

EPILEPSIA Y EMBARAZO

Andrés Fernando Franco Vélez*

La epilepsia es una condición crónica, caracterizada por convulsiones recurrentes. La prevalencia en países en desarrollo es mayor que en países industrializados, en parte, probablemente debido a la mayor frecuencia de neurocisticercosis y menor control en los factores de riesgo obstétricos. En Colombia la prevalencia de epilepsia en la población general es de 17-21 por 1.000 habitantes. A nuestro conocimiento no existen trabajos de prevalencia en embarazadas con epilepsia en Colombia.

El objetivo del tratamiento es tener al paciente sin crisis convulsivas, con pocos efectos colaterales de la medicación. Existen algunos aspectos especiales en las mujeres que se deben tener en cuenta a la hora de determinar el tipo de tratamiento a seguir. Entre estos están la anticoncepción, el embarazo y los efectos teratogénicos de los medicamentos.

*Neurólogo Clínico

Hospital Universitario San Vicente de Paúl

El tratamiento de la epilepsia en el embarazo, debe comenzar por prevenir todos aquellos factores que pueden alterar la capacidad reproductiva de la mujer, así como la adecuada planeación del embarazo para tratar de disminuir al máximo la morbimortalidad materna y perinatal. También monitorear adecuadamente la evolución del embarazo y prevenir todas aquellas complicaciones que se pueden presentar durante el mismo o en el posparto.

En esta revisión se mencionarán los aspectos mas importantes en la mujer con epilepsia que tienen relación con el embarazo, la fisiopatología de la epilepsia en este período, el papel de las hormonas en la facilitación e inhibición de las convulsiones. La utilidad, los riesgos y las complicaciones que se desprenden del uso de antiepilépticos tanto en la embarazada, feto y en el niño.

HISTORIA DE EPILEPSIA Y EMBARAZO

En 1963 Müllers-Kuppers describió la asociación entre el consumo de antiepilépticos y malformaciones congénitas. En 1972 Speidel y Meadow describieron una disminución en el nivel de ácido fólico sérico, en pacientes que tomaban antiepilépticos. En 1975 Hanson y Smith identificaron un grupo de malformaciones como microcefalia, retardo mental, hipoplasia de falanges distales, malformaciones craneofaciales asociadas al consumo de fenitoína y propusieron el término síndrome de hidantoína fetal.

En 1982 Dansky y cols. estudiaron el riesgo de malformaciones congénitas mayores causadas por antiepilépticos y llegaron a las siguientes conclusiones:

1. La monoterapia o combinación de fenitoína, fenobarbital y primidona aumenta el riesgo de malformaciones
2. Los niveles séricos de fenitoína y fenobarbital durante el primer trimestre del embarazo son mas altos en las madres de niños con malformaciones que en aquellas con niños normales.
3. Los niveles altos de fenitoína aumentan la incidencia de malformaciones. En 1985 Strickler y cols. demostraron un defecto congénito en la detoxificación de óxido de arene de la fenitoína, lo cual puede disminuir los niveles de folato, posible causa de la teratogenicidad.

EFFECTOS DE LAS HORMONAS EN LA EXCITABILIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Las hormonas esteroideas como el estradiol y la progesterona, además de regular el sistema reproductivo, también regulan algunas conductas en el SNC.

Es así como el estradiol tiene efectos activadores en el afecto (euforia, ansiedad o efectos antidepresivos), cognición, respuesta sensorial, conductas motoras y en la actividad convulsiva (proconvulsivante). La progesterona tiene efectos opuestos al estradiol, es ansiolítico y anticonvulsivante y a dosis altas tiene efectos sedantes, es decir, es un depresor del SNC.

El estradiol tiene la capacidad de aumentar la respuesta de las neuronas al glutamato, neurotransmisor conocido como activador por excelencia del SNC. A su vez, el glutamato puede activar receptores como el AMPA y el kainato, receptores implicados en la transmisión sináptica rápida en sinapsis excitatorias del SNC.

La aplicación directa de estradiol en el SNC, origina descargas epileptiformes locales en modelos animales. La exposición mas prolongada al estradiol puede llevar a cambios estructurales y funcionales en las sinapsis excitatorias que selectivamente aumentan la sensibilidad de la neuronas a la entrada de impulsos a los receptores NMDA. Este efecto ha sido mas estudiado en el hipocampo, sitio de inicio y propagación de la mayor parte de actividad convulsiva límbica. En modelos animales se ha demostrado que los niveles altos de estradiol pueden aumentar las espinas dendríticas y el número de sinapsis excitatorias en las neuronas del hipocampo.

Los receptores de NMDA son importantes en la fisiopatología de la epilepsia como lo han demostrado varios estudios experimentales. A su vez se ha demostrado también que el estradiol aumenta la susceptibilidad del animal a presentar crisis convulsivas hipocampales.

La progesterona o mejor uno de sus principales metabolitos, la alopregnanolona modula los receptores GABA_A, encargados de la inhibición rápida en el cerebro. Al ligarse el GABA a este receptor se abre el canal de cloro que facilita su entrada a la neurona, el cual hiperpolariza la mayoría de las neuronas en el SNC del adulto e inhibe la actividad neuronal. Este efecto es similar al de las benzodiazepinas. Por esto la progesterona es un ansiolítico, anticonvulsivante y anestésico.

Estos efectos del estradiol y la progesterona son los que promueven el aumento de las convulsiones en la mitad del ciclo menstrual y en la fase lútea tardía, en la epilepsia catamenial.

PROBLEMAS REPRODUCTIVOS EN PACIENTES CON EPILEPSIA

La epilepsia y las convulsiones alteran la secreción hormonal en el hipotálamo, hipófisis y glándula adrenal. Durante una convulsión la secreción hormonal del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal se altera. Dependiendo de la región cerebral comprometida por la descarga epiléptica, el hipotálamo puede ser estimulado o inhibido.

También se ha observado que pacientes epilépticos en el período interictal (sin crisis epilépticas) pueden tener alteración en la secreción de las hormonas hipotálamo-hipofisiarias, es así como los niveles de hormona luteinizante pueden ser mas bajos.

La prolactina está elevada en estos pacientes y aumenta dos o mas veces inmediatamente después de una crisis generalizada o crisis parcial compleja y puede persistir así durante una hora.

Los hombres y mujeres con epilepsia que están tomando medicamentos que inducen la citocromo P450 tienen niveles mas bajos de hormonas esteroideas sexuales. Las mujeres que toman ácido valproico (un inhibidor de la citocromo P450) tienen niveles de andrógenos adrenales y gonadales mas altos. Estas alteraciones en las hormonas esteroideas son asociadas con trastornos endocrinos y disfunción ovulatoria.

Disminución de la fertilidad:

Algunos estudios han encontrado una disminución en la fertilidad en pacientes epilépticos, hombres y mujeres. Esta reducción parece ser multifactorial. Se puede deber a:

1. Factores psicosociales: las mujeres y hombres con epilepsia después de los 20 años tienen una tasa matrimonial similar a los controles. Sin embargo la tasa matrimonial es mas baja en aquellas personas con epilepsia de inicio antes de los 20 años. Las razones que se esgrimen, es la percepción que la población general tiene de la enfermedad, su asociación con retardo mental, la transmisión genética, ya que los hijos de madres con epilepsia tienen tres veces mas riesgo de presentarla.
2. Factores fisiológicos: el 30% de los ciclos menstruales en las mujeres con epilepsia son anovulatorios, comparado con el 10% de las mujeres sin epilepsia. La epilepsia generalizada primaria y el ácido valproico son factores claramente reconocidos como generadores de ciclos anovulatorios. Otros factores que también participan son los cambios hormonales previamente anotados.

También se ha encontrado que estos pacientes presentan con mayor frecuencia menopausia precoz, amenorrea hipotalámica, fase lútea insuficiente y ovarios poliquísticos. Estos últimos se han asociado con epilepsia generalizada primaria y el consumo de ácido valproico, sobre todo en adolescentes. Estos cambios en el ovario pueden ser reversibles al cambiar el ácido valproico por otro anticonvulsivante.

3. **Disfunción sexual:** los pacientes epilépticos tienen mayor incidencia de disfunción sexual que otras personas con enfermedad neurológica crónica. Esta disfunción se manifiesta principalmente por disminución de la potencia y el deseo sexual. Las principales quejas de los hombres son la ausencia de erección matutina espontánea, anorgasmia y trastorno de la erección. En las mujeres la dispareunia, vaginismo y ausencia de lubricación vaginal se presenta en el 30% de las personas. El deseo sexual es normal.

La disfunción es multifactorial por alteraciones en las relaciones sociales, actividad epiléptica, alteraciones hormonales como aumento de la prolactina, disminución de los estrógenos, progesterona y testosterona.

Los datos actuales sugieren, como mencionamos anteriormente que tanto la epilepsia como los antiepilépticos pueden afectar la fertilidad y que sus efectos pueden ser aditivos.

El uso de anticonceptivos orales (ACO):

El control de la natalidad hace parte del tratamiento integral de los pacientes con epilepsia. Los estudios realizados hasta la fecha no han mostrado que aumenten la frecuencia de convulsiones. La mayoría de los antiepilépticos de primera generación pueden disminuir su eficacia debido a que son inductores de la citocromo P450 y promueven la síntesis de proteínas transportadoras de esteroides sexuales, disminuyendo los niveles séricos de los ACO.

En contraste, los antiepilépticos mas nuevos como etosuximida, ácido valproico, gabapentin, lamotrigina y levetiracetam no reducen la eficacia de los ACO.

Métodos adicionales de anticoncepción deben ser recomendados en esta población que utiliza inductores enzimáticos. Algunos sugieren utilizar presentaciones con 50 mg de etinilestradiol, sin embargo se deben tener presente el riesgo de complicaciones cuando se utilizan estas dosis.

TABLA 1
EFFECTO DE ANTIEPILÉPTICOS (AE) EN
ANTICONCEPTIVOS ORALES

AE inductores enzimáticos	AE inhibidores enzimáticos	AE sin efecto enzimático
Fenobarbital	Ácido valproico	Zonisamida
Carbamazepina	Felbamato	Gabapentin
Oxcarbazepina		Lamotrigina
Fenitoina		Levetiracetam
Topiramato		Etosuximida
		Tiagabina

EFFECTOS DEL EMBARAZO EN EPILEPSIA

Frecuencia de las convulsiones:

Un 20-30% de las mujeres con epilepsia tienen un incremento en la frecuencia de las crisis durante el embarazo. Este aumento no está asociado al tipo de crisis, duración de la epilepsia ni a la frecuencia de

las crisis en embarazos previos. Sin embargo, otros estudios sugieren que las mujeres con crisis más frecuentes antes de la concepción y epilepsia focal tienen más probabilidad de aumentar la frecuencia de las crisis durante el embarazo. Este aumento de la frecuencia se puede presentar en el primer o último trimestre.

Entre los factores que pueden aumentar la frecuencia de las crisis están:

1. **Hormonas:** durante el embarazo hay un aumento de estrógeno y progesterona, hormonas conocidas por su efecto proconvulsivante y anticonvulsivante, respectivamente. Los niveles de gonadotropina coriónica sérica aumentan en el primer trimestre y disminuyen posteriormente. Se ha encontrado que esta última hormona puede disminuir el umbral convulsivo y aumentar la frecuencia de brotes de actividad paroxística en animales.
2. **Cambios metabólicos:** el aumento de peso, la retención de agua, sodio y la hipomagnesemia se ha sugerido que puede aumentar la frecuencia de las crisis, pero es una propuesta más hipotética.
3. **Privación de sueño:** junto con la falta de adherencia al tratamiento, es la causa más importante del aumento en la frecuencia de las crisis. El tratamiento consiste en educar y modificar el estilo de vida. Todas las mujeres con epilepsia se les debe indagar sus hábitos de sueño y corregirlos.

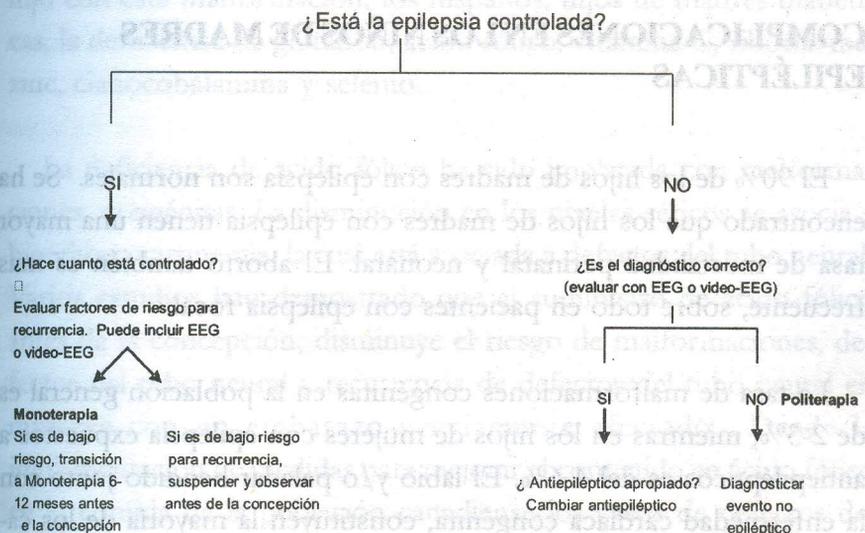
4. **Pobre adherencia al tratamiento:** como en todas las enfermedades crónicas, este es un aspecto que siempre se debe evaluar
5. **Stress y ansiedad:** pueden alterar el sueño, la alimentación, producir hiperventilación y problemas psicológicos que pueden favorecer el aumento en la frecuencia de las crisis.
6. **Cambios en la farmacocinética:** existen varios cambios que pueden disminuir las concentraciones séricas de los antiepilépticos como el aumento en el volumen de distribución, disminución de albúmina y de la unión del medicamento a las proteínas, aumento del aclaramiento renal y disminución en la absorción. El aclaramiento es mayor en el último trimestre. La disminución en los niveles séricos de albúmina y de la unión de las drogas a proteínas aumenta los niveles de la fracción libre del medicamento, llevando a que sea metabolizada y por lo tanto eliminada rápidamente. En las últimas seis semanas de embarazo, el hígado fetal es funcional y puede aumentar el metabolismo de los medicamentos.

Las mujeres con epilepsia tienen más riesgo de complicaciones y de parto complicado que las mujeres de la población general. El adecuado manejo del embarazo por el médico general, neurólogo y gineco-obstetra puede asegurar que el 90% de las mujeres tengan un embarazo sin contratiempos y con buenos resultados.

El embarazo no es el momento de hacer cambios en la medicación ni de suspenderla. La decisión de iniciar o cambiar un anticonvulsivante, debe ser basada en el tipo de crisis (genera-

lizada o parcial), síndrome epiléptico y el riesgo de teratogénesis estimado. Lo ideal es hacerlos antes del embarazo, un enfoque para realizarlo puede ser como aparece en la figura 1.

FIGURA 1. EVALUACIÓN PREEMBARAZO PARA EL USO DE ANTIEPILÉPTICOS



EFECTOS DE LAS CONVULSIONES DURANTE EL EMBARAZO

Las convulsiones tónico-clónicas generalizadas aumentan el riesgo de hipoxia, acidosis y trauma. Igualmente las convulsiones durante el embarazo aumentan el riesgo de retardo en el desarrollo del niño. Las crisis parciales complejas no constituyen un riesgo inminente para la embarazada, como sí lo son las generalizadas. El estado epiléptico, aunque raro, puede aumentar la morbimortalidad, ejemplo: hemorragia intracerebral in útero.

Las convulsiones generalizadas durante el parto pueden tener efecto deletéreo en la frecuencia cardíaca fetal. La mayor frecuencia de hipoxia neonatal y un Apgar bajo en los hijos de madres con epilepsia, está relacionado con la presencia de convulsiones durante el embarazo.

COMPLICACIONES EN LOS NIÑOS DE MADRES EPILEPTICAS

El 90% de los hijos de madres con epilepsia son normales. Se ha encontrado que los hijos de madres con epilepsia tienen una mayor tasa de mortalidad perinatal y neonatal. El aborto también es más frecuente, sobre todo en pacientes con epilepsia focal.

La tasa de malformaciones congénitas en la población general es de 2-3%, mientras en los hijos de mujeres con epilepsia expuestas a antiepilépticos es del 4-6%. El labio y/o paladar hendido junto con la enfermedad cardíaca congénita, constituyen la mayoría de los casos reportados. Las hendiduras orofaciales representan el 30% de malformaciones en estos niños. En un estudio se encontró que las convulsiones en el primer trimestre se asociaron con un riesgo de malformaciones congénitas de 12,3%, comparado con un riesgo de 4% en otros períodos del embarazo.

Defectos del tubo neural: hasta el momento se ha encontrado que el ácido valproico y la carbamazepina se han asociado con este tipo de defectos. Inclusive se ha relacionado con algunos defectos específicos como espina bífida abierta. La prevalencia de este último es de 1-2% en pacientes expuestos al ácido valproico y de 0,5% con

carbamazepina. Otros trabajos han encontrado que una dosis de ácido valproico mayor de 1.000 mg y niveles séricos mayores de 70 mg/ml tienen mayor riesgo de causar malformaciones. En general, la anencefalia y el mielomeningocele son los defectos asociados con los antiepilépticos en general. Entre los factores de riesgo más importantes para estos defectos, están un embarazo previo con un hijo con esta malformación, los hispanos, hijos de madres diabéticas, la deficiencia de glutatión, ácido fólico, vitamina C, riboflavina, zinc, cianocobalamina y selenio.

La deficiencia de ácido fólico ha sido implicada con malformaciones congénitas. La disminución en los niveles séricos se asocia a hiperhomocistinemia, la cual está asociada a defectos del tubo neural. Varios estudios han demostrado que el suministro de ácido fólico antes de la concepción, disminuye el riesgo de malformaciones, defectos del tubo neural y recurrencia de defectos del tubo neural en mujeres con un embarazo previamente afectado. Desde la implementación de medidas para mejorar el contenido en ácido fólico en la comida de la población canadiense los casos de defectos del tubo neural han disminuido un 50%. La dosis de ácido fólico recomendada, ha despertado gran controversia, debido a que un porcentaje importante de mujeres no pueden metabolizarlo en forma efectiva, al aumento del catabolismo en el embarazo y a las variaciones en los requerimientos diarios.

El Center for Disease Control and Prevention (CDC), recomienda una dosis de 400 µg/día para mujeres no embarazadas, 600 µg/día para mujeres embarazadas, 500 µg/día para mujeres que están en la lactancia y 4 µg/día para mujeres con una historia familiar de defectos del tubo neural. Sin embargo, comentarios recientes en el New England

Journal sugieren una dosis de 4 µg/día, ya que esta dosis disminuye el riesgo de defectos del tubo neural en un 83%, mientras los 400 µg/día reduce el riesgo en un 36%. Sin embargo, el Instituto Nacional de Salud del Niño de los Estados Unidos defiende la recomendación actual, argumentando razones no aceptadas por otros investigadores. Hay otros mecanismos que podrían explicar la teratogenicidad como los metabolitos de fenitoína ya mencionados, defecto genético en la epóxido hidrolasa (sistema enzimático que detoxifica el óxido de arene), radicales libres producidos por metabolismo de antiepilépticos y un defecto genético en el sistema enzimático encargado de barrer los radicales libres.

Malformaciones congénitas menores: en contraste con las malformaciones mayores, las cuales son deformidades anatómicas que requieren intervención para mantener la salud, las menores no constituyen un problema para la salud. Se han descrito cinco síndromes clínicos en hijos de madres con epilepsia: síndrome fetal por trimetadiona, síndrome fetal por hidantoína, embriopatía por primidona, síndrome fetal por valproato y síndrome fetal por carbamazepina, sin embargo la existencia de síndromes específicos por medicamentos es muy dudosa.

Características dismórficas faciales también han sido descritas con benzodiazepinas y lamotrigina. Las anormalidades claves en estos síndromes comprometen la línea media de la cara y la parte distal de los dedos. Algunos autores sugieren que algunos trastornos del comportamiento y el aprendizaje son una parte importante de estos síndromes. Se ha reportado mayor frecuencia de retardo en el desarrollo, conductas autistas e hiperactividad en los niños de madres con epilepsia.

Hemorragia neonatal: se presenta en las primeras 24 horas de vida y ha sido descrita con los anticonvulsivantes de primera generación, sobre todo con los inductores enzimáticos de la citocromo P450 y al parecer se debe a una deficiencia de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX, X). Los fetos con hemorragia neonatal generalmente presentan tiempo de protombina y tromboplastina prolongados y la presencia de proteína inducida por la ausencia de vitamina K (PIVKA). La presencia de la PIVKA puede identificar los niños con riesgo de hemorragia.

Los antiepilépticos pueden actuar como la warfarina y pueden inhibir el transporte de vitamina k a través de la placenta. Pero estos efectos pueden ser disminuidos con grandes concentraciones de la vitamina. No se ha reportado hemorragia neonatal con los antiepilépticos mas nuevos. La dosis recomendada de vitamina k es de 10 mg/día por lo menos 3-4 semanas antes del parto. La administración de rutina de vitamina K al nacer no es adecuada para prevenir hemorragia si cualquiera de los factores de coagulación cae por debajo del 5% de los valores normales.

Retardo en el desarrollo: de acuerdo a varios autores los hijos de madres con epilepsia tienen un riesgo de dos a siete veces mayor de retardo mental que los controles. Se ha encontrado que los hijos de madre con epilepsia de estratos socio-económicos bajos, que reciben politerapia y que presentan convulsiones durante el embarazo tienen un rendimiento mas bajo en evaluación neuropsicológica, sobre todo en áreas del lenguaje. Se ha demostrado que la primidona, sobre todo cuando se utiliza en politerapia es asociada con puntajes mas bajos en los test de inteligencia.

TABLA 2
PERFIL TERATOGENICO DE LOS ANTIEPILEPTICOS

Antiepileptico	Utilidad según tipo de crisis	Malformaciones mayores	Categoría FDA	Opinión panel
Carbamazepina	Parcial, tónico-clónica	Facial, espina bífida, cardiaca	D	Precaución
Etosuximida	Ausencias	No específico	C	Segura
Gabapentin	Parcial, tónico-clónica	Desconocido	C	Desconocido
Lamotrigina	Parcial y generalizadas	Desconocido	C	Segura
Levetiracetam	Parcial, tc, ausencia, mioclonica	Desconocido	C	Desconocido
Oxcarbazepina	Parcial, tónico-clónica	Desconocido	C	Desconocido
Fenobarbital	Parcial, tónico-clónica	Paladar hendido, corazón	D	Precaución
Fenitoína	Parcial, tónico-clónica	Paladar hendido, corazón	D	Precaución
Topiramato	Parcial, tc, atónica, mioclónica	Desconocido	C	Desconocido
Ácido valproico	Parcial, tc, generalizadas	Espina bífida	D	Precaución

Tc: tónico-clónico

Opinión del panel es basado en la experiencia clínica y no implica resultados de estudios clínicos controlados, los cuales no son disponibles hasta la fecha. Este panel de expertos se reunió en Nueva York el 28 de febrero de 2003.

Epilepsia en niños de padres epilépticos: el riesgo de epilepsia en niños de padres con epilepsia es mayor que en la población general. Como se comentó anteriormente este riesgo es mayor en los hijos de madres con epilepsia. La presencia de convulsiones durante el embarazo es asociado con un aumento en el riesgo de convulsiones en sus hijos.

Abstinencia por antiepilepticos en el recién nacido: al nacer el niño, los niveles de los antiepilepticos pueden disminuir y producir un síndrome de abstinencia manifestado por letargia, irritabilidad y dificultades en la alimentación, sobre todo cuando ha sido expuesto

a fenobarbital, fenitoína, benzodiazepinas o anestésicos narcóticos. Si es severo puede requerir sedación o cuidado intensivo.

MONITOREO DEL FETO

El estado del feto debe ser vigilado regularmente. Se debe realizar una ecografía a las 11-13 semanas para identificar malformaciones severas como anencefalia. Se debe realizar una ecografía de tercer nivel (ecografía de detalle anatómico) en las semanas 16-18 para detectar defectos del tubo neural, así como malformaciones esqueléticas, cardíacas y faciales.

Igualmente se debe medir el nivel de alfa-fetoproteína sérica materna. Ocasionalmente es necesario repetir la ecografía a las 22 semanas para evaluar completamente al feto, así como las anomalías faciales y cardíacas. Los padres deben estar conscientes que ninguna prueba prenatal es 100% efectiva para identificar anomalías fetales. En casos seleccionados se recomienda la amniocentesis.

CONVULSIONES DURANTE EL PARTO

Si se presenta una convulsión durante el parto, lo que primero se debe descartar es la eclampsia. Solo 1-2% de las mujeres con epilepsia tienen una convulsión durante el parto.

Si se presenta una convulsión se debe manejar con un anticonvulsivante parenteral como fenitoína, una benzodiazepina o ácido valproico.

INTERVENCIÓN OBSTÉTRICA DURANTE EL PARTO

La epilepsia en el embarazo no es una indicación de inducción del parto, la mayoría de mujeres con epilepsia tienen parto espontáneo normal, sin embargo bajo ciertas circunstancias puede ser prudente inducirlo. Los criterios para tomar en consideración la cesárea urgente son los siguientes: convulsión tónico-clónica durante el parto, sufrimiento fetal y parto prolongado.

La cesárea electiva se debe realizar cuando por su condición neurológica la paciente sea poco colaboradora y que se haya logrado poco control de las convulsiones, es decir, la presencia de crisis parciales complejas diarias, convulsiones tónico-clónicas generalizadas semanales o convulsiones severas. Hay algunos reportes de aumento en la frecuencia de parto prolongado y sangrado en las mujeres con epilepsia, sin embargo, estos resultados no han sido reproducidos por otros investigadores.

FARMACOCINÉTICA DE ANTIEPILÉPTICOS EN EL PERIODO POSNATAL

Para muchos anticonvulsivantes la farmacocinética en la madre podría normalizarse a los niveles pre-embarazo en 10-14 días después del parto. Esto podría requerir disminuir la dosis, si ésta se aumentó durante el embarazo.

Los niveles séricos se deben medir uno y tres días y dos semanas posparto. Se puede presentar toxicidad si la dosis no es reducida. Al parecer la lamotrigina puede alcanzar su farmacocinética previa a los tres días posparto.

LACTANCIA MATERNA

La lactancia materna se recomienda a los niños de mujeres con epilepsia. Los antiepilépticos son excretados en la leche materna en una proporción inversa a su unión a proteínas ver tabla 4. La sedación por antiepilépticos es rara, excepto con fenobarbital y primidona. En estos casos se recomienda 50% de lactancia materna y 50% de leche de fórmula.

MANEJO DE LOS ANTIEPILÉPTICOS

Durante el embarazo la disminución en los niveles séricos de los antiepilépticos es un problema frecuente. Una disminución en los niveles séricos no significa que el clínico debe aumentar inmediatamente la dosis. Los antiepilépticos se unen a proteínas en forma variable (ver tabla 4), pero se debe tener en cuenta que es la fracción libre de la droga la que es biológicamente activa, atraviesa la barrera hematoencefálica y la que mejor se correlaciona con el control de las convulsiones.

Por lo tanto siempre se debe considerar la diferencia entre los niveles séricos totales y la fracción libre del medicamento. Los ajustes en la dosis del medicamento se debe realizar de acuerdo con el estado clínico del paciente. Sin embargo, si hay disponibilidad de medir la fracción libre (en nuestro medio no), se deben mantener niveles terapéuticos, especialmente en el tercer trimestre donde el riesgo de trauma fetal es mayor.

Como se mencionó anteriormente, hay una disminución en los niveles séricos totales de todos los antiepilépticos. La fracción libre de los antiepilépticos también disminuye durante el embarazo, excepto la del ácido valproico cuyos niveles séricos totales disminuyen, pero aumentan los niveles séricos de la fracción libre, especialmente en el tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, a pesar que tanto los niveles séricos totales y de la fracción libre disminuyen, el porcentaje de la fracción libre aumenta. Por lo tanto la fracción libre del medicamento es el indicador mas fiable de la cantidad de medicamento que está llegando al cerebro y es ideal para manejar casos difíciles.

Algunos autores recomiendan medir los niveles séricos antes de la concepción y cada mes durante el embarazo. Aquellos casos con pobre control de la crisis o efectos colaterales, se recomienda individualizar la necesidad de medir los niveles séricos mas frecuentemente.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

- Educar a las mujeres con epilepsia sobre los riesgos asociados al embarazo y las recomendaciones para disminuirlos.
- Estar seguros del diagnóstico de epilepsia
- La necesidad de antiepiléptico debe ser reevaluada antes de la concepción
- En lo posible no se deben realizar cambios de anticonvulsivante durante el embarazo, esgrimiendo razones como el riesgo de teratogenicidad.

- Control de las convulsiones, minimizando el riesgo de toxicidad
- Ácido fólico en todas las mujeres con epilepsia en edad fértil. Al planear el embarazo, individualizar la dosis, de acuerdo con lo discutido en este artículo.
- Educar sobre la importancia de tener una buena adherencia al tratamiento
- Vitamina k en el último trimestre del embarazo, 10 mg/día

A la fecha no hay estudios adecuadamente diseñados que indiquen cual antiepiléptico es mas seguro durante el embarazo. Se sugiere que el adecuado control de las convulsiones, la monoterapia y evitar altas concentraciones séricas de anticonvulsivantes (dividir la dosis diaria total en dosis mas pequeñas y múltiples) podrían ser mas seguro para el feto ver tabla 3.

Reportes del North American Pregnancy Registry sugieren un riesgo mas alto de anomalías congénitas con el uso de ácido valproico y fenobarbital. La importancia de mantener el control de las convulsiones para favorecer el bienestar de la mujer con epilepsia y del feto se debe mantener en mente.

La mujer que necesita ácido valproico para controlar las convulsiones, debe continuar tomando el medicamento y no necesariamente se debe suspender durante el embarazo, enfatizando eso sí, que la mujer y su familia debe estar totalmente informada de los problemas que esto podría generar. Cualquier intento de cambiar la medicación debe ser realizada antes de la concepción y nunca después que el embarazo ha comenzado.

TABLA 3

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE ANTIÉPILEPTICOS EN EL EMBARAZO

- Monoterapia con un antiépileptico escogido de acuerdo al síndrome y tipo de crisis.
- Utilizar dosis más bajas y nivel sérico necesario para un control óptimo
- Evitar niveles pico del medicamento, dividiendo la dosis total en dosis más pequeñas, administradas con mayor frecuencia.
- Presentaciones de liberación prolongada pueden ser más seguras en el embarazo.
- Realizar medición de niveles séricos de la droga libre y total (si es posible), cada mes hasta el posparto.

TABLA 4

PERFIL FARMACOCINÉTICO DE LOS ANTIÉPILEPTICOS

Antiépileptico	Vida media (hr)	Unión a proteínas (%)	Nivel sérico (mg/ml)	Índice leche:plasma
Carbamazepina	5-12	75	6-12	0.4-0.6
Gabapentin	5-7	0	4-16	¿
Lamotrigina	15-29-60+	55	4-20	0.4-0.7
Levetiracetam	7-8	<10%	¿	¿
Oxcarbazepina	8-10	40	10-35	¿
Fenobarbital	70-90	45-60	15-40	0.4-0.6
Fenitoína	7-42	90	10-20	0.2-0.4
Topiramato	20-24	10	2-25	0.86
Ácido valproico	8-12	90	50-150	0.2

+ Politerapia vs monoterapia vs con ácido valproico

TABLA 5**CONSEJOS PRÁCTICOS PARA LAS MADRES CON EPILEPSIA**

- Es normal que su rutina se altere, pero tome su medicación
- Duerma cuando su bebé lo haga
- Su bebé no debe dormir en la cama con usted
- Cambie los pañales en una posición segura. Tenga un sitio destinado para el cambio de pañales, en cada piso de su casa.
- Bañe el bebé solo cuando alguien mas le puede ayudar
- Al salir con su bebé, póngalo en un coche para evitar caídas o caer encima de él.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Oguni M, Osawa M. Epilepsy and pregnancy. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 8:37-41.
2. Penovich PE, Eck KE, Economou VV. Recommendations for the care of women with epilepsy. *Clev Clin J Med* 2004;71 Suppl 2:S49-S57.
3. Tatum WO, Liporace J, Benbadis SR, Kaplan PW. Updates on the treatment of epilepsy in women. *Arch Int Med* 2004;164:137-145.
4. Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia*; 45:1171-1175.

5. Quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameters management issues for women with epilepsy. *Neurology* 1998; 51:944-948.
6. Committee on Educational Bulletins of the American College of obstetricians and gynecologists. ACOG educational bulletin. Seizure disorders in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;56:279-286.

LECTURAS RECOMENDADAS

Oguzi M, Ozawa M. Epilepsy and pregnancy. <i>Epilepsia</i> 2004;45:Suppl 8:37-41
Petrovich PE, Eck KE, Economou VV. Recommendations for the care of women with epilepsy. <i>Clev Clin J Med</i> 2004;71:Suppl 2:249-257
Tsinn WO, Liporacz J, Berbasz SR, Kaplan PW. Updates on the treatment of epilepsy in women. <i>Arch Int Med</i> 2004;164:137-145
Tomson T, Petross H, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. <i>Epilepsia</i> 45:1171-1175