

Expertos Invitados

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los artículos de Expertos Invitados aseguran documentación de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Epilepsia y Embarazo, Nuevas Aportaciones en un área Interdisciplinaria entre Neurólogos y Ginecólogos



Dr. Manuel Domínguez Salgado *
Columnista Experto de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica.

Función que desempeña: Neurofisiólogo Clínico, especializado en Neurología, Neurología Infantil y Neurofisiología. Clínica Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España.

Otro trabajo de su autoría: «Demencias en parálisis supranuclear progresiva», *Revista de Neurología* 32:1071-1073, 2001

* En colaboración con los doctores Rocío Santiago Gómez, María del Carmen Díaz-Obregón Santos y Hari Bhathal (Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos)

Introducción

El embarazo no es una contraindicación para pacientes con epilepsia.¹ Para comprender la importancia de la repercusión que tiene el manejo de la paciente embarazada con epilepsia hay que considerar, como ejemplo, que en Estados Unidos actualmente 400 000 mujeres con epilepsia se encuentran embarazadas. Aunque hay recomendaciones establecidas para el cuidado prenatal y gestacional de estas pacientes, no siempre se procede conforme a ellas.² Incluso con las limitaciones de nuestro conocimiento actual sobre el tratamiento óptimo, se producen omisiones graves en el cuidado de estas pacientes. Afortunadamente, la mayoría de las mujeres con epilepsia pueden concebir y tener un hijo sano.^{3,4}

Los riesgos durante el embarazo de la paciente epiléptica, en general, se resumen en la tabla 1.³⁻⁴

Durante el embarazo, la tercera parte de las mujeres tendrá significativo aumento de la frecuencia de las crisis;⁵⁻⁶ se pueden presentar en cualquier período y no guardan relación con el tipo de crisis, duración de la epilepsia o el número de crisis en embarazos previos.⁷⁻⁸ Sin embargo, la incidencia de status epiléptico es comparable con la que se presenta en el resto de la población epiléptica. Estos hechos constituyen los riesgos fundamentales para la madre y el feto⁹⁻²⁵ en relación con la mortalidad y morbilidad asociadas,¹⁰⁻¹¹ lo que justifica asumir el riesgo derivado del empleo de fármacos antiepilépticos (FAE) para evitarlos; el objetivo es procurar mantener, por una parte, las funciones vitales del niño, y por otra, procurar un control rápido de las crisis.

No está de más recordar que el debut de crisis comiciales o la modificación del patrón de las existentes antes del embarazo obliga a descartar causas sintomáticas, como eclampsia, hemorragia subaracnoidea,

trombosis venosa cerebral, embolia de líquido amniótico y púrpura trombocitopénica, entre otras.

Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas son el resultado indeseable de todos los embarazos. Estas son el efecto adverso más estudiado en las gestantes con epilepsia¹⁸.

Tabla 1.

Riesgos asociados con la epilepsia sobre la gestación

- Efecto del embarazo sobre la epilepsia
 - Aumento de la frecuencia de crisis
 - Disminución de los niveles de FAE
 - Alteración en la farmacocinética de los FAE
- Complicaciones durante el embarazo
 - Hemorragia vaginal
 - Anemia
 - Hiperemesis gravídica
 - Toxemia
 - Inducción del parto
 - Ruptura prematura de membranas
 - Cesárea
 - Crisis comiciales
- Complicaciones en la descendencia
 - Malformaciones
 - Microcefalia
 - Anomalías menores (aquellas que no requieren corrección quirúrgica)
 - Malformaciones mayores (aquellas que precisan corrección quirúrgica)
 - Mortalidad
 - Intra útero
 - Neonatal
 - Perinatal
 - Hemorragia neonatal
 - Epilepsia
 - Otras complicaciones
 - Bajo peso al nacimiento
 - Prematurez
 - Dificultades en la alimentación
 - Efecto de la disminución de FAE en el recién nacido
 - Hipoxia
 - Retraso del desarrollo.



Información adicional en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía completa, abstract,
full text, aprobación y patrocinio.

Tabla 2.

Estadios críticos de desarrollo asociados a toxicidad fetal		
Semana de gestación	Alto riesgo	Bajo riesgo
1-2		
3	SNC, corazón	
4	SNC, corazón, brazos, pies, dedos, oídos, ojos, dientes	
5	SNC, corazón, brazos, pies, dedos, oídos, ojos, genitales, dientes	
6	SNC, corazón, brazos, pies, dedos, genitales, dientes	
7	SNC, corazón, brazos, dedos, oídos, ojos, genitales, dientes	Pies, dedos
8	Oídos, ojos, genitales, dientes	SNC, corazón, brazos, piernas, dedos
9	Oídos, ojos, genitales, dientes	SNC, corazón, brazos, piernas, dedos
10-12	Oídos, ojos, genitales	SNC, corazón, dientes
13-17		Oídos, ojos, genitales, dientes
18-20		Oídos, ojos, genitales, dientes
21-36		Oídos, ojos, genitales, dientes
37-40		Genitales

La incidencia es muy variable, oscilando entre el 3 a 9%^{19,20} (1-3% en la población general). Variabilidad que está en relación con las diversas poblaciones estudiadas, que a su vez incluyen diversos síndromes epilépticos, con controles obstétricos también variables.²¹⁻²⁴ No hay que olvidar que las crisis en el primer trimestre aumentan el riesgo de malformaciones en la descendencia en un 12.3%, frente al 4% de probabilidades de generarlas cuando las crisis se presentan en el resto de la gestación, efecto solo relacionado con las crisis generalizadas, no habiendo relación con las crisis parciales.

La mayoría de los órganos están formados al final del primer trimestre (tabla 2). Sin embargo, el neuroporo posterior se cierra en el día 27 de gestación y el paladar en el día 47, período en que la mayoría de las pacientes advierten que están embarazadas y las malformaciones que se puedan producir ya están desarrolladas. Es por ello que las pacientes que se encuentran en edad gestacional y reciben FAE deben estar informadas de los eventuales riesgos del uso de estos fármacos ante una concepción accidental.

A pesar del gran número de factores de origen genético, ambiental o demográfico, el uso de FAE parece ser el máximo responsable de las malformaciones.^{15-16,35} El estudio de los mecanismos fisiopatológicos de las malformaciones congénitas está directamente relacionado con la comprensión de la genética de la epilepsia y con el metabolismo de los FAE. La exposición a FAE, especialmente en el régimen de politerapia y con altas dosis sanguíneas, es la principal causa de malformaciones. La exposición a FAE in utero ocurre en 1 de cada 250 recién nacidos. Los estudios comparativos revelan mayor porcentaje de malformaciones congénitas en hijos de mujeres epilépticas tratadas durante el primer

trimestre que aquellas no tratadas con FAE.²⁴ Diversas combinaciones de malformaciones mayores y menores se han descrito en niños expuestos intraútero a todos los FAE clásicos, pero no se puede establecer asociaciones concretas entre un tipo de malformación y un determinado FAE ya que la superposición de los cuadros es significativa. Por ello, el término "síndrome fetal por FAE" es preferible a la hora de describir las malformaciones asociadas con el uso de estos fármacos.

En la actualidad, no hay acuerdo sobre cuál de los antiepilépticos antiguos (PHT, CBZ, VPA o FB) es el más teratógeno.³⁵ La revisión de la literatura pone de manifiesto que cada uno de los cuatro antiepilépticos clásicos puede ser considerado más teratógeno que los otros tres según el artículo que se analice.³⁰ Los resultados de estos estudios no son, en general, comparables debido al uso de politerapia,^{18,52} de dosis y combinaciones diferentes o porque incluyen poblaciones y genotipos distintos expuestos a los diferentes FAE. Todos ellos

son potenciales teratógenos; sin embargo, la mayoría de FAE están clasificados dentro de la categoría C de la FDA en relación con el riesgo para la gestación (con la excepción de FB, DPH, PRM y VPA, que se clasifican dentro del grupo D). Entonces, todos pueden ser utilizados durante la gestación si los beneficios superan los riesgos.

Todos y cada uno de los FAE clásicos se han asociado con defectos del tubo neural, malformaciones cardíacas, defectos orofaciales, atresia intestinal y malformaciones en el tracto urinario. Sin embargo, no existen conclusiones definitivas sobre la relación de algún FAE concreto con determinada malformación,⁵ por lo que probablemente la politerapia sea la principal responsable.³⁶

Las primeras malformaciones descritas eran similares a las encontradas en niños de madres expuestas a proabortivos antagonistas del ácido fólico; se postuló que este podría ser el mecanismo de acción, ya que algunos antiepilépticos funcionan como antagonistas del ácido fólico.¹⁹⁻²¹ Sin embargo, no parece existir un único factor responsable de la teratogénesis y probablemente uno o varios de los metabolitos intermediarios, incluidos radicales libres (por exceso de producción o defecto de eliminación), se acumulen. Estas sustancias, al ser indetectables con los métodos rutinarios podrían constituir la base de la teratogenicidad, proceso al que se pueden sumar defectos genéticos en los sistemas enzimáticos que eliminan estos metabolitos tóxicos. Además, el patrón de las malformaciones ha cambiado a lo largo del tiempo, pasando de un patrón caracterizado por defectos cardíacos, hendiduras faciales y síndromes de dismorfia con retraso psicomotor, al patrón caracterizado por defectos del tubo neural e hipospadias, en función del cambio de tratamiento al predominar la CBZ y VPA.²⁴

Probablemente exista una relación causa-efecto entre el

uso de CBZ y VPA y el mayor riesgo de defectos del tubo neural, hecho que merece especial interés. Esto ya fue descrito en la década de los 80, pero con posterioridad se ha llegado a la conclusión de que tan sólo la espina bífida está específicamente relacionada con la administración de ambos antiepilépticos.³² Se estima que el riesgo de espina bífida en hijos de gestantes tratadas con VPA es de un 1%-2% y con CBZ de un 0.5%. Esta probabilidad se relaciona no sólo con el uso de tales FAE sino también con sus niveles séricos, bajas concentraciones de folato y posible administración de politerapia.^{29,30,36} En este punto hay que acotar que, entre los nuevos FAE, los efectos de la LTG sobre el metabolismo del ácido fólico, ya que a pesar de ser un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, ésta no altera los niveles de folato sérico ni celular, ni siquiera a largo plazo. No debemos olvidar, que el tratamiento profiláctico con suplementos de ácido fólico disminuye el riesgo de defectos del tubo neural, no solo en la población general sino también en madres que reciben tratamiento que puede contribuir a incrementar este riesgo.^{11,34}

Por otro lado, las malformaciones menores (aquellas que no requieren corrección quirúrgica) son mucho más frecuentes; el riesgo está aumentado entre dos y tres veces en relación con la población general. Dentro de ellas se encuentra el denominado síndrome fetal por hidantoínas, un amplio abanico donde se incluyen anomalías craneofaciales, hipoplasia digital distal, retardo de crecimiento intrauterino, así como retraso psicomotor posterior. Estas alteraciones también se han relacionado con otros FAE, lo que sugiere que los hallazgos están mejor relacionados con un síndrome fetal por FAE^{28,35} o la epilepsia materna que con los fármacos empleados. Aunque el retraso psicomotor ha sido relacionado a FAE, parece asociarse más estrechamente con factores ambientales, como el status socioeconómico de la madre.^{36,37}

El resultado de estas malformaciones menores y su evolución a largo plazo es todavía poco claro. En los escasos estudios en que se ha realizado un seguimiento, las anomalías desaparecieron en la infancia y no causaron retraso psicomotor. Sin embargo, la presencia de múltiples anomalías menores sí se ha asociado con su ulterior persistencia.

Tratamiento de la paciente epiléptica con deseo de descendencia

El tratamiento de embarazadas con epilepsia es un importante dilema clínico. Por un lado las crisis tienen que ser evitadas, y por otra la exposición del feto a FAE tiene que ser minimizada. La situación ideal sería el suprimir los FAE antes de la concepción, pero para la mayoría de las pacientes no es buena opción.

La colaboración interdisciplinaria entre obstetras, ginecólogos y neurólogos es fundamental para disminuir el riesgo que presentan las pacientes epilépticas con la gestación, ya que muchas complicaciones pueden ser evitadas. Con control adecuado, más del 90% de las pacientes pueden tener un embarazo sin incidencias y un producto de la gestación completamente normal.

Es necesario que toda paciente epiléptica en edad de procreación reciba información detallada de su neurólogo de las posibles complicaciones y riesgos del embarazo, de función del pronóstico del síndrome epiléptico que padece, antecedentes familiares de malformaciones y de la incidencia de estas en el área geográfica donde reside.

La recomendación principal es que la paciente programe su embarazo cuando las crisis estén mejor

controladas, si es posible en monoterapia y con la mínima dosis eficaz. Si estuviese asintomática en los dos años precedentes, el EEG y la RMN cerebral fuesen normales y no hubiese antecedentes de reaparición de crisis con supresión voluntaria del tratamiento o algún intento anterior de reducción de dosis de FAE, puede proponerse una retirada paulatina previa a la planificación del embarazo. Salvo que así lo haya decidido la paciente, no es recomendable esta opción, ya que hasta un 12% de los casos pueden tener recaídas en los seis meses siguientes a la retirada del FAE, lo que hace poco aconsejable coincidir la recaída con el embarazo que se desea planificar. Si el VPA es el fármaco que controla estas crisis, y no puede ser sustituido por otro FAE sin riesgo de recurrencia, la dosis debe disminuirse hasta un total de menos de 1 000 mg/día y repartirla en varias tomas, evitando los picos de concentración plasmática relacionados en estudios experimentales y en humanos con la aparición de las malformaciones.²⁹

Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU. recomiendan el suplemento con 0.4 mg/día de ácido fólico en mujeres en edad gestacional, tengan o no tengan epilepsia.

Los consensos sobre el tratamiento de la paciente epiléptica que desee quedar embarazada pueden ser resumidos en la siguiente lista de intenciones:

1. La posibilidad del diagnóstico prenatal de malformaciones mayores debe ser discutida con la paciente. Incluye la necesidad de amniocentesis o estudios con ecografía en caso de tratamiento con VPA o CBZ.
2. La dieta antes de la concepción debe tener adecuadas concentraciones de folato.
3. Si la paciente se encuentra libre de crisis en los últimos dos años, se puede considerar la suspensión del tratamiento antiepiléptico.
4. Si el uso de FAE es necesario, debe intentarse la monoterapia.
5. Deben usarse la menor dosis de FAE posible.

Tratamiento de la paciente epiléptica durante la gestación

1. Utilizar el fármaco de primera elección para el tipo de crisis y síndrome epiléptico que presente la paciente.
2. Utilizar preferentemente monoterapia, con la menor dosis clínicamente efectiva.
3. Evitar CBZ y VPA cuando hay historia familiar de defectos del tubo neural.
4. Evitar politerapia, especialmente la combinación de VPA, CBZ y DPH.
5. Monitorizar los niveles de FAE regularmente y, de ser posible, la fracción libre del FAE.
6. Continuar con el suplemento diario de ácido fólico y asegurarse niveles normales (en plasma o en glóbulos rojos) durante el período de organogénesis en el primer trimestre.
7. En caso de tratamiento con VPA, evitar altas dosis en plasma, dividir la dosis en tres o cuatro tomas al día.
8. En caso de tratamiento con VPA o CBZ, ofrecer la posibilidad de amniocentesis en la semana 16 de gestación para determinación de α -feto proteína y



Información adicional en www.sijcsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía completa, abstract,
full text, aprobación y patrocinio.

valoración con ecografía en la semana 18 a 19 para excluir defectos del tubo neural. La ecografía realizada en la semana 22 a 24 permite detectar la existencia de malformaciones orofaciales o alteraciones cardíacas. Con los avances en las técnicas de imagen la amniocentesis solo debe ser considerada en casos excepcionales.

9. Los niños nacidos de madres que hayan recibido tratamiento con fenobarbital o primidona deben recibir soporte ventilatorio, por el riesgo de sedación.

En relación con las modificaciones de la farmacodinámica de los FAE durante la gestación, el ajuste final de la dosis dependerá de la respuesta clínica. La línea básica a seguir es mantener la dosis de FAE lo más baja posible durante el periodo de concepción y organogénesis, aumentándola durante el tercer trimestre para reducir el riesgo de aumento del número de crisis durante el parto.

Papel de los FAE en el tratamiento de pacientes epilépticas en edad fértil

Dada la teratogenicidad potencial de los medicamentos, en ensayos clínicos previos a la comercialización de un fármaco se descarta sistemáticamente la inclusión de mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo fiable. Sin embargo, no se ha descrito ningún patrón de malformaciones específico para ninguno de estos fármacos, que han sido administrados en su mayoría en régimen de politerapia.⁴⁵

Solamente un laboratorio ha creado un registro de las pacientes que han recibido tratamiento con LTG durante la gestación, destinado a valorar si existe algún riesgo de teratogenicidad asociado al uso prematuro del fármaco, especialmente en el primer trimestre. Aunque el número de casos registrado a la fecha es insuficiente para obtener conclusiones definitivas, no se ha observado incidencia aumentada de anomalías congénitas en comparación con la población general, si bien la mayoría se encontraba en tratamiento en régimen de politerapia.

Nuestra propia serie comprende un grupo de 65 pacientes controladas en monoterapia con LTG (dosis entre 200 y 400 mg/24 horas en dosis única matutina), quienes expresaron su deseo de quedar embarazadas y siguieron su tratamiento habitual con suplemento de ácido fólico según las recomendaciones establecidas. Todas, salvo tres que tuvieron crisis parciales (una en el primer trimestre y las otras dos en el tercero), permanecieron asintomáticas durante la gestación y no precisaron ajustes de la medicación. No se presentó ninguna malformación mayor o menor asociada en sus hijos.

No cabe duda, por tanto, que el uso de LTG ha supuesto un paso adelante en el tratamiento de las mujeres con epilepsia, ventaja que se manifiesta no sólo en el efecto terapéutico global (influencia en las crisis y en la calidad de vida) de la paciente, sino en las ventajas que parecen existir como tratamiento durante la gestación frente a los otros FAE.

Nuestro grupo espera que los resultados sean confirmados con los que se obtengan en dos grandes registros que se desarrollan actualmente, el europeo (EURAP) y el norteamericano (NAREP).

Bibliografía del artículo

1. Threvathan E, Chavez GF, Sever LE. Epidemiology of Congenital Malformations of the Central Nervous System. En: Anderson DW ed. Neuroepidemiology: A tribute to Bruce Schoenberg. CRC Press 1991:217-37.
2. Russell AJC, Macpherson H, Cairnie V, Brodie MJ. The care of pregnant women with epilepsy - a survey of obstetricians in Scotland. Seizure 1996;5:271-277.
3. Seale CG, Morrell MJ, Nelson L, Druzin ML. Analysis of prenatal and gestational care given to women with epilepsy. Neurology 1998;39:887-892.
4. Brundage SC. Preconception health care. American family physician 2002;65(12):2507-2514.
5. Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. Neurology 2000;55 (Suppl 1):S21-S31.
6. Morrell MJ. Epilepsy in women. American family physician 2002;66(8):1489-1494.
7. Yerby MS. Pregnancy and epilepsy. Epilepsia 1991;32(suppl 6):S51-S59.
8. Knight AH, Rhind EG. Epilepsy and pregnancy: a study of 153 pregnancies in 59 patients. Epilepsia 1975;16:99-110.
9. Ottman R, Annegers JF, Hauser WA, Kurland LT. Higher risk of seizures in offspring of mothers than of fathers with epilepsy. Am J Hum Genet 1988;43:257-264.
10. Leavitt AM, Yerby MS, Robinson N, Sells CJ, Erickson DM. Epilepsy in pregnancy: developmental outcome of offspring at 12 months. Neurology 1992;42 (suppl 5):141-143.
11. Nelson KB, Ellengerg JH. Maternal seizure disorder, outcome of pregnancy and neurologic abnormalities in the children. Neurology 1982;32:1247-1254.
12. Svigos JM. Epilepsy and pregnancy. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1984;24:182-185.
13. Schmidt D, Canger R, Avanzini G, y cols. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983;46:751-755.
14. Steegers-Theunissen RP y cols. Factors influencing the risk of abnormal pregnancy outcome in epileptic women: a multiple-center prospective study. Epilepsy Res 1994 Jul;18(3):261-269.
15. Sabin M, Oxorn H. Epilepsy an pregnancy. Obstet Gynecol 1956;7:175-179.
16. Nei M, Sali S, Liporace J. A maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate. Neurology 1998;51:904-906.
17. Stumpf DA, Frost M. Seizures, anticonvulsants, and pregnancy. Am J Dis Child 1978;132:746-748.
18. Leonard G, Andermann E, Pitto A, Schopflocher C. Cognitive effects of antiepileptic drug therapy during pregnancy on school-age offspring. Epilepsia 1997;38(suppl 3):170.
19. Yaffe SJ. Instructions for use of the reference guide. In: Briggs GG, Freeman RK Yaffe SJ, eds. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: XIX-XX.
20. Zahn CA, Morell MJ, Collins SD, Labiner DM, Yerby MS. Management sigues for women with epilepsy: a review of the literatura. Neurology 1998;51:949-956.
21. Ramsay RE, Strauss RG, Wilder BJ, Willmore LJ. Status epilepticus in pregnancy: effect of phenytoin malabsorption on seizure control. Neurology 1978;28:85-89.
22. Perucca E, Crema A. Plasma protein binding of drugs in pregnancy. Clin Pharmacokinet 1981;7:336-352.
23. Nau H, Kuhn W, Egger HJ, y cols. Anticonvulsants during pregnancy and lactation: transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1981; 7:508-543.
24. Janz D. Antiepileptic drugs and pregnancy: altered utilization patterns and teratogenesis. Epilepsia 1982;23(suppl 1):S53-S63.
25. Huhmar E, Jareinen PS. Relation of epileptic symptoms to pregnancy, delivery and puerperium. Ann Chir Gynaecol Fenn 1961;50:49-64.

Copyright © SIIC 2003.

Dr. Manuel Domínguez Salgado

N. de R.: Por razones de espacio editorial, las citas bibliográficas completas se encuentran a disposición de los lectores que las soliciten expresamente a SIIC, Relaciones Profesionales. Tel: (54 11) 4342 4901; Fax: (54 11) 4331 3305; E-mail: relacion@siicsalud.com