en búsqueda de malformaciones congénitas. La monitorización farmacológica.

Todos los anticonvulsivantes son en mayor o menor grado teratogénicos, pero que el porcentaje de complicaciones es bajo. La mayoría de las mujeres tiene un embarazo normal.

17-Bibliografía

1. Kochen S, Salera C, Seni J. Embarazo y epilepsia en Argentina. *Neurol Argentina*. 2011;3(3):156–61.
2. Medicina S De, Fetal M. Guía Clínica: Epilepsia Y Gestación Guías Clínicas Medicina Materno-Fetal Servei D'Obstetricia-Icgon-Hospital Clínic Barcelona Guía Clínica Epilepsia Y Gestación. 2011;1–14. Available from: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna->

- obstetrica/epilepsia y gestación.pdf?fbclid=IwAR1t1Nn0QQgV2wTfP1yieztpDbYfPA3IY35UsqtFqjOYydkvCKfqGEIStz8%0A/medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/epilepsia
3. Sáez M. D, Fuentes S. P. Neurología y embarazo. *Rev Chil Neuropsiquiatr.* 2010;48(4):279–91.
 4. Mauri Llerda JA, Suller Marti A, de la Peña Mayor P, Martínez Ferri M, Poza Aldea JJ, Gomez Alonso J, et al. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. *Epilepsia en situaciones especiales: Comorbilidades, mujer y anciano. Neurologia.* 2015;30(8):510–7.
 5. Cortés DN, Garay PP, Pinochet T, Jara D. Manejo de la mujer con epilepsia durante el embarazo . 2017;12(1):31–6.
 6. Thomas S V, Sv T. Management of epilepsy and pregnancy [Internet]. [cited 2019 Nov 5]. Available from: www.jpgmonline.com
 7. epilepsia y embarazo. In [cited 2019 Oct 18]. Available from: <http://www.acnweb.org/guia/g2c11i.pdf>
 8. Zarranz Imirizaldu JJ. Epilepsia y mujer. *Rev Neurol [Internet].* 2001;33(11):1100. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70246-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70246-3)
 9. Gutiérrez AM. Número especial Epilepsia y embarazo. Vol. 21, *Acta Neurol Colomb.* 2005.
 10. Bistre-Tajfed M, Vázquez-Alfaro R. Epilepsia en el embarazo. *Arch Neurociencias.* 2013;18(2):82–91.
 11. Salas VR, Schoon JP. Alteraciones neurológicas durante el embarazo. *Med Intensiva.* 2015;32(1).
 12. Hart LA, Sibai BM. Seizures in pregnancy: Epilepsy, eclampsia, and stroke. *Semin Perinatol.* 2013;37(4):207–24.
 13. Leach JP, Smith PE, Craig J, Bagary M, Cavanagh D, Duncan S, et al. Epilepsy and Pregnancy: For healthy pregnancies and happy outcomes. John Paul Leach on behalf of the multispecialty UK epilepsy mortality group. *Seizure [Internet].* 2017;50(2017):67–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.05.004>
 14. Cirugía de epilepsia: Experiencia en el Hospital de Clínicas de Montevideo [Internet]. [cited 2019 Nov 5]. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902006000100006
 15. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: An update. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(2):118–29.
 16. Allotey J, Aroyo-Manzano D, Lopez P, Viale L, Zamora J, Thangaratinam S. Global variation in pregnancy complications in women with epilepsy: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet].* 2017;215:12–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.05.016>
 17. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia.* 2014;55(7):72–4.
 18. Andrade Machado R, Goicoechea Astencio A, Rodríguez García P, Fernández Abreu Z, Santos Santos A, Garnier Ávila T, et al. Guías de

- prácticas clínicas para la atención y el manejo de los problemas médicos de las mujeres con epilepsia. *Rcnn*. 2013;3(2):172–95.
19. Tourbah A, Lyon-Caen O. Enfermedades neurológicas y embarazo. *EMC - Ginecol* [Internet]. 2000;36(4):1–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1283-081X\(00\)71874-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1283-081X(00)71874-1)
 20. Harden C, Lu C. Epilepsy in Pregnancy. *Neurol Clin* [Internet]. 2019;37(1):53–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.09.008>
 21. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Allen Hauser W, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency. *Epilepsia*. 2009;50(5):1229–36.
 22. Martínez Ferri M, Peña Mayor P, Pérez López-Fraile I, Escartin Siquier A, Martín Moro M, Forcadas Berdusan M. Estudio comparativo del uso de fármacos antiepilépticos durante el embarazo en un periodo de 12 años. Eficacia de los nuevos fármacos lamotrigina, levetiracetam y oxacarbamacepina. *Neurología*. 2018;33(2):121–8.
 23. epilepsy and pregnant. *R Coll Obstet Gynaecol*. 2016;N°68.
 24. Úbeda MG, Delgado Téllez De Cepeda L, Campos Fernández De Sevilla A, De A, Pinto L, Tutau Gómez F. Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo. *Farm Hosp*. 2014;38(4):364–78.
 25. Meador KJ, Loring DW. Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. Vol. 86, *Neurology*. 2016. p. 297–306.
 26. li S, Mujer EY. Presentación de un registro internacional de fármacos antiepilépticos y embarazo. *Rev Neurol (Paris)*. 2002;34(5):476–80.
 27. Meador KJ, Pennell PB, May RC, Gerard E, Kalayjian L, Velez-Ruiz N, et al. Changes in antiepileptic drug-prescribing patterns in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2018;84:10–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.04.009>
 28. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: Productos con valproato para las convulsiones están contraindicados para la prevención de migrañas en mujeres embarazadas debido a disminución en puntajes de cociente intelectual (IC) en niños expuestos | FDA [Internet]. [cited 2019 Oct 24]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/comunicado-de-la-fda-sobre-la-seguridad-de-los-medicamentos-productos-con-valproato-para-las>
 29. Barriguete-Chávez Peón P, Farfán-Labonne BE, Ibarra-Puig JM, Olivas-Peña E, Flores-Ramos M, Chinchilla-Ochoa D, et al. Epilepsia y embarazo. Un estudio comparativo dos décadas después. *Rev Mex Neurocienc*. 2019;19(5):27–36.
 30. Veiby G, Bjørk M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure* [Internet]. 2015;28:57–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.013>
 31. Rodier PM. Developing brain as a target of toxicity. Vol. 103, *Environmental Health Perspectives*. 1995. p. 73–6.
 32. Ikonomidou C, Turski L. Antiepileptic drugs and brain development. Vol. 88, *Epilepsy Research*. 2010. p. 11–22.
 33. Domínguez M, Díaz-Obregón MC, Bhathal H, Santiago R. Epilepsia y

- embarazo. Vol. 33, Revista de Neurología. 2001. p. 1179–85.
34. INFAC. Valproico Y Embarazo: Un Problema Para La Reflexión. 2018;26(3). Available from: www.apesac.org/
 35. Koubeissi M. Levetiracetam: More evidence of safety in pregnancy. *Epilepsy Curr.* 2013;13(6):279–81.
 36. Pennell PB. Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2016;13(4):811–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-016-0464-0>
 37. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): A prospective observational study. Vol. 12, *The Lancet Neurology*. 2013. p. 244–52.
 38. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. 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. *Neurology*. 2009;73(2):133–41.
 39. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: Neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10).
 40. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: A controlled cohort study. Vol. 84, *Neurology*. 2015. p. 382–90.
 41. Thomas S V., Sindhu K, Ajaykumar B, Devi PBS, Sujamol J. Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. *Seizure*. 2009 Apr;18(3):163–6.
 42. Pennell PB. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol Clin.* 2004;22(4 SPEC. ISS.):799–820.
 43. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. [cited 2019 Oct 24]; Available from: www.elsevier.com/locate/yseiz
 44. Klein A. The Postpartum Period in Women with Epilepsy. Vol. 30, *Neurologic Clinics*. 2012. p. 867–75.
 45. Reiter SF, Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Psychiatric comorbidity and social aspects in pregnant women with epilepsy - The Norwegian Mother and Child Cohort Study. Vol. 29, *Epilepsy and Behavior*. 2013. p. 379–85.
 46. Bjørk MH, Veiby G, Reiter SC, Berle JØ, Daltveit AK, Spigset O, et al. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: A prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia*. 2015;56(1):28–39.
 47. Gregory L. Kearns, Pharm.D., Ph.D., Susan M. Abdel-Rahman, Pharm.D., Sarah W. Alander, M.D., Douglas L. Blowey, M.D., J. Steven Leeder, Pharm.D., Ph.D., and Ralph E. Kauffman MD. *Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children*. N Engl J Med. 349:1157-1.
 48. Drugs and lactation database (LactMed). 2006.