





u aliento es el aliento de las flores,
tu voz es de los cisnes la armonía;
es tu mirada el esplendor del día,
y el color de la rosa es tu color.

GUSTAVO ADOLFO BÉCQUER

¿Embarazo igual crisis?

Malena Constanza del Pilar Grillo Ardila

Introducción

La epilepsia es la patología neurológica más frecuente en el mundo que requiere tratamiento crónico incluso durante la gestación, y tanto las crisis como su tratamiento afectan la concepción. Su prevalencia durante la edad reproductiva de la mujer es de 0,6-1,0 %. Una vez llevada a cabo, afectan también el desarrollo de la misma, el bienestar materno, embrionario y fetal. En consecuencia, el objetivo del tratamiento terapéutico es evitar la presencia de crisis durante la gestación, minimizando los efectos adversos y colaterales del tratamiento farmacológico (1).

En EE.UU. se calcula que de las mujeres con epilepsia, cursan aproximadamente 20.000 gestaciones por año y que de ellas el 90 % se desarrollan de manera normal; en el año 2003, de 4 millones de neonatos, 20.000 fueron fruto de madres con epilepsia (0,5 %) (1); pese al esfuerzo y los estudios epidemiológicos instaurados, aún no tenemos estadísticas amplias y recientes en nuestro medio (2, 3).

Al enfrentar el dilema de una materna con epilepsia se debe sopesar el riesgo de no tratar las crisis y aumentar la posibilidad de complicaciones durante el parto y el puerperio versus el tratamiento adecuado y los posibles efectos teratogénicos o deletéreos sobre el embrión o feto y las complicaciones asociadas a los MACs (medicamentos anticonvulsivantes) (4).

Se calcula que durante la gestación del 25 al 33 % de las mujeres experimentan un incremento en la frecuencia de sus crisis (aunque los informes varían entre 17-35 %) (1); del 5 al 25 % reportan reducción de los eventos, pero la mayoría (60-83 %) no informan cambios significativos (5).

Sin embargo, es necesario aclarar que no se puede definir ni pronosticar la modificación de las crisis basados en datos como la edad, raza, paridad, tipo y frecuencia de crisis, incluso presencia de convulsiones en gestaciones previas y tipo de medicamentos recibidos (6).

Múltiples variables podrían modificar la frecuencia o aparición de crisis durante la gestación: 1) Hormonales (aumento de estrógenos séricos y de gonadotropina coriónica); 2) Metabólicas (incremento del volumen de agua, retención de sodio, aumento de peso, alcalosis metabólica compensada, hipomagnesemia); 3) Psicológicas (incremento del estrés y la ansiedad, toma irregular de MACs o suspensión de los mismos por creencias sobre su teratogenicidad); 4) Farmacológicas (disminución de los niveles séricos de los MACs por mala absorción, disminución de la unión a las proteínas, disminución de la albúmina disponible y aumento del aclaramiento renal); 5) Fisiológicas (privación de sueño producida por la náusea y emesis, lumbalgia, neuropatías por atrapamiento, presión y movimientos del feto y nicturia que llevan a la toma inadecuada de la medicación) (7, 8).

A pesar del posible efecto convulsivógeno que se asocia a la pérdida de la relación estrógeno/progestágeno, durante la gestación, no se ha demostrado que sea un factor predisponente. La presencia de uno o más factores logran explicar que del 40 al 90 % de las mujeres grávidas con epilepsia experimenten incremento de la frecuencia de las crisis (9, 10).

La presencia de crisis durante la gestación, principalmente durante el primer trimestre aumenta el riesgo de complicaciones tanto para la madre como para el feto; un incremento en la aparición de malformaciones congénitas del 12.3 % en neonatos de madres que padecieron crisis durante el primer trimestre vs. 4 % en otros periodos ha sido claramente documentado.

Es de suponer que la severidad de las crisis está en relación directa con el riesgo de malformaciones o efectos deletéreos, la presencia de crisis tónico-clónicas generalizadas se relaciona con riesgo de hipoxia y acidosis e incluso muerte fetal y si bien las crisis focales, o con algún otro tipo de componente sensitivo, motor, autonómico o psíquico no someten al mismo riesgo a la materna o el feto, es difícil determinar qué evento será autolimitado o generalizará e incluso cuál proseguirá al desarrollo de un *status*.

Complicaciones obstétricas

Durante una crisis generalizada, se produce aumento del gasto cardiaco,

elevación transitoria de la presión arterial, aumento de la presión intraabdominal y redistribución del flujo sanguíneo cerebral y muscular, con la consiguiente disminución de la presión de perfusión uterina y visceral. Pese a que una crisis aislada y de corta duración no parece generar algún efecto negativo directo sobre el feto, la generación de un *status* epiléptico resulta en una acidosis láctica severa y un incremento exponencial de la mortalidad materna y fetal.

El 1-2 % de las mujeres con epilepsia presentan una crisis durante el trabajo de parto y se calcula que otro 1-2 % recurren en las primeras 24 horas posparto, esto significa un riesgo de recurrencia nueve veces superior a la media de probabilidad de un ataque durante el resto de la gestación (8).

Por otra parte, la aparición de cambios autonómicos importantes afectan la frecuencia cardiaca fetal, generan hipoxia y aumentan las complicaciones durante el parto. La mortalidad perinatal es de 1,2 a 3 veces mayor, cuando las crisis se presentan en este momento de la gestación.

Las gestantes con epilepsia o que desarrollan crisis durante el embarazo están sometidas a incrementar el riesgo de hemorragia vaginal, hiperemesis gravídica, abrupcio placentae y parto prematuro. También hay un aumento de casos de distocia del trabajo de parto (presencia de contracciones débiles que incrementan el número de partos inducidos, ruptura mecánica de membranas ovulares, mayor utilización de instrumentación obstétrica y cesáreas); el uso de medicamentos analgésicos como la meperidina en el posparto inmediato disminuyen el umbral convulsivo aumentando el riesgo de crisis (11).

La aparición de convulsiones recurrentes sin recuperación interictal, un evento convulsivo único de más de cinco minutos de duración, o la demostración de un *status* no convulsivo durante la gestación se deben tratar agresivamente.

La aparición del *status* epiléptico tiene una alta mortalidad para la madre y el feto (hasta del 30 %); en 1982 Teramo e Hiilesma reportaron 29 casos de *status* en donde ocurrió la muerte de nueve madres y en 14 fetos (12).

La paciente se debe colocar en decúbito lateral izquierdo para aumentar el flujo sanguíneo uterino y evitar la broncoaspiración. La administración de oxígeno mejora drásticamente el desenlace fetal. La literatura mundial menciona la administración de lorazepam IV en bolos de 2 mg repetida cada cinco minutos si es

necesario, pero en nuestro medio la benzodiazepina ideal es el clonazepam a dosis de 1mg IV cada cinco minutos, hasta en tres ocasiones de ser necesario.

El diazepam en bolos de 5-10 mg es una alternativa, al igual que el midazolam, teniendo en cuenta siempre el riesgo de depresión respiratoria y paro subsecuente.

Los estudios de extensión que incluyen glicemia, electrolitos, función renal, niveles séricos de medicamentos anticonvulsivantes se deben realizar. En caso de sospechar alcoholismo es importante la administración de cincuenta mililitros de glucosa al 50 % junto con 100 mg de tiamina.

Simultáneamente se inicia una dosis de carga de fenitoína endovenosa (18-20 mg/kg), no superior a 50 mg/min), si es necesario se coloca una nueva carga con la mitad de la dosis. Ante la persistencia de eventos, la impregnación con fenobarbital y el seguimiento del algoritmo de *status* debe ser puesto en acción. Es necesario recordar que en el caso de eclampsia está demostrada la eficacia y superioridad del sulfato de magnesio sobre los anticonvulsivantes (13).

Complicaciones fetales

Las pérdidas gestacionales antes de la semana 20 parecen tener una frecuencia similar tanto en las mujeres expuestas a MAC como aquellas que no. En el caso de la mortalidad infantil el riesgo parece duplicarse, y es la complicación más frecuente de la epilepsia durante la gestación (1,3 - 14 % en mujeres con epilepsia vs. 1,2 - 7,8 % en los controles) (14, 15).

Malformaciones y anomalías

Se definen como "malformaciones", los defectos físicos mayores que requieren intervención médica o quirúrgica y que causan alteraciones funcionales severas que comprometen la vida del neonato en caso de no ser tratadas.

Se definen como "anomalías", las alteraciones menores de la morfología normal que no requieren intervenciones drásticas y que por ende no comprometen la vida del paciente.

El primer estudio publicado sobre malformaciones asociadas a medicamentos anticonvulsivantes fue el efectuado por Janz y Fuch en 1964, en donde se evaluaron 262 fetos expuestos a MAC en útero, los cuales mostraron un riesgo estimado de malformación del 4 al 8 %. Tras éste, en múltiples publicaciones se ha descrito la relación existente entre estas variables (Meadow, 1968, Meyer, 1973, Nakane y cols, 1980, Philbert y Dam, 1982, Koch y cols, 1992, Dravet y cols, 1992, Lindhout y cols, 1992, Waters, Steegers, 1994, Sabers, Olafsson, 1998, Fonagers, 2000, Holmes, 2001, etc.) Si bien, las fallas en la metodología, la ausencia de grupos control y el uso de registros poblacionales, no permiten hacerlos comparables, pero establecen la relación de un riesgo claramente asociado.

En consecuencia, las malformaciones congénitas pueden llegar a ser el doble de comunes en los fetos de madres con epilepsia expuestas a los MAC, cada tipo de malformación ha sido reportada para la gran mayoría de los medicamentos tradicionales e incluso de segunda y tercera línea (16, 17).

Es perentorio determinar que se ha establecido un vínculo entre la presencia de altas dosis o politerapia, no debe considerarse seguro absolutamente ninguno de los MACs y que pese a los reportes, ninguno de ellos tiene un patrón específico definido de malformación mayor o menor.

Factores de riesgo de malformaciones durante la gestación

En relación a la madre

Como ya se mencionó, la presencia de crisis durante la gestación, principalmente en el primer trimestre, de características generalizadas, con componente motor, de larga duración, el antecedente de malformación en gestaciones previas o en familiares cercanos, el reporte de traumas importantes y caídas durante las crisis, y las condiciones socioeconómicas asociadas a problemas nutricionales, carencia de recursos para tener acceso a los controles neurológicos, medicamentos y cuidado prenatal son factores de riesgo asociados al desarrollo de anomalías congénitas en los frutos de gestantes con epilepsia.

Medicamentos anticonvulsivantes (MAC)

Con relación a los MAC existen estudios que documentan un riesgo exponencial, asociado en parte a niveles séricos elevados, niveles pico prominentes y el uso de politerapia (que potencia los efectos deletéreos de cada uno de los anticonvulsivantes) (8, 18).

Tres hallazgos se han relacionado con la aparición de las malformaciones: se incrementan con el uso de MAC (el Registro de Gestación y Epilepsia del Reino Unido, en 2003, reportó una frecuencia de malformaciones de 4,2 % en madres que recibieron MAC vs. 3,5 % en aquellas que no); su presentación es más común en politerapia que en monoterapia (6 vs. 3,7 % respectivamente), y es más frecuente con el ácido valproico que con cualquier otro anticonvulsivante (6,2 %), principalmente con dosis superiores a 1.100 mg día (1, 19).

El estudio HOPE (16, 18-22) (*The International Health Outcomes in Pregnancy and Epilepsy*) fue desarrollado para tratar de establecer la relación entre la exposición a los MAC y los efectos posnatales. Con tal fin, se registraron mujeres gestantes expuestas a MAC, de diferente origen: Norteamérica, Reino Unido, Australia, Suecia, Finlandia y Europa. La gestación fue seguida en todo su curso y los neonatos evaluados al nacimiento y hasta los seis meses de vida para determinar la presencia de malformaciones y anomalías; el valproato continuó siendo el anticonvulsivante más relacionado con dismorfismo (Tabla I).

Se ha postulado que la teratogénesis se asocia a estados de mayor susceptibilidad como en la organogénesis, periodo de "todo o nada" en las dos primeras semanas, en donde el impacto es catastrófico y cursa con una pérdida gestacional no detectada o es mínimo y la gestación cursa hacia periodos posteriores (4).

La ventana de acción de estos medicamentos es selectiva y la susceptibilidad de sistemas y órganos a cada uno de ellos también. La presencia de diferencias genéticas en el metabolismo de los fármacos y el nivel de dosis – respuesta son factores igualmente relacionados con la presencia de anomalías congénitas (18, 23-27).

Tabla 1. Malformaciones asociadas a MAC.

País	Frecuencia de malformaciones asociadas a MAC específico			
	Valproato %	Carbamazepina %	Lamotrigina %	Fenobarbital %
EEUU	10,7	2,5	2,7	6,5
UK	6,2	2,2	3,2	-
Australia	13,3	3	1,4	-
Finlandia	9,7	4	-	-
Suiza	10,7	2,7	-	-

Metabolismo y eliminación de los MAC (7, 8, 28)

- Los MAC aumentan la actividad enzimática microsomal hepática usando citocromo P-450 para su inducción.
- La mayoría de los MAC son metabolizados a través de intermediarios oxidoarena, los cuales han mostrado ser altamente teratógenos. La detoxificación de los arenóxidos (dihidrodióles, conjugados a glutatión) es a través de la enzima epoxidohidrolasa.
- Se ha documentado a través de estudios in vitro que la inhibición de la epoxidohidrolasa aumenta la muerte celular de linfocitos, genera citotoxicidad y unión a microsomas hepáticos.
- Los MAC también podrían ser metabolizados o bioactivados por cooxidación durante la síntesis de prostaglandinas.
- Se convierten en donadores de electrones a peroxidasas que generan una molécula derivada del medicamento, con deficiencia de electrones conocida como radical libre. Como medida compensatoria se unen covalentemente a macromoléculas de gran valor como ácidos nucleicos, proteínas, membranas celulares y lipoproteínas, y producen efectos deletéreos y citotóxicos irreversibles.
- La deficiencia de "enzimas barredoras de radicales libres", como la glutatión-peroxidasa, (FRSEAS), ha sido asociada con la aparición de malformaciones.

Clasificación de los medicamentos según el riesgo fetal

Desde 1966 la FDA (*Food and Drugs Administration*) y el Catálogo Suizo de Especialidades Farmacéuticas Registradas (FASS), exigen que toda medicación sea probada en el feto y en el neonato de por lo menos tres especies de animales para determinar embrioletalidad, riesgo de malformación, retardo del crecimiento y alteración funcional de cualquier tipo (29).

Por lo tanto, la ausencia de efectos embrionarios adversos en animales no garantiza la ausencia de teratogenicidad en humanos, esto ha permitido extrapolar los riesgos y crear categorías para determinar la posibilidad de teratogenicidad en humanos (8).

Categoría A: sin riesgo en animales ni humanos, corresponden a fármacos con estudios de cohortes representativas, controlados, sin que se haya logrado demostrar riesgo fetal en cualquiera de las edades gestacionales y por tanto no parecen vincular riesgo de teratogénesis.

Categoría B: sin riesgo demostrado en animales, efecto desconocido en humanos. Estudios no controlados, y los efectos del medicamento en el primer trimestre permanecen inciertos, en caso de requerir su administración, debe ser cautelosa.

Categoría C: demostración de algunos efectos adversos en animales, sin estudios en humanos, deben administrarse sólo si el beneficio es muy superior al riesgo.

Categoría D: evidencia de riesgo fetal en humanos, dependiendo del escenario su beneficio puede ser aceptable.

Categoría X: demostración de franca teratogenicidad que contraindica los estudios en animales y por tanto en humanos.

Todos los anticonvulsivantes tradicionales y de última generación pertenecen a las categorías C (felbamato, gabapentín, lamotrigina, oxcarbazepina y topiramato) o D (carbamazepina, clonazepam, diazepam, lorazepam, fenobarbital, fenitoína y ácido valproico), lo que representa un riesgo para el feto y una responsabilidad para el clínico tratante (17, 22) (Tabla 2).

Toda mujer con epilepsia en edad fértil, antes de entrar en estado de gravidez, debe tener información detallada de los riesgos que implican la recaída de crisis, la severidad de su epilepsia, el riesgo de usar o continuar usando los MAC durante la gestación y la posibilidad de malformaciones, en especial del tubo neural (merecen especial atención el ácido valproico y la carbamazepina) (30).

Síndrome anticonvulsivante fetal

Diversas anomalías han sido descritas para cada uno de los anticonvulsivantes, comparten características entre ellas, y ninguna es exclusiva de un medicamento. Siendo estos signos comunes entre sí, en la actualidad se habla de un síndrome anticonvulsivante fetal común a todos los MAC y se caracteriza por afectar en su mayoría la línea media, parte central de la cara y generar un componente psicomotor asociado, entre otras características (23-27).

Estas malformaciones pueden afectar diferentes sistemas del cuerpo que incluyen el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal y el sistema cardiovascular (31-36). Una malformación que despierta una especial preocupación es la afección del desarrollo del tubo neural. El valproato, en particular, se asocia con un 1-2 % de riesgo de espina bífida (Tabla 3).

Con relación a los nuevos medicamentos anticonvulsivantes o de segunda generación, existen trabajos sobre su uso y la posibilidad de teratogénesis; los nuevos medicamentos de segunda línea -gabapentina, lamotrigina, tiagabina, vigabatrim y levitiracetam- no aparecen ser teratogénicos en estudios animales, pero en general se consideran con el mismo riesgo de complicaciones vistas con los MAC tradicionales (21, 22).

Complicaciones perinatales

La presencia de crisis y el uso de MAC también ha demostrado un incremento de la muerte fetal en el periodo perinatal y neonatal (1,3 - 7,8 % en mujeres con epilepsia vs. 1,0 - 3,9 en mujeres control) (37).

Tabla 2. Riesgo de malformaciones congénitas con MAC (20-27).

Tipo de exposición in útero	MCM %	OR
Población general sin MAC	1,6-3,2	
Mujeres con Epilepsia sin MAC	0,9-3,1	OR 0,99
Exposición a todos los MAC	3,1-9	OR 1,96
Politerapia	6,5-18,8	OR 5,1
Monoterapia*	2,9-7,8	OR 2,6
Fenobarbital	4,7-6,5	OR 2,7
Fenitoína	0,7-9,1	OR 1,64
Primidona	14,3	OR 5,3
Carbamazepina	2,3-5,7	OR 2,21
Valproato	5,9-16	OR 2,79
Lamotrigina	2-3,2	OR 1,44
Gabapentin	3,2	OR 1,33
Topiramato	7,1	OR 2,75
Oxcarbazepina	2,4	
*Excepto valproato.		

La presencia de una proteína precursora inducida por la ausencia de vitamina K, denominada PIVKA (de su sigla en inglés, *Protein Induced by Vitamin K Absence*) en el suero de madres que han estado expuestas a los MAC, se ve asociada a un aumento del riesgo de enfermedad hemorrágica perinatal, en presencia del antecedente de exposición a fenobarbital o primidona y el uso de carbamazepina, fenitoína y diazepam.

Este riesgo parece estar asociado a una disminución de las concentraciones de la vitamina K, que altera los niveles de factores de coagulación dependientes de ésta (II-VII-IX-X) y generar una prolongación en los tiempos de protrombina y tromboplastina; así también los MAC podrían actuar de manera similar a la warfarina, al inhibir el transporte de vitamina K a través de la placenta. Esta proteína puede ser cuantificada y utilizada como un marcador prenatal de alto riesgo de hemorragia fetal (38).

Otras complicaciones son bajo peso para la edad gestacional, prematuridad, microcefalia, letargia, irritabilidad, dificultades de succión, retardo del desarrollo, de la capacidad de adquisición verbal y retardo mental, aparte de las malformaciones congénitas, representan el riesgo más indeseado durante la gestación.

Consideraciones especiales

Ante la aparición de crisis, deben considerarse dos contextos:

1. Mujer con diagnóstico reconocido de epilepsia que entra en estado de gravidez (Epilepsia y gestación propiamente dichas) y

Tabla 3. Malformaciones asociadas a MAC.

Medicamento anticonvulsivante	Malformaciones mayores y menores
Carbamazepina	Malformaciones mayores, microcefalia, retardo del crecimiento, espina bífida lumbosacra, hernia inguinal (sola o combinada), dislocación de cadera, anomalías genitales, paladar fisurado, tetralogía de Fallot, atresia esofágica, anomalías vertebrales, múltiples defectos límbicos transversos, múltiples defectos del séptum ventricular, gran hemangioma cavernoso de la pierna, hipoplasia de las uñas, pólipo laríngeo, enoftalmos, coloboma del disco óptico.
Acido valproico	Espina bífida lumbosacra, defectos de cierre del tubo neural, anomalías de las extremidades, hipospadia, hidrocele, criptorquidia, malformaciones cardíacas, miopía, estrabismo, astigmatismo.
Fenitoína	Hipoplasia de las uñas, hiperlaxitud ligamentaria, labio y paladar fisurado, defecto del séptum ventricular, hernia inguinal, deformidad calcánea, valgus del pie, microcefalia, anomalías del tracto urinario, hipoplasia del nervio óptico, estrabismo, ptosis.
Fenobarbital	Alteraciones del paladar, malformaciones cardíacas, tetralogía de Fallot, labio fisurado unilateral, hipoplasia de la válvula mitral.
Fenitoína y carbamazepina	Defectos del septum ventricular, úvula bífida.
Fenitoína y ácido valpróico	Coartación de la aorta, hemangioma.
Carbamazepina y ácido valproico	Espina bífida lumbosacra, alteraciones en los dientes, hipospadias.
Fenitoína, fenobarbital y carbamazepina	Estenosis de la válvula aórtica, contractura en los dedos, dislocación de la cadera.
Fenitoína y fenobarbital	Ano imperforado, clinodactilia, polidactilia postaxial, hipoplasia de las uñas y rigidez articular.

2. Aparición de crisis durante la gestación en una paciente previamente asintomática (crisis asociadas a evento, desarrollo de una epilepsia, eclampsia).

En el primer contexto la educación previa a la gestación es vital para determinar las metas por seguir en caso de un embarazo y reducir al máximo los riesgos de efectos indeseados (39).

El cuadro ideal es una concepción planeada tras consejería genética, en la que la paciente deberá estar tomando su MAC de manera regular, con buena tolerabilidad, diagnóstico claro de su epilepsia, etiología y control satisfactorio de crisis.

Debe considerarse el estado nutricional de la paciente, su peso, la presencia de enfermedades asociadas (como DM, HTA) con control de las mismas y evitar medicaciones teratogénicas (37).

En general, no hay contraindicación absoluta para el uso de los MAC durante el embarazo, en caso de ser así requerido. El MAC deberá continuarse a la misma dosis (la dosis mínima posible que logre el control de las convulsiones), idealmente en monoterapia y con dosis fraccionadas que eviten los niveles pico (40).

El ácido fólico a dosis de 4-5 mg/día debe ser iniciado al menos tres meses antes de la concepción, y durante el embarazo se recomienda continuar una dosis de 5 mg/día para disminuir los riesgos de malformación del tubo neural (19, 39, 41, 42).

Se sugiere realizar niveles séricos de MAC antes de la concepción, inicio de la gestación, comienzo de cada trimestre y del último mes, en especial en el último trimestre cuando disminuyen los niveles séricos y en el periodo puerperal en el cual se incrementan.

Hacia la semana 18 de gestación, debe solicitarse ecografía, en lo posible de nivel III (perfil biofísico).

Ante la sospecha de malformación, realizar amniocentesis y medición de alfa feto proteína y acetil colinesterasa en el líquido amniótico (43, 44).

Si se presentan crisis durante el trabajo de parto, éstas deberán ser tratadas con lorazepam, diazepam o midazolam IV como se mencionó, continuar el esquema de manejo de crisis para abortar el status y evaluar la posibilidad de cesárea ante la persistencia de las crisis (45).

Debe recordarse que el uso de opiáceos como la meperidina, puede disminuir el umbral convulsivo y en especial para las mioclonías.

Los neonatos expuestos in útero a inductores de la citocromo P450 tienen un riesgo aumentado de deficiencia de vitamina K y por consiguiente una mayor frecuencia de coagulopatía y hemorragias intracraneales (parenquimatosas o intraventriculares) durante las primeras 24 horas de vida. Por lo que se recomienda la administración de vitamina K oral durante el último trimestre o al menos el último mes (fitonadione 20 mg/día, las últimas tres o cuatro semanas).

Disponemos de la presentación por vía intramuscular que debe ser proporcionada durante la última semana de gestación y al momento del trabajo de parto (10 mg IM), adicionalmente el neonato requiere 1 mg IM al momento del nacimiento (47).

En caso de hemorragia neonatal inducida por MAC el tratamiento de elección será aplicar plasma fresco. En el momento del parto, deberá medirse el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina y aplicar vitamina K IM al neonato (38, 46, 48).

La lactancia materna no esta contraindicada en ningún caso, por el contrario, los efectos benéficos tanto en la madre como en el recién nacido siguen siendo objeto de estudio. En general, las concentraciones de MAC en la leche materna son bajas y no lesivas. Es necesario recordar que en algunos casos las benzodiazepinas y barbitúricos (en especial fenobarbital y primidona) pueden generar sedación, reducción en la frecuencia de alimentación y síndrome de abstinencia en el neonato (8, 37).

En los consejos de puericultura se debe instruir a la madre sobre los peligros potenciales de tener una crisis y producirle daño al neonato, recomendar uso de arnés, llevar el niño en coche, cambiar de pañales sobre el piso, no bañar al neonato solo, etc.

Ante una primera crisis, deberá establecerse el tipo y su relación a posibles eventos desencadenantes (tratar de determinar etiología) y evaluar los factores de riesgo para recidiva (como antecedentes familiares, socioeconómicos, presencia de anomalías en el examen neurológico, en los exámenes iniciales, EEG e imágenes) (Tabla 4) (45).

El EEG está indicado en la evaluación de crisis por primera vez como ayuda diagnóstica en la clasificación del tipo de crisis y de epilepsia.

Tabla 4. Causas frecuentes de crisis convulsivas.

Alteraciones cerebrovasculares hemorragia subaracnoidea.	Trombosis venosa central, oclusión arterial, hemorragia intracerebra y
Enfermedad hipertensiva	Encefalopatía hipertensiva, eclampsia y feocromocitoma.
Lesiones con efecto de masa	Neoplasias, absceso, malformaciones vasculares.
Enfermedades infecciosas	Virales, bacterianas, parasitarias (neurocisticercosis), HIV.
Trastornos tóxicos y metabólicos	Hipoglicemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hiperglicemia, efectos medicamentosos.
Epilepsia	

En la gestante con epilepsia, el EEG es una herramienta útil en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de un *status*, en caso de crisis refractarias a MAC y en los casos de duda sobre la presencia de eventos no epilépticos.

Pese a los avances en el conocimiento de esta patología, grandes son los enigmas que aguardan el comportamiento natural de la enfermedad, las modificaciones ante los cambios multifactoriales y medioambientales de la epilepsia y su modificación ante las nuevas ventanas farmacológicas.

Referencias

1. GEORGIA MONTOURIS. Importance of monotherapy in women across the reproductive cycle. *Neurology* 2007;69(Suppl 3):S10-S16.
2. PRADILLA G, VESGA A, BORIS E, LEÓN-SARMIENTO FE. GENECO. National neuroepidemiological study in Colombia (EPI-NEURO). *Rev Panam Salud Publica* 2003;14:104-111.
3. VÉLEZ A, ESLAVA J. Perfil de los síndromes epilépticos y uso de anticonvulsivantes en Colombia. Bogotá: Ministerio de Salud de Colombia; 1997 Report No.:Contrato N° 009/95 y 096/97.
4. PERUCCA E, BEGHI E, DULAC O, SHORVON S, TOMSON T. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epileptic Res* 2000;41:107-139.
5. SCHMIDT D, CANGER R, AVANZINI G, BATTINO D, CUSI C, BECK-MANNAGETTA G, KOCH S, RATING D, JANZ D. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1983;46:751-755.
6. TETTENBORN B. Management of epilepsy in women of childbearing age: practical recommendations. *CNS Drugs* 2006;20:373-387.
7. GUTIERREZ A. Epilepsia y embarazo. *Acta Neural Colamb* 2005;21:57-65.
8. PENNELL PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003;61(suppl 2):S35-S42.
9. BAUER J. Interactions between hormones and epilepsy in female patients. *Epilepsia* 2001;42:20-22.
10. NARIÑO D, GRILLO M. Epilepsia catamenial. *Acta Neural Colamb* 2005;21:25-33.
11. YERBY MS. Problems and management of the pregnant woman with epilepsy. *Epilepsia* 1987;28:S29-S36.

12. TERAMO K, HIILESMAA V, BARDY A, SAAIRHOSK S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med* 1979;7:3-6.
13. LICHT, EA, SANKAR R. Status epilepticus during pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 1999;44:370-372.
14. ANNEGERS JF, BAUMGARTNER KB, HAUSER WA, KURLAND NT. Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of spontaneous abortion. *Epilepsia* 1988;29:451-458.
15. GUTIÉRREZ A. Uso de anticonvulsivos durante el embarazo y riesgo de malformaciones en el recién nacido: metanálisis. *Rev Neural* 2003;37:1022-1028.
16. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66:354-360.
17. MONTOURIS G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 2005;21:693-701.
18. PACK AM, MORRELL MJ. Treatment of women with epilepsy. *Semin Neural* 2002;22:289-292.
19. YERBY MS. Management issues for women with epilepsy. Neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology* 2003;61(suppl 2):S23-S26.
20. KARCESKI S. Epilepsy and pregnancy: Are seizure medications safe? *Neurology* 2008;71:e32-e33.
21. PENNELL PB. Using current evidence in selecting antiepileptic drugs for use during pregnancy. *Epilepsy Currents* 2005;5:45-51.
22. MORROW J, RUSSELL A, GUTHRIE E, PARSONS L, ROBERTSON I, WADDELL R, ET AL. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193-198.
24. LINDHOUT D, MEINARDI H, MEIJER J, NAU H. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992;42(suppl):94-110.
25. PERUCCA E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neural* 2005;4:781-786.
26. BREEN DP, DAVENPORT RJ. Teratogenicity of antiepileptic drugs. Women should consider stopping, minimising, or switching drugs before pregnancy. *BMJ* 2006;333:615-616.
27. SAMRÉN EB, VAN DUJIN CM, KOCH S, HIILESMAA VK, KLEPEL H, BARDY AH, ET AL. Maternal use of antiepileptic drugs and risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:981-990.
28. DRAVET C, JULIAN C, LEGRAS C, MAGAUDDA A, GUERRINI R, GENTON P, ET AL. Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: a French prospective cohort study. *Neurology* 1992;42(suppl 5):75-82.
29. YERBY MS, FRIEL PN, MCCORMICK KB, KOERNER M, VANALLEN M, LEAVIT AM, ET AL. Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding. *Epilepsia* 1990;5:223-228.
30. Food and Drugs Administration - Federal Register 1980;44:37434-67.
31. ADAB N, TUDUR SMITH C, VINTEN J, WILLIAMSON P, WINTERBOTTOM J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software.
32. VELEZ A, ORTIZ P, SANDOVAL C. Problemas de los hijos de madres con epilepsia. *Acta Neural Colomb* 2005;21:73-81.

33. MOORE SJ, TURNPENNY P, QUINN A, GLOVER S, LLOYD DJ, MONTGOMERY T, DEAN JCS. A clinical study of 57 children with foetal anticonvulsant syndromes. *J Med Gen* 2000;37:489-497.
34. HOLMES L HARVEY E, COULL B, HUNTINGTON K, KHOSHBIN S, HAYES A, RYAN L. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;34:1132-1138.
35. DEAN JCS, HAILEY H, MOORE SJ, LLOYD DJ, TURNPENNY PD, LITTLE J. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *British J Med Genet* 2002;39:251-259.
36. KAAJA E, KAAJA R, HIILESMAA V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003;60:575-579.
37. LIPORACE JD. Women's issues in epilepsy. *Postgrad Med* 1997;102:123-138.
38. MORRELL MJ. The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy, and fetal outcome. *Epilepsia* 1996;37:S34-S44.
39. CORNELISSEN M, STEEGERS-THEUNISSEN R, KOLLEE L, ESKES T, VOGELS-MENTINK G, MOTOHARA K, ET AL. Increased incidence of neonatal vitamin K deficiency resulting from maternal anticonvulsant therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:923-927.
40. MORRELL MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology* 1998;51(suppl 4):S21-S27.
41. 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.
42. MILUNSKY A. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989;262:2847-2852.
43. DANSKY LV, ROSENBLATT DS, ANDERMAN E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology* 1992;42:32-42.
44. SIMPSON LL, MARX GR, DALTON ME. The detection of congenital heart disease in a tertiary care ultrasound practice. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:354.
45. SWARTIES JM, VAN GEIJN HP. Pregnancy and Epilepsy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79:3-11.
46. THOMAS SV. Management of epilepsy in pregnancy. *J Postgrad Med* 2006;52:57- 64.
47. CORNELISSEN M, STEEGERS-THEUNISSEN R, KOLLEE L, ESKES T, MOTOHARA K, MONNENS L. Supplementation for vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:884-888.
48. SIRINIVASAN G, SEELER RA, TIRUVURY A. Maternal anticonvulsant therapy and hemorrhagic disease of the newborn. *Obstet Gynecol* 1982;59:250-252.

