

## REPASANDO EN AP

# Epilepsia en embarazadas

Hidalgo Sánchez M<sup>1</sup>, Juárez Jiménez MV<sup>2</sup>,  
López Donaire I<sup>3</sup>, Donaire Carballo MD<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Enfermera en Unidad Cuidados Intensivos (UCI).  
Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia)

<sup>2</sup>Médico de familia en atención primaria.  
Centro de Salud de Porcuna (Jaén)

<sup>3</sup>Enfermera de área urgencias hospitalarias. Urgencias  
Hospital Universitario de Guadalajara (Guadalajara)

<sup>4</sup>Enfermera de Dispositivo de Cuidados Críticos  
y Urgencias de Atención Primaria (DCCU).  
Centro de Salud de Porcuna (Jaén)

## CORRESPONDENCIA

María Hidalgo Sánchez  
E-mail: maria.h.s@hotmail.com

Recibido el 17-07-2019; aceptado para publicación el 25-09-2019  
Med fam Andal. 2019; 2: 151-161

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica con predisposición continua para generar crisis epilépticas, que conlleva consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales.

El embarazo y la epilepsia son factores a los que se les debe prestar una especial consideración cuando confluyen, debido a las posibles complicaciones que pueden establecerse entre ellos y afectan a la madre y al feto. Los fármacos antiepilépticos (FAEs) tienen un efecto teratogénico sobre el feto; y durante el embarazo las concentraciones plasmáticas de FAEs se alteran y pueden desencadenar un mal control de las crisis convulsivas<sup>5</sup>.

Las embarazadas con epilepsia presentan otros factores de riesgo que origina la enfermedad neurológica: comorbilidad con enfermedades psiquiátricas, elevado coste económico, mayor

riesgo de muerte prematura, posible disfunción psicosocial y mayor afectación en la calidad de vida<sup>1</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

El 1% de la población mundial padece esta patología, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) más de 50 millones de personas; con una incidencia mayor en países en vías de desarrollo y en la población masculina. En España, se estima una prevalencia de 400.000 epilépticos, de los cuales, unas 62.800 son mujeres en edad fértil (entre 15 y 45 años) susceptibles de quedarse embarazadas<sup>2-4</sup>.

Existe más de un millón de mujeres en edad fértil con epilepsia en el mundo, y por lo tanto pueden quedarse embarazadas. En 1 de cada 200 embarazos, la madre será epiléptica (0.3-0.5% del total). En España en el año 2013, la prevalencia de epilepsia en mujeres embarazadas era de un 0.3-0.7%<sup>5</sup>.

## DISCAPACIDAD

La epilepsia puede generar discapacidad en el paciente mediante: alteración de la memoria y lenguaje, enlentecimiento mental, defectos en el razonamiento, déficit de atención y concentración, dificultades motoras y en el aprendizaje, somnolencia y problemas de conducta. Estos trastornos condicionan la calidad de vida de la persona que sufre de epilepsia y desencadenan una baja autoestima, pérdida de independencia, restricciones en las actividades de la vida diaria y déficit de interacción social. La epilepsia se asocia a comorbilidades psiquiátricas y del comportamiento como: depresión, ansiedad, agresividad, temor a no ser aceptado e ideación suicida. La epilepsia afecta a otros ámbitos a parte del clínico como: enseñanza, empleo, matrimonio y paternidad; y actúa en el paciente, en su familia y personas más cercanas a su entorno<sup>6</sup>.

## MUJER Y EPILEPSIA

Se dispone de una formación más especializada para abordar la desinformación en embarazadas epilépticas y realizar el asesoramiento mejor posible en su estado, sin olvidar el ámbito psicosocial y económico. Se debe tener precaución en: embarazos inesperados y seguimientos ineficaces por parte de algunos médicos (un 50% no ofrece información preconceptiva, un 56% no administra vitamina K antes del parto y un 15% desaconseja la lactancia materna)<sup>6</sup>.

Las mujeres con epilepsia lidian con: crisis epilépticas a través de un control eficaz, efectos secundarios a corto y largo plazo de los FAEs, efecto de las hormonas sexuales sobre las crisis convulsivas, impacto de la enfermedad y su tratamiento sobre su función endocrina y reproductiva, su fertilidad y calidad de vida. Estas consideraciones especiales alcanzan su máxima expresión durante el embarazo, en el que el feto puede verse afectado por la acción de las crisis y/o los FAEs<sup>7</sup>.

Una mujer epiléptica a lo largo de su vida experimenta diversos cambios hormonales que influyen en su enfermedad. Las **hormonas esteroideas sexuales**, estrógenos (efecto procol-

vulsionante) y progesterona (efecto inhibitorio) tienen un especial influjo en la actividad neuronal de manera recurrente y en cada ciclo menstrual. La profusión de crisis hormonodependiente en determinados momentos del ciclo menstrual se denomina epilepsia catamenial. La recurrencia de las crisis durante dicho ciclo puede llegar a ser el doble respecto al basal, y se estima que la presentan un tercio de estas mujeres (más frecuente en epilepsias focales). Este incremento de las convulsiones perfila tres patrones de epilepsia catamenial: perimenstrual (más frecuente), periovulatorio y lúteo con ciclos anovulatorios (segunda parte del ciclo). El momento más vulnerable para la aparición de las convulsiones es justo antes de la ovulación y la menstruación, debido a los altos niveles de estrógenos y bajos de progesterona.

El 50% de las pacientes epilépticas sufren **irregularidades en el ciclo menstrual**: amenorrea, oligomenorrea y ciclos anormalmente cortos o largos. Estas anomalías se asocian con un riesgo 1.67 veces mayor de padecer epilepsia a partir de los 18 años. Ciclos menstruales tempranos e irregulares son indicativos de disfunciones en el eje neuroendocrino, que pueden incrementar la susceptibilidad de desarrollar epilepsia<sup>8</sup>.

La **menopausia** aparece con anterioridad en las mujeres epilépticas que en el resto de la población femenina. Al principio de esta etapa puede darse un incremento de las crisis, impulsadas por un aumento en los niveles de estrógenos y una disminución de los niveles de progesterona<sup>9</sup>.

Los FAEs pueden producir un hipogonadismo, es decir, una disminución del nivel de las hormonas sexuales femeninas que puede dar lugar: hirsutismo, hipercolesterolemia, aumento peso (con acumulación de tejido graso en la zona abdominal), acné, modificaciones en el ciclo menstrual (acortando o alargando su duración) y sangrado vaginal entre ciclos. Esta alteración puede ir asociada a la presencia de quistes ováricos, conformando el **síndrome del ovario poliquístico (SOP)**. El SOP tiene mayor predisposición en mujeres epilépticas y, dentro de este grupo, en aquellas mujeres que toman ácido valproico, sufren crisis generalizadas, padecen sobrepeso y son menores

de 20 años. La vida reproductiva y sexual de este grupo se ve claramente afectada, contando con cifras más altas de **infertilidad y disfunción sexual** (tasa de fertilidad disminuye de un 20%-40%)<sup>10</sup>.

La **contracepción** en las mujeres que sufren de epilepsia, a pesar de que no hay suficiente información que demuestre que los anticonceptivos orales (ACO) hormonales incrementan la recurrencia de las crisis, su acción contraceptiva se ve disminuida hasta cinco veces debido al rápido aclaramiento de las hormonas anticonceptivas. Esta eliminación acelerada se produce por la liberación del citocromo P-450 por parte de los FAE de metabolismo hepático, la enzima responsable de la excreción vía hepática de los ACO, y da a lugar la ovulación. Por lo tanto, las pacientes que toman ACO hormonales son más susceptibles de experimentar un fallo anticonceptivo. Para evitarlo, se aconseja asociar los ACO hormonales con un método barrera o cambiar los ACO por otros métodos como inyecciones intramusculares de medroxiprogesterona o dispositivos intrauterinos. También los FAEs merman la efectividad de la píldora anticonceptiva de emergencia, por lo que se le debe prescribir una dosis más alta de la píldora<sup>10,11</sup>.

Las pacientes con epilepsia tienen una mayor predisposición a sufrir caídas, fracturas, osteoporosis y osteopenia, ya que algunos FAEs disminuyen las concentraciones de calcio y/o vitamina D.

Durante toda la vida sexual y reproductiva de una mujer con epilepsia, se deben seguir las siguientes **recomendaciones** por parte de los sanitarios<sup>10</sup>:

- Preguntar a la mujer con epilepsia sobre: naturaleza de sus ciclos menstruales, estado de su fertilidad, sus relaciones sexuales, un aumento anormal de peso, la presencia de hirsutismo y galactorrea.
- Realizar análisis hormonales, ecografías pélvicas y neuroimágenes hipofisarias si se detectan anomalías.
- Si algún FAE es el factor determinante de algún problema, valorar una alternativa terapéutica.

## EPILEPSIA Y EMBARAZO

### 1. Efectos del embarazo sobre la epilepsia

#### 1.1. Empeoramiento de las crisis epilépticas

Las **crisis convulsivas** durante la gestación son perjudiciales para el feto y la madre, implican grandes riesgos si no son controladas y pueden empeorar por un aumento de frecuencia o intensidad durante esta etapa y tras el parto. Alrededor de 1/3 de las mujeres con epilepsia experimentan un aumento del número de crisis durante sus embarazos. Este evento puede ser una de las razones para inducir el parto, conllevando un mayor riesgo de cesárea. Las principales consecuencias en la madre varían desde lesiones físicas hasta la muerte súbita materna (riesgo 10 veces mayor).

En cuanto al feto, los efectos dependen del tipo de crisis (las más graves son las tónico-clónicas) y de su frecuencia (a mayor asiduidad, mayor es el daño fetal). Los principales efectos son: acidosis láctica materna transmitida por vía placentaria, bradicardia fetal por irrupción en el aporte de oxígeno al feto o hipoxemia, ser pequeño para su edad gestacional o PEG, traumatismos a causa de una contusión en el abdomen, muerte intrauterina por status epiléptico en la madre, malformaciones o anomalías. Si las madres son tratadas correctamente se evita la muerte prenatal. Ante una crisis que ocurra en el segundo y tercer trimestre se debe excluir el diagnóstico de preeclampsia y no asumir directamente que se trata de epilepsia. También evitar un diagnóstico erróneo de crisis epilépticas, al confundirlas con pseudocrisis, para no infundir una dosis de FAEs innecesaria<sup>5,11,12</sup>.

Los momentos del periodo gestacional donde es más probable un aumento o cambio de la intensidad de las crisis son el primer y tercer trimestre, y durante el parto. El primer trimestre actúa como pronóstico de la epilepsia para el resto del embarazo. Es peligroso el incremento del riesgo de convulsiones durante el trabajo de parto y el expulsivo (sobre todo si han tenido crisis durante el embarazo: riesgo del 2.5%), y del status epiléptico (riesgo 1.8%).

Los factores de riesgo que incrementan las convulsiones durante el embarazo son: mecanismos

patológicos, cambios en el metabolismo, impacto de los estrógenos y la progesterona sobre la excitabilidad neuronal y el umbral convulsivo, hiperémesis, crisis no controladas, cansancio y privación del sueño, padecer depresión perinatal o ansiedad, no cumplir estrictamente con el tratamiento antiepiléptico, y dosis o terapias inadecuadas de FAEs (por comportamientos de prescripción basados en componentes socioeconómicos)<sup>12-14</sup>.

Durante el parto, aumenta hasta ocho veces el riesgo de presencia de crisis convulsivas secundario a: dolor mal controlado, hiperventilación, insomnio, deshidratación, estrés emocional, privación del sueño y una reciente discontinuación del tratamiento por vómitos o por elección propia.

El tratamiento de las convulsiones durante la gestación: mejora la calidad de vida materna, evita el status epiléptico y previene lesiones relacionadas con estas sacudidas<sup>15</sup>.

### 1.2. Alteración en los niveles de FAEs por cambios gestacionales

Una serie de cambios gestacionales alteran la eficacia de tratamientos previos: aumento en el volumen plasmático, variaciones en la absorción, distribución, función hepática y aclaramiento renal, hiperémesis y náuseas, decrecimiento en el proceso de enlace proteico y mayor estrés emocional.

Estos cambios fisiológicos pueden desarrollar una serie de riesgos entre los que se incluyen: modificación en los niveles de esteroides, incremento del volumen sanguíneo y eyección cardiaca, aumento del índice de filtración glomerular, hipotensión postural, anemia, incremento del índice metabólico e insulinoresistencia. La interacción entre estos riesgos puede variar positiva o negativamente la frecuencia de las crisis durante este periodo<sup>13,15</sup>.

La concentración de FAEs en el plasma materno es fundamental, ya que están relacionados con los efectos antiepilépticos en la paciente tratada y con los efectos derivados de la exposición fetal. Muchos FAEs sufren un mayor aclaramiento, que genera una menor concentración sérica y un incremento de la frecuencia convulsiva. Los

FAEs enumerados tienen el siguiente porcentaje de aclaramiento<sup>12,15</sup>:

- Lamotrigina: 68%.
- Levetiracetam: 58-65%.
- Fenitoína: 55-61%.
- Primidona: 55%.
- Fenobarbital: 50-55%.
- Ácido valproico: 50%.

## 2. Efectos de la epilepsia sobre el embarazo

### 2.1. Comorbilidades psicógenas

En la vida reproductiva de una mujer con epilepsia existe una mayor prevalencia de **enfermedades psicógenas** antes y después del embarazo por su estrecha asociación con el trastorno neurológico. Se debe a mecanismos biológicos aún no definidos, componentes genéticos y a la gran influencia de las consecuencias sociales que supone ser un paciente epiléptico<sup>13,15</sup>.

Las comorbilidades psicológicas que pueden padecer dichas pacientes son: depresión, ansiedad, temor al parto, pensamiento suicida y trastorno del estado de ánimo. En el marco de las enfermedades psiquiátricas la primera causa de muerte materna es el suicidio. Una paciente con una alta frecuencia de crisis durante la gestación tiene mayor riesgo de padecer depresión perinatal o postparto y/o ansiedad<sup>14</sup>.

### 2.2. Efectos en la lactancia materna

Los FAEs son excretados en la leche materna y la mayoría en poca cantidad, por lo que se prescribe principalmente como menos perjudiciales para el recién nacido: primidona y levetiracetam. La cantidad de FAEs a la que el recién nacido está expuesto a través de la lactancia depende de: concentración plasmática materna, extensión de transferencia de leche materna almacenada hasta la ingerida; absorción, distribución, metabolismo y eliminación del medicamento por el recién nacido<sup>13,15-16</sup>.

La lactancia está recomendada en madres con epilepsia, ya que sus beneficios superan a los

riesgos adversos que puedan ocasionar los FAEs. Entre dichos beneficios destacan<sup>5,7,11,16</sup>:

- La prevención de diabetes mellitus tipo 2, depresión postparto, cáncer de mama y ovario en la madre.
- La prevención de infecciones en el tracto respiratorio inferior, hipersensibilidad, disfunción hepática y trastornos hemáticos, letargo, retraso en el crecimiento, asma, gastroenteritis aguda, obesidad, diabetes mellitus tipo 1 y 2, leucemia, síndrome de muerte súbita del lactante y enterocolitis necrotizante en el neonato.

### 2.3 Efectos de los FAEs en la descendencia: teratogénesis y déficit neurocognitivo

#### Teratogénesis

La incidencia de malformaciones congénitas (MC) en la descendencia de las mujeres con epilepsia es dos o tres veces mayor (4-6%) que en la población en general (2-3%). Este riesgo es multifactorial, la epilepsia aumenta la probabilidad de defectos en el nacimiento, el factor principal es el tratamiento antiepiléptico, seguido de un historial familiar de MC. Existe una susceptibilidad genética a los efectos adversos de los FAEs que se manifiesta con una mayor proporción de pacientes con labio leporino, paladar hendido, y defectos del tubo neuronal (DTN) en mujeres con epilepsia<sup>11</sup>.

Las **principales MC** presentadas en la descendencia de pacientes epilépticas se dividen en<sup>12</sup>:

- **Mayores:** anomalías cardiovasculares (defecto del septo ventricular), DTN, hendiduras faciales (labio leporino y paladar hendido), hipospadias y reducciones de extremidades.
- **Menores:** hipertelorismo, puente nasal ancho, hipoplasia ungüal, pliegues epicra-neales y digitales distales.

Suelen producirse fundamentalmente durante el periodo de organogénesis (las primeras 12 semanas de gestación), donde el feto es más sensible a cualquier agente exógeno. Dependen del tipo, el número y la dosis del FAE(s) elegido(s) para la terapia antiepiléptica "in utero".

El FAE más definido como teratógeno es el **ácido valproico**, con un riesgo dosis-dependiente, y por ello se recomienda evitarlo durante el embarazo o como mínimo en el primer trimestre tanto en monoterapia como en politerapia; muchos estudios aconsejan eliminarlo del tratamiento en edad reproductiva<sup>11-12,15-16</sup>.

Otro factor que interviene en el desarrollo de MC fetales es que la madre esté tomando varios FAEs, es decir, la **politerapia**. El riesgo de MC aumenta de un 3-4% a un 17% aproximadamente si se prescribe un régimen de politerapia<sup>5,12,14,16</sup>.

#### Déficit neurocognitivo

El cerebro comienza a formarse desde el primer momento del embarazo y continúa desarrollándose a lo largo de la vida intrauterina y tras el nacimiento hasta la edad adulta. Por tanto, cualquier sustancia externa puede afectar al desarrollo neurológico y cognitivo del niño. El tratamiento antiepiléptico es susceptible de provocar un desarrollo neurocognitivo inadecuado en la descendencia. El ácido valproico tiene el mayor riesgo de provocar retraso en el desarrollo mental de entre los FAEs, seguido de fenitoína, fenobarbital y carbamazepina; además existe una relación entre dosis de ácido valproico y efectos cognitivos perjudiciales: a mayor dosis, peores resultados. En politerapia el riesgo un desarrollo cognitivo inesperado es mayor, y se incrementa de manera significativa al contener valproico<sup>11,16-18</sup>.

Los principales resultados indeseados que pueden provocar los FAEs sobre el desarrollo neurocognitivo de los niños de mujeres epilépticas son<sup>12,15,17-18</sup>:

- Crecimiento intrauterino (CIR) más bajo.
- Trastorno del espectro autista y autismo infantil.
- Peor comportamiento de adaptación.
- Dificultades en comunicación y relaciones sociales.
- Afectación en las habilidades motrices.
- Habilidades lingüísticas disminuidas.

- Déficit de memoria y atención.

Aparte de los FAEs, según recoge la guía oficial SEN (Sociedad Española de Neurología), a partir de las 5 convulsiones tónico-clónicas ocurridas en el embarazo, hay un gran riesgo de trastorno cognitivo en la descendencia<sup>7</sup>.

#### 2.4. Complicaciones obstétricas y neonatales

Otro de los inconvenientes que pueden surgir durante el manejo de la epilepsia en el embarazo es la mayor probabilidad de complicaciones obstétricas y neonatales, secundarias a la medicación o a las crisis convulsivas. Pueden empeorar si no se sigue el tratamiento, desembocando en muerte fetal o daños congénitos mayores.

Las embarazadas con epilepsia están expuestas a un riesgo 3 veces mayor que la población femenina general de sufrir alguna complicación debido a su condición. Las principales **complicaciones obstétricas** son: hiperémesis gravídica, trastornos hipertensivos, anemia, desprendimiento de placenta, preeclampsia, sangrado vaginal, hemorragia severa en el postparto, aborto espontáneo y muerte materna. Existe un mayor riesgo de parto prematuro, que si no progresa adecuadamente puede acabar en cesárea y una tasa más elevada de inducción del parto y parto instrumental que en mujeres no epilépticas. El riesgo real de cesárea es moderado. La prematuridad es mucho más probable en madres fumadoras. Si se sufre una crisis después de las 20 semanas de gestación (SG) se debe considerar el diagnóstico de preeclampsia<sup>11,12</sup>.

Entre las **complicaciones neonatales** destacan: doble tasa de crecimiento intrauterino retardado, prematuridad, bajo peso al nacer, y muerte intrauterina. Ciertos FAEs (las benzodiazepinas y el fenobarbital principalmente) tienen la capacidad de producir un síndrome de abstinencia<sup>5,11,13,16,19</sup>.

La descendencia de una mujer con epilepsia tiene más probabilidad de desarrollar epilepsia durante la infancia, aunque en un porcentaje bajo. Hay riesgo del 5-20% de que el niño desarrolle una epilepsia idiopática generalizada si uno de sus padres son epilépticos, y un riesgo de más del 25% si ambos lo son. El riesgo total de heredar una epilepsia idiopática generalizada de madre a hijo es de 9-12%<sup>11,12</sup>.

### 3. Intervenciones en el cuidado pacientes embarazadas epilépticas

#### 3.1. Consejo preconcepcional y planificación familiar

El **consejo preconcepcional** es clave en el manejo del embarazo en pacientes epilépticas, con el objetivo de:

- Desarrollar una gestación con los mínimos factores de riesgo posibles.
- Concienciar de los riesgos y beneficios del tratamiento.
- Capacitar en la toma de decisiones sobre el embarazo basadas en la evidencia.

En una paciente con epilepsia es conveniente planear su embarazo con antelación y bajo la supervisión de un equipo sanitario. Las pacientes que reciben un seguimiento clínico especializado antes de la fecundación y durante la gestación tienen menor riesgo de no control de crisis. Los embarazos deben de ser planeados y revisados un año antes de la concepción, para permitir un cambio gradual en el tratamiento si es necesario, y un asesoramiento acerca de la efectividad del nuevo tratamiento. La evidencia sobre la toxicidad de los FAEs en el desarrollo del feto durante el periodo de organogénesis es crítica y consistente, consecuentemente los cambios han de ser acordados antes de la concepción para prevenir riesgos innecesarios asociados a MC y convulsiones. En el **examen preconcepcional** se incluye<sup>5,11,15,20</sup>:

1. Revisar el diagnóstico individual de epilepsia.
2. Repasar la medicación antiepiléptica actual, y los riesgos que conllevan su continuación o pausa durante el periodo gestacional.
3. Discutir y evaluar la retirada progresiva del tratamiento antiepiléptico en pacientes que llevan de 1 a 4 años sin crisis, dependiendo del tipo de epilepsia, el historial convulsivo y la idiosincrasia de cada mujer.
4. Si se está administrando un tratamiento en politerapia, intentar cambiarlo a monoterapia.

pia siempre que sea posible para evitar los máximos riesgos.

5. Bajar la dosis de medicación al nivel mínimo más efectivo. Una vez que la dosis mínima de FAE ha sido establecida, se aconseja su determinación plasmática para obtener una concentración de referencia durante el embarazo.
6. Conmutar a FAEs más apropiados para el control específico e individual del desorden epiléptico, y que tengan el menor riesgo teratogénico. Evitar el ácido valproico en edad reproductiva y sobre todo si se planea un embarazo. Hay casos (epilepsias mioclonicas juveniles) en los que al bajar la dosis o eliminar el ácido valproico, se produce un fallo terapéutico que provoca la recaída de crisis; por lo que tiene que pautarse la dosis más baja de valproico menos perjudicial (<800-1000 mg/día).

En la selección de un FAE cuando el tratamiento está clínicamente indicado durante el periodo gestacional, existe una **secuencia de elección** para asegurar la eficacia y seguridad de la terapia<sup>11</sup>:

1. Elegir un FAE adecuado al tipo de epilepsia y pautarlo a la mínima dosis efectiva, dependiendo del tipo de crisis y la historia del paciente con un FAE en particular.
2. Incrementar la dosis de ese FAE hasta que sea necesario para un correcto control de las crisis.
3. Probar con un segundo FAE.
4. Probar con un tercer FAE y considerar la politerapia evitando FAEs con el mismo mecanismo de acción.

### 3.2. Suplementación de ácido fólico

Durante la gestación descienden los niveles maternos de folato y vitamina B1, y aumentan los niveles de homocisteína; este hecho sumado a la exposición intrauterina de FAEs, incrementa el riesgo de DTN en el feto y de anemia macrocítica en la madre, y en el caso del ácido valproico

un mayor riesgo de deterioro cognitivo. Los suplementos de **ácido fólico** periconcepcional disminuyen estos riesgos (la probabilidad de DTN desciende un 62%). La dosis recomendada en mujeres con epilepsia tratadas con FAEs se encuentra entre los 0'4-5mg de ácido fólico diarios, la dosis más aceptada es de 4mg/día. El periodo de ingesta consensuado comprende desde aproximadamente tres meses previos a la concepción hasta, al menos, el final de primer trimestre. Si tras las primeras dosis de suplemento se ha aumentado la actividad epiléptica, es necesaria la determinación de los niveles de FAE, ya que es probable que el ácido fólico pueda incrementar la actividad hepática que elimina estos medicamentos<sup>5,7,11-12,20-21</sup>.

Las dosis de ácido fólico recomendadas según la etapa reproductiva de la paciente con epilepsia<sup>12,21</sup>:

- 0'4 mg/día para mujeres epilépticas no embarazadas y embarazadas (dosis mínima).
- 0'6 mg/día para aquellas que estén contemplando la maternidad.
- 0'5 mg/día para mujeres lactantes.
- 4 mg/día para embarazadas que tomen ácido valproico, carbamazepina o gabapentina y/o con antecedentes familiares de DTN.
- 5 mg/día para mujeres con bajos niveles de folato en sangre y que tomen FAEs inductores del citocromo P-450, el cual interfiere en el metabolismo fólico.

### 3.3. Monitorización de niveles de FAEs

Se aconseja medir los niveles de FAE una vez cada mes o trimestre, y con más frecuencia con la lamotrigina y la oxcarbazepina, porque su descenso en sangre puede provocar crisis repentinas en la madre. También se recomiendan medidas de fenitoina, ácido valproico, levetiracetam y carbamazepina, con concentraciones variables por aumento de su eliminación por glucuronidación hepática, y si hay ocurrencia de crisis no controladas. La razón por la que es importante y necesaria la calibración sérica

de estos fármacos de forma trimestral es la alteración en la absorción, distribución, metabolismo y aclaramiento de los mismos; con una consecuente modificación en la concentración sérica y descontrol de la enfermedad neurológica<sup>5,11-12,16</sup>.

### 3.4. Evaluación prenatal

En la primera visita de la embarazada en atención primaria, se ha de realizar la **datación** exacta de la concepción, ya que muchos embarazos no son planeados o son el resultado de un fallo en el método anticonceptivo. El pronto establecimiento de la edad gestacional ayuda a evitar la confusión sobre los patrones de crecimiento fetal a medida que progresa el embarazo<sup>5</sup>.

Para asegurar una buena salud materna y fetal, se aconseja a la embarazada que acuda a las revisiones fechadas, y básicamente consisten en: una prueba de **ultrasonido** a las 18-20 semanas de gestación (SG) (en algunos países se ofrece a las 12-14 SG en embarazos considerados de riesgo para descartar DTN), para diagnosticar anomalías anatómico-fetales y un análisis sanguíneo a las 15-20 SG de los niveles maternos de **alfa-fetoproteína** plasmática. Si los resultados de estas pruebas son anómalos, es necesario una investigación más detallada mediante una amniocentesis.

También se debe considerar la realización de dos pruebas adicionales en pacientes epilépticas: ultrasonido en el tercer trimestre para valorar al crecimiento fetal debido al riesgo de CIR, y test antenatal en madres con crisis no controladas y otras comorbilidades. Estos exámenes reducen la ansiedad materna y si alguna MC es detectada hace posible que la madre considere el progreso de su embarazo, y si es así permite una mejor preparación en el nacimiento. La evaluación antenatal rutinaria detecta cerca del 50% de las MC entre las 11-14 SG, y alrededor del 95% entre las 18-20SG<sup>5,11</sup>.

### 3.5. Cuidados intraparto y postparto

Las crisis en el transcurso del parto no son comunes, sin embargo, han de establecerse una serie de pautas de actuación y prevenciones<sup>11</sup>:

- Seguir administrando la medicación habitual durante el mismo.
- Si no hay complicación o indicación obstétrica, continuar el curso de un parto vaginal normal. Iniciar cesárea si existe alto riesgo de convulsiones tónico-clónicas o si las contracciones son prolongadas e intensas.
- Se aconseja la anestesia epidural en una fase temprana, ya que un factor desencadenante de crisis es el dolor no controlado. Otro tipo de anestesia aceptada es el óxido nitroso, las prostaglandinas o la dismorfin. Evitar la petidina, ya que a altas dosis es un agente epileptógeno.
- Si la madre sufre estrés o temor excesivo en relación al parto, puede administrarse 10-20mg de clobazam oral para reducir el riesgo de crisis repentinas durante el nacimiento o en las siguientes 24 horas.
- Ante un parto prematuro y la necesidad de aplicar un corticoesteroide profiláctico contra el síndrome de distrés respiratorio, las madres que tomen FAEs enzimo-hepático-inductores tienen que recibir una dosis mayor.
- Preparar al equipo pediátrico. Cargar 1mg de vitamina K para administrar al recién nacido vía intramuscular, y así prevenir reacciones adversas de los FAEs en mecanismos hemodinámicos neonatales.

Si se produce una crisis intraparto primeramente se debe colocar a la madre en posición lateral de seguridad. A continuación, administrar benzodiazepinas de acción corta vía intravenosa: lorazepam (0'1-2mg/Kg) o diazepam (0'2-20mg/Kg). Si persiste la sacudida, infundir fenitoína (18-50mg/Kg) vía intravenosa por un sistema separado. Monitorizar constantes vitales de la paciente durante el episodio, especialmente la tensión arterial y la frecuencia cardíaca por riesgo de arritmias. En el peor de los casos, la crisis puede desembocar en bradicardia fetal o trauma abdominal materno con un posible daño fetal o rotura placentaria. Inmediatamente después de una convulsión materna, se lleva a cabo la evaluación de la frecuencia cardíaca fetal, dado que la actividad convulsiva se ha

asociado con bradicardia fetal transitoria. Si persiste la bradicardia fetal, puede representar el compromiso fetal y la fase expulsiva no se debe retrasar<sup>5,11</sup>.

Tras el parto hay un mayor riesgo de crisis debido a la extenuación y la privación del sueño. Para evitarlo, se aplican los siguientes cuidados: proporcionar un apoyo y entorno adecuado para el descanso materno, administrar estrictamente el tratamiento antiepiléptico con las posibles modificaciones realizadas, monitorizar detalladamente a la madre y al feto para alertar sobre señales de toxicidad farmacológica y suministrar medidas de seguridad para prevenir caídas del neonato por crisis recurrentes asociadas a la pérdida de consciencia cuando la madre lo está manejando (por ejemplo: sujetar al niño sentada en la cama o en el sofá y no de pie; o tener a algún compañero cerca). Si se prevé un claro riesgo de convulsiones postnatales, se aconseja la administración de clobazam vía intravenosa durante los primeros días tras el parto. La monitorización fetal postparto debe ser especialmente minuciosa si el recién nacido ha sido expuesto a benzodiazepinas, gabapentina o fenitoína "in utero", ya que estos FAEs inducen un síndrome de abstinencia neonatal (irritabilidad, vómitos, hipotonía y dificultad para succionar)<sup>7,11,12,17</sup>.

Una vez que el niño ha nacido, es conveniente que el FAE retome su dosis de referencia, por las inmediatas alteraciones en el volumen de distribución y en el proceso de enlace proteico tras el alumbramiento, para evitar un rápido aumento de los niveles de fármaco en suero y la toxicidad potencial. Asimismo, al igual que en el periodo prenatal la madre y su hijo es aconsejable que acudan a las citas médicas y realizarse monitorizaciones plasmáticas correspondientes (2 o 3 semanas después del parto) para revisar el estado de salud y asegurar un control de crisis adecuado y la ausencia de toxicidad (especialmente si se está con lactancia materna)<sup>5,12,17</sup>.

### 3.6. Mantenimiento de la salud mental durante el embarazo y el postparto

La salud psíquica de la paciente con epilepsia es esencial durante el embarazo para el bienestar materno y fetal. Los síntomas de disfunción

psíquica son indicativos de reacción farmacológica adversa y a su vez un factor de riesgo para desencadenar crisis epilépticas. Las siguientes recomendaciones generan una intervención sanitaria de calidad en el ámbito psíquico de la mujer epiléptica y el embarazo<sup>14</sup>:

- Conseguir el control de las crisis con la menor cantidad posible de FAEs, a la dosis más baja que sea efectiva para poder reducir al máximo los riesgos teratogénicos que ya se encuentran aumentados por los antidepresivos inhibidores selectivos de serotonina.
- No probar nuevos antidepresivos inhibidores selectivos de serotonina durante la gestación si el fármaco previo prescrito ha sido efectivo previamente.
- La psicoterapia es la primera opción de tratamiento para la depresión de grado medio o moderada en gestantes o lactantes.
- Planear con antelación el embarazo es fundamental para optimizar el tratamiento antiepiléptico y antidepresivo antes de la concepción. Ha demostrado que existe una menor tasa utilización de FAEs en politerapia y de cambio de medicación para un mejor control de crisis en comparación con embarazos no planeados.
- Vigilar y evaluar a las pacientes si se procede una modificación de dosis o FAE para evitar posibles comorbilidades psíquicas e ideación suicida, y en especial si presenta alguno(s) factor(es) de riesgo: enfermedad psíquica previa, abuso físico o sexual, FAEs en politerapia, aumento de la frecuencia de las crisis, factores psicosociales adversos.
- Derivar a psiquiatría si se detectan indicios de depresión o ansiedad para un enfoque multidisciplinar donde intervengan: psiquiatra, neurólogo, ginecólogo, médico de familia, matrona y enfermera especialista.
- Los niveles de FAEs y antidepresivos deben ser monitorizados habitualmente en la madre y en el neonato por su alto riesgo de aclaramiento e interacción.

## CONCLUSIONES

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas con mayor prevalencia mundial. Las crisis epilépticas y el tratamiento antiepiléptico tienen una serie de repercusiones indeseadas en la madre y el feto. Los principales impactos negativos en la madre son: empeoramiento del control de crisis, comorbilidades psicógenas y complicaciones obstétricas; y en el feto: malformaciones congénitas y deterioro del desarrollo cognitivo. La educación sanitaria es esencial para la prevención de riesgos durante la gestación, promoción de salud y de una mejor calidad de vida para la madre y su hijo, especialmente en la etapa preconcepcional, mediante recomendaciones sobre:

- Higiene del sueño.
- Suplementación de ácido fólico.
- Correcta administración del tratamiento.
- Apoyo emocional.

Los principales factores de riesgo para las crisis epilépticas son: cambio en el nivel plasmático de los FAEs debido a cambios fisiológicos gestacionales o a un mal seguimiento del tratamiento, y la privación del sueño.

Los FAEs aumentan el riesgo de MC y un peor desarrollo neurocognitivo en el niño, por ello deben prescribirse a la dosis mínima efectiva y ser monitorizados periódicamente. Se aconseja una suplementación mínima de ácido fólico de 0'4mg/día tres meses antes de la concepción y hasta el segundo trimestre para prevenir DTN y resultados cognitivos adversos. El ácido valproico es el medicamento más teratogénico y el más contraindicado; se aconseja eliminarlo del tratamiento de la mujer con epilepsia durante el embarazo y desde el comienzo de su edad reproductiva. Además, se recomienda evitar la politerapia, si es posible.

Los FAEs son excretados por la leche materna, excepto la primidona y el levetiracetam. La lactancia materna está recomendada en mujeres epilépticas, ya que los beneficios que proporciona superan los posibles riesgos acaecidos con el tratamiento antiepiléptico.

Estas mujeres tienen una mayor incidencia de comorbilidades psicógenas durante el embarazo, en especial si tienen una alta frecuencia convulsiva.

Las pacientes con epilepsia poseen mayor riesgo de complicaciones obstétricas: anemia macrocítica, sangrado vaginal espontáneo y rotura prematura de membranas. El parto instrumental y la cesárea son intervenciones más frecuentes.

Los hijos de las madres epilépticas son más propensos a sufrir complicaciones: CIR, PEG, MC, prematuridad, bajo peso al nacer, deterioro cognitivo, síndrome de abstinencia secundario a los FAEs y las crisis convulsivas.

El consejo preconcepcional es crucial para proporcionar un embarazo normal y evitar resultados adversos en estas pacientes.

El papel de los sanitarios es importante en el asesoramiento preconcepcional y gestacional, además de detectar indicios de depresión o ansiedad (considerar pedir consejo psiquiátrico si procede) y apoyar emocionalmente a la mujer con epilepsia, reducir sus dudas y preocupaciones y escucharlas de forma activa. Se debe ofrecer información a las madres sobre los FAEs y los riesgos en el transcurso del embarazo. También son los responsables de detectar posibles errores que cometan las gestantes con epilepsia, y aconsejarles una buena higiene del sueño y la suplementación de ácido fólico.

Las intervenciones llevadas a cabo por los sanitarios destinadas a mejorar o mantener el estado de las gestantes y sus fetos, ayudan a prevenir y reducir: posibles complicaciones obstétricas y neonatales y recurrencia de convulsiones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gil-Nagel Rein A. Manual de Manejo Práctico en Epilepsia. Madrid: ERGON; 2017.
2. OMS: Organización Mundial de la Salud [Internet]. OMS; 2015 [citado 23 de diciembre de 2016]. 2017; Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>. Accessed 26 Diciembre, 2017.
3. EUROSTAT. People reporting a longstanding health problem by sex, age and type of longstanding health problem. 2017; Available at: [http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth\\_dp090&lang=en](http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_dp090&lang=en), 2017.
4. García-Ramos R, García Pastor A, Masjuan J, Sánchez C, Gil A. FEEN report on epilepsy in Spain. Neurología (English Edition) 2011 November 2011;26(9):548-555.

5. Ruth DJ BJ. Epilepsy in pregnancy: best evidence for care. *The Journal of Perinatal and Neonatal Nursing* 2013 Jul-Sep;27(3):217-224.
6. Olmos-Hernández A, Ávila-Luna A, Arch-Tirado E, Bueno-Nava A, Espinosa-Molina G, Alfaro-Rodríguez A. La epilepsia como un problema de discapacidad. *Investigación en Discapacidad* 2013;2(3):122-130.
7. 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. Neurología* 2015 October 2015;30(8):510-517.
8. Dworetzky BA, Townsend MK, Pennell PB, Kang JH. Female reproductive factors and risk of seizure or epilepsy: Data from the Nurses' Health Study II. *Epilepsia* 2012;53(1):e1-e4.
9. Palacios E, Cárdenas K. Epilepsia y embarazo. *Repert. med.cir* 2015;24(4):246-253.
10. Mercadé Cerdá J, Sancho Rieger J, Mauri Llerdá J, López González F, Salas Puig X. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. 1. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Madrid: Luzán 5; 2012.
11. Aghajanian P, Gupta M. Helping your epileptic patient. *Contemp ob gyn* 2015 12;60(12):10-15.
12. Borgelt LM, Hart FM, Bainbridge JL. Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies. *Int J Womens Health* 2016 Sep 19;8:505-517.
13. Hugill K, Meredith D. Caring for pregnant women with long-term conditions: maternal and neonatal effects of epilepsy. *BR J MIDWIFERY* 2017 05;25(5):301-307.
14. H. Bjørk M, Veiby G, A. Engelsen B, Gilhus NE. Depression and anxiety during pregnancy and the postpartum period in women with epilepsy: A review of frequency, risks and recommendations for treatment. *Seizure* 2015 5;28:39-45.
15. Bangar S, Shastri A, El-Sayeh H, Cavanna AE. Women with epilepsy: clinically relevant issues. *Functional Neurology* 2016 Jul-Sep;31(3):127-134.
16. Pennell P, Pennell PB. Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts. *Neurotherapeutics* 2016 10;13(4):811-820.
17. Leach JP, Smith PE, Craig J, Bagary M, Cavanagh D, Duncan S, et al. Epilepsy and Pregnancy: For healthy pregnancies and happy outcomes. Suggestions for service improvements from the Multispecialty UK Epilepsy Mortality Group. *Seizure* 2017 8;50:67-72.
18. Bromley RL BG. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure* 2017;Jan(44):225-231.
19. Fujii H, Goel A. Pregnancy outcomes following gabapentin use. *Neurology* 2013 23 Apr;80(17).
20. Lewis S. Advances in epilepsy management: the role of the specialist nurse. *Nurse Prescribing* 2011;9(3):131-135.
21. Asadi-Pooya A. High dose folic acid supplementation in women with epilepsy: are we sure it is safe? *Seizure* 2015 27 Apr;21(3):51-53.