

Problemas de los hijos de madres con epilepsia

Alberto Vélez, Paola A. Ortiz, Carolina Sandoval

RESUMEN

OBJETIVO: el presente trabajo tiene como objetivo evaluar todos los aspectos relacionados con las complicaciones del hijo de madres con epilepsia haciendo énfasis en las causas que inciden en la altas tasas de morbilidad y mortalidad fetal y neonatal.

DESARROLLO: existe un riesgo de malformaciones relacionado con el uso de medicamentos antiepilépticos que puede llegar hasta un 14% sobre todo durante el primer trimestre del embarazo. La politerapia y una predisposición genética también pueden aumentar el riesgo de malformaciones. Las malformaciones se dividen en mayores (defectos cardíacos, del tubo neural y urogenitales y labio y paladar hendido) y menores (síndrome anticonvulsivante fetal). Igualmente puede existir algunos problemas en el desarrollo y en el aprendizaje de los niños pero no están claros los mecanismos que lo produce ni los factores predisponentes. Y finalmente, se ha encontrado en el recién nacido, un aumento de la mortalidad neonatal, el síndrome de abstinencia a drogas, hemorragias y trastornos de la coagulación, convulsiones, problemas de la lactancia, bajo peso al nacer y prematuridad, siempre asociados con el consumo de medicaciones antiepilépticas.

CONCLUSIONES: a pesar que la epilepsia y su tratamiento conllevan un cierto grado de complicaciones en el embarazo y para el niño, estas pueden ser disminuirse tomando medidas como consejería prenatal, y haciendo un manejo adecuado de la madre desde el periodo preconcepcional y durante toda la gestación.

PALABRAS CLAVE: recien nacido, epilepsia, embarazo, anomalías inducidas por drogas, desarrollo infantil (*Acta Neurol Colomb* 2005;21:73-81).

SUMMARY

OBJECTIVE: this study has the aim to assess main aspects dealing complications in siblings of epileptic mothers with emphasis on the causes that affect high rates of fetal and neonatal morbidity and mortality.

DEVELOPMENT: malformations risks can be as high as 14%, mainly related to antiepileptic drug use during the first trimester, politherapy and to a prone genetic background. Malformations can be divided into major findings (cardiac defects, neural tube defects, genitourinary abnormalities and cleft lip / palate) and minor findings (fetal antiepileptic syndrome). Other important problems that may arise are those in psychomotor development and in learning abilities of which mechanisms are not yet clear nor the risk factors established. Finally, there is an increase of neonatal mortality, drug abstinence syndrome, hemorrhagic disorders, seizures, breast feeding problems, low birth weight and prematurity, these always associated with antiepileptics drug use.

CONCLUSIONS: despite that epilepsy during pregnancy and its treatment carry on a certain degree of complications in the sibling, these problems can be diminished once the necessary measures as prenatal council and a handling are adapted by the mother from preconceptional period and during the whole gestation.

KEY WORDS: Newborn, epilepsy, pregnancy, drug induced anomalies, child development (*Acta Neurol Colomb* 2005;21:73-81).

Recibido: 15/11/04. Revisado: 29/11/04. Aceptado: 28/01/05.

Alberto Vélez van Meerbeke. Profesor Titular, Jefe Oficina de Investigaciones, Investigador, Miembro de los grupos de Investigación Clínica y Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Paola A. Ortiz Salas. Estudiante Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Carolina Sandoval García. Estudiante Facultad de Medicina, Universidad del Rosario.

Correspondencia: aavelez@urosario.edu.co

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un problema frecuente. Tiene una prevalencia que oscila entre 0.6% y 2.7% de la población y afecta por igual a hombres y mujeres,

con cierto predominio en las mujeres en edad reproductiva (1, 2). A pesar de todos los prejuicios que todavía persisten y las dificultades que esta enfermedad acarrea, la implementación de mejores

Número especial

técnicas de diagnóstico y el uso de medicaciones más adecuadas facilitan un mejor control de las crisis. Así, las mujeres que sufren de epilepsia tienen oportunidad de llevar una vida normal.

La posibilidad de tener una familia y en algún momento quedar en embarazo es también un derecho de la mujer epiléptica. Actualmente alrededor de 0.4-0.8% de los recién nacidos son producto de mujeres que padecen epilepsia; según el porcentaje de embarazos en Colombia alrededor de 5.300 mujeres con epilepsia se embarazan cada año. Las estadísticas sugieren que la epilepsia es el trastorno neurológico de mayor prevalencia durante el embarazo (3-6). Si se tiene en cuenta que las medicaciones antiepilepticas utilizan para otras patologías diferentes como el dolor y los problemas del afecto, la cifra puede llegar hasta 45000 (7).

Aproximadamente el 90% de estos embarazos se desarrollan de manera normal. No obstante, el camino no es fácil y existen múltiples complicaciones, que van desde un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas y problemas del neurodesarrollo hasta dificultades en la lactancia (8). En general las complicaciones se relacionan con los medicamentos antiepilepticos (9). Sin embargo, la epilepsia, las crisis durante el embarazo, una predisposición genética a la epilepsia y a las malformaciones, una susceptibilidad genética materna y paterna, una diferencia genética en la farmacocinética de las medicaciones, una deficiencia en la madre y el feto inducida por los antiepilepticos o por los factores ambientales, pueden favorecer la aparición de estas dificultades en el recién nacido.

Durante el parto y el período neonatal también aparecen algunas dificultades como el síndrome de abstinencia, un aumento del riesgo de hemorragias y un incremento en las tasas de mortalidad fetal y neonatal (además de los anticonvulsivantes la presencia de crisis es otro factor que puede generar dificultades) (10). Exceptuando la mortalidad fetal y neonatal y el retardo en el desarrollo mental, es posible realizar intervenciones efectivas para mejorar estos problemas.

En éste capítulo revisaremos todos los aspectos relacionados con los hijos de madres epilépticas haciendo énfasis en la epidemiología y los aspectos clínicos.

MALFORMACIONES

Según las estadísticas el riesgo de defectos congénitos de los recién nacidos, hijos de mujeres sanas, es de 2-4%. Cuando se trata de mujeres embarazadas con epilepsia, este riesgo teratogénico aumenta de 4-8% y de acuerdo con algunos autores puede llegar hasta 14% (3,11-13). Aparentemente este aumento está directamente relacionado con el uso de medicaciones antiepilepticas (MAE). Las mujeres que no toman medicación, aún padeciendo de epilepsia, tienen el mismo riesgo que la población general (3%) (4,5,12-14). Las MAE incrementan la frecuencia de embriopatía independientemente del objetivo de su uso (tratamiento de la epilepsia, enfermedad maníaco depresiva, migraña o cefalea) (9). Estos hallazgos han llevado a concluir que la epilepsia per se no representa un riesgo teratogénico (9, 13).

El riesgo más alto de malformaciones congénitas se presenta cuando hay exposición a las MAE durante el primer trimestre, especialmente entre la tercera y la octava semana después de la concepción (11), por lo que es muy probable que en el momento que se diagnostique el embarazo ya exista una alteración. Este factor tiene una gran importancia en el momento de hacer las recomendaciones que se dan a las mujeres con epilepsia. Se ha estimado que el riesgo de recurrencia después de un primer afectado es de 55% lo cual sugiere una predisposición genética (3). La mayoría de los defectos fetales que ocasiona el uso de MAE durante el embarazo están basados en hallazgos al nacimiento o durante el primer año de vida (3, 13).

Los infantes expuestos a los MAE tienen más riesgo de embriopatía (malformaciones mayores, microcefalia, restricción del crecimiento, rasgos faciales y anomalías de los dedos) que otros niños. En un estudio, 20.6% de los expuestos a un anticonvulsivante y 28% de los expuestos a más de dos anticonvulsivantes tenían una o más de estas anomalías, comparado con el 8.5% del grupo control (5,9,12,15-17); esta tendencia se da, especialmente, cuando se usa el ácido valproico (5). La dosis es otro factor importante; se ha visto que la exposición a dosis mayores a 1000 mg de ácido valproico en el primer trimestre en mono o politerapia, aumenta el riesgo de malformaciones severas de modo significativo (3).

Las malformaciones relacionadas con el uso de MAE durante el embarazo se pueden clasificar como: malformaciones mayores, malformaciones menores y rasgos faciales (síndrome anticonvulsivante fetal).

MALFORMACIONES MAYORES

Las malformaciones mayores se definen como cualquier defecto (identificado durante los primeros 5 días de vida) que tenga un impacto relevante en la salud del niño y que requiera tratamiento quirúrgico o médico (9,18). En la población general estas anomalías ocurren en 2-3% y en niños de mujeres con epilepsia oscila entre 1.25-11.5% (5).

El riesgo de malformaciones mayores se incrementa de acuerdo al número de MAE que recibe la mujer durante el embarazo (5, 9, 19): 3.1% con una droga, 5.8% con dos drogas y 8.3% con tres o más, pudiendo llegar hasta un 25% (15). Por este motivo se recomienda el uso de la monoterapia en diferentes guías (20). Ahora bien, no existe una diferencia en la frecuencia de las malformaciones mayores en mujeres que toman MAE de acuerdo al tipo de convulsiones que presentan (con pérdida o sin pérdida de conciencia) (9).

Las malformaciones mayores que más se relacionan con el uso de MAE son: los defectos cardíacos congénitos, labio y paladar hendido, defectos del tubo neural y defectos urogenitales (3, 5, 9, 12, 15, 17) (Tabla 1).

La incidencia de los defectos del tubo neural es 14 veces mayor con el uso de MAE que en la población general (15); estos usualmente son: espina bífida, defectos abiertos, severamente complicados por hidrocefalia (pero no anencefalia) (5); también se han descrito disrafismos cerebrales y medulares (4). Entre 1-2% de las mujeres embarazadas expuestas a carbamazepina o al ácido valproico, presentan defectos del tubo neural. El ácido valproico es el que más se asocia con alteraciones del sistema nervioso central (4,12,16). Si se combinan estos dos medicamentos, el riesgo aumenta. Los defectos no se presentan luego de la quinta semana de gestación porque el tubo neural se cierra entre los días 22 y 29 después de la concepción (11, 16).

Las malformaciones congénitas cardíacas son la segunda causa más frecuente de anormalidad

teratogénica asociada con el uso de MAE, luego de los defectos del tubo neural (9). Los infantes de madres con epilepsia tienen una prevalencia de enfermedades congénitas cardíacas de 1.5 -2% y un riesgo relativo de tres sobre la población general (8). Los defectos cardíacos congénitos incluyen: defecto del *septum* atrial, defectos del *septum* ventricular, tetralogía de Fallot, coartación de la aorta, ducto arterioso persistente y estenosis pulmonar (5).

El labio y el paladar hendido se observan en 1.4% de niños de madres con epilepsia que toman MAE y los defectos urogenitales en 1.7%; las hipospadias es el más común (5). Algunos autores describen el síndrome Brown como una restricción del movimiento de los ojos hacia arriba, en posición de aducción, algunas veces asociada con anormalidades anatómicas tales como un acortamiento de la vaina del tendón del oblicuo superior (3, 12).

Respecto al tipo de medicamentos, los que más se asocian con malformaciones en los infantes son la fenitoína, la carbamazepina, el fenobarbital y el ácido valproico (9, 15, 17). La carbamazepina, el ácido valproico y la fenitoína se asocian con los casos descritos de cardiopatías congénitas, hipoplasia de las uñas, rigidez de las articulaciones y otras malformaciones menores (9).

No existen en la actualidad muchos datos sobre la seguridad de los antiepilépticos de nueva

TABLA 1: MALFORMACIONES EN HIJOS DE MADRES CON EPILEPSIA QUE RECIBEN MAE.

Malformaciones mayores	Malformaciones menores
Defectos del tubo neural	Hipoplasia digital distal
Malformaciones cardíacas	Hipoplasia de las uñas
Labio y paladar hendido	Úvula bífida
Hipospadias	Clinodactilia
Hidrocole	Articulaciones hiperextensibles
Criotorquidia	Hipoplasia de la nariz
Hernia diafragmática	Hipertelorismo
Estenosis pilórica	Estrabismo, ptosis
Hernia inguinal, umbilical, femoral	Amplio puente nasal
Craneosinostosis	Narinias antevertidas
Dislocación de la cadera	Epicanto

Modificado de Pennell (5), Wide (17), Moore (3), Dean (12), Holmes (9).

generación (P.ej. la lamotrigina y el gabapentin, entre otros) (8, 21).

MALFORMACIONES MENORES

Las anomalías menores son alteraciones estructurales que no constituyen una amenaza para la vida y afectan entre 6-20% de los recién nacidos de mujeres con epilepsia lo que constituye el doble de riesgo que tiene la población general (9, 22). Las malformaciones menores más comúnmente observadas son la hipoplasia digital distal, la hipoplasia de la nariz y las anomalías craneofaciales entre las que se incluyen el hipertelorismo, el puente nasal amplio, la nariz antevertida, la alteración de los labios y el epicanto (Tabla 1) (5).

En algunos casos se aprecia laxitud articular asociada con asimetría torácica, *genu valgum*, pie plano y diastasis de rectos, lo que sugiere un desorden del tejido conectivo asociado con la exposición a las MAE (3). Se ha descrito, en un paciente expuesto a carbamazepina, una marcada laxitud de las articulaciones, dilatación aórtica y compromiso de la válvula mitral (3). Otras anormalidades encontradas son las alteraciones dentales y en la erupción en 6/57 casos (10%) (3).

Hay otras malformaciones menores que se asocian con la epilepsia materna, más que con el propio tratamiento, como algunos rasgos dismórficos, protrusión frontal y epicanto (3, 12).

RASGOS FACIALES

Las alteraciones faciales ocasionadas por anticonvulsivantes se encuentran en 52-70% de las pacientes expuestas a carbamazepina, ácido valproico y fenitoína o combinaciones de éstas (12); hacen parte de lo que se ha denominado el síndrome anticonvulsivante fetal caracterizado por retardo del crecimiento intrauterino, malformaciones congénitas mayores y menores, microcefalia y alteración cognitiva (Figura 1) (5, 11). El origen es multifactorial y aunque el factor más importante es el uso de MAE, otras posibles causas son el antecedente de madre con epilepsia, factores ambientales, convulsiones durante el embarazo y predisposición genética (3, 5).

Dean estableció los criterios para diagnosticar síndrome anticonvulsivante fetal basándose en

el modelo nosológico clínico del síndrome de Marfán (23) (Tabla 2).

En la Tabla 3 se muestran otras de las malformaciones descritas con los diferentes anticonvulsivantes

RETRASO EN EL DESARROLLO Y PROBLEMAS DEL APRENDIZAJE

El retraso en el desarrollo y los diferentes trastornos del aprendizaje han sido tema de varios artículos que intentan establecer una asociación causal significativa entre la exposición a los anticonvulsivantes durante la gestación y el de las diferentes alteraciones del neurodesarrollo. Aparentemente existe un mayor riesgo de trastornos cognitivos en hijos de madres epilépticas; aún así la evidencia es controvertida y la mayoría de estudios son de calidad limitada para obtener conclusiones y producir recomendaciones (22, 24).

Los mecanismos mediante los cuales los anticonvulsivantes ejercen un efecto deletéreo sobre el neurodesarrollo se desconocen aún. Existen algunas hipótesis que señalan una posible supresión neuronal, es decir, una disminución de la excitabilidad, lo que alteraría el aumento de sinapsis y la formación de conexiones interneuronales. Estos efectos podrían desencadenar déficit cognitivos y comportamentales, especialmente en épocas tempranas de la vida cuando debería existir un desarrollo cerebral acelerado. Se han formulado también algunas hipótesis sobre los mecanismos relacionados con el metabolismo del ácido fólico, la activación de receptores GABA, el bloqueo de receptores NMDA y la isquemia/hipoxia

TABLA 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME ANTICONVULSIVANTE FETAL (23).

1. Historia de exposición *in útero* a los antiepilepticos
2. Presencia de apariencia facial característica
3. Presencia de al menos uno de los siguientes:
 - a. Evidencia de privación neonatal
 - b. Malformación compatible
 - c. Historia de desarrollo compatible
 - d. Problema de comportamiento compatible
4. Investigaciones relevantes normales para etiologías alternativas (Ej.: cariotipo, análisis de mutación de X frágil, estudio de delección CATCH22).

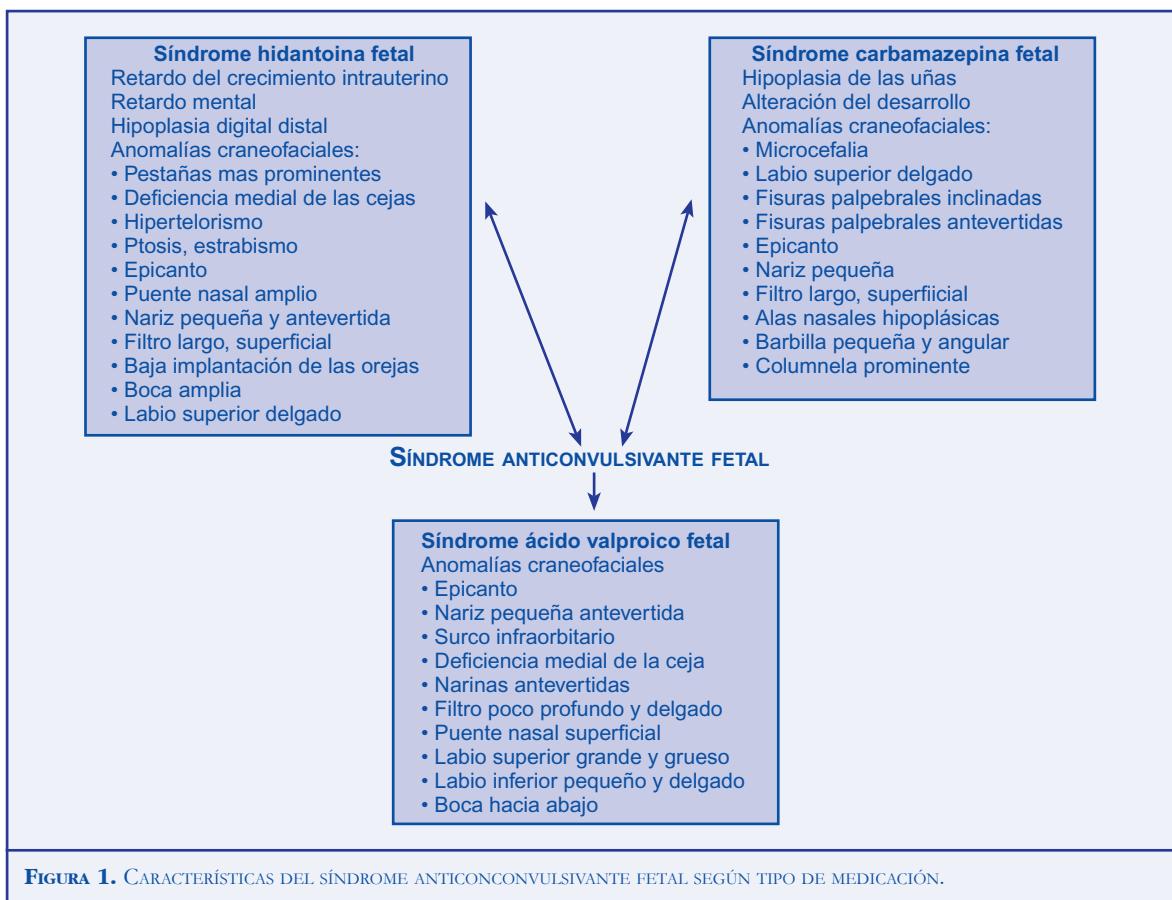


FIGURA 1. CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME ANTICONVULSIVANTE FETAL SEGÚN TIPO DE MEDICACIÓN.

posiblemente por formación de radicales libres, entre otras (7). Hay que tener en cuenta que los problemas socioeconómicos y educacionales, son factores que pueden favorecer los trastornos del desarrollo y dar falsas asociaciones con los anticonvulsivantes (24).

Para la valoración de estos trastornos es necesario realizar un seguimiento relativamente prolongado de los niños. Se deben practicar pruebas neurocomportamentales en los niños y en sus padres para estudiar si existen factores genéticos involucrados en este tipo de anomalías (25). En general, la mayoría de estudios emplean valoraciones del desarrollo de los niños menores de cuatro años (7, 24). Algunas de las pruebas son el *Bayley Mental Development Index* (desde los 18 hasta los 30 meses), el *Griffiths* o el *McCarthy Global Cognitive Index* (a partir de los 30 meses), y sirven para obtener medidas del neurodesarrollo en términos de cociente intelectual (IQ). En niños mayores se aplican pruebas de inteligencia como el WISC, el WPPSI

o el WAIS, un test de habilidades motoras o unas pruebas específicas para valorar la cognición y el comportamiento como el *Reynell Developmental Language Scale*, el VMI (*visual motor integration test*), el CMMS (*Columbia Mental Maturity scale*) entre otras (7, 24-26).

La prevalencia de los problemas del neurodesarrollo varía de forma importante; en general oscila entre 1-26%, cifra que no se aleja significativamente de lo observado en la población general. En el estudio de *Dean et al* se habla de una prevalencia de trastornos del neurodesarrollo de 26% en el grupo expuesto a anticonvulsivantes y un 10.8% en los no expuestos (12). Sin embargo, en otros estudios, como el de *Katz*, se evaluaron las características de neurodesarrollo y cognición en 65 niños cuyas madres habían recibido MAE; se encontró que un 18.5% (12 niños) presentaban algún tipo de retraso, desde formas muy leves hasta retrasos importantes en habilidades motoras o en el habla, valor que fue similar al 17% encontrado

TABLA 3. MALFORMACIONES DESCRITAS DE LOS ANTICONVULSIVANTES (3, 9, 12, 15, 16).

Anticonvulsinante	Malformaciones mayores y menores
Carbamazepina	Malformaciones mayores, microcefalia, retardo del crecimiento, espina bífida lumbosacro, hernia inguinal (sola o combinada), dislocación de cadera, anomalías genitales, paladar hendido, tetralogía de Fallot, atresia esofágica, anomalías vertebrales, múltiples defectos límbicos transversos, múltiples defectos del septum ventricular, gran hemangioma cavernoso de la pierna, hipoplasia de las uñas, pólipos laríngeos, enoftalmos, coloboma del disco óptico.
Ácido valproico	Espina bífida lumbosacro, anomalías de los miembros, hipospadias, hidrocele, criptorquidia, malformaciones cardíacas, miopía, estrabismo, astigmatismo.
Fenitoína	Hipoplasia de las uñas, laxitud de las articulaciones (rigidez articular 7) paladar hendido y labio leporino, defecto del septum ventricular, hernia inguinal, deformidad <i>calcaneovalgus</i> del pie, microcefalia, anomalías del tracto urinario, hipoplasia del nervio óptico, estrabismo, ptosis.
Fenobarbital	Alteraciones del paladar, malformaciones cardíacas, tetralogía de Fallot, labio hendido unilateral, hipoplasia de la válvula mitral.
Fenitoína y carbamazepina	Defectos del <i>septum</i> ventricular, úvula bífida.
Fenitoína y ácido valproico	Coartación de la aorta, hemangioma.
Carbamazepina y ácido valproico	Espina bífida lumbosacra, alteraciones en los dientes, hipospadias.
Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina	Estenosis de la válvula aórtica, contractura en los dedos, dislocación de la cadera.
Fenitoína y fenobarbital	Ano imperforado, polidactilia postaxial, hipoplasia de las uñas y rigidez articular.

en la población estadounidense general (27). Finalmente, en un estudio prospectivo realizado por Gaily se realizaron diferentes valoraciones de la inteligencia de un grupo de 121 niños alrededor de los cinco años de edad; se evidenció que el cociente promedio de inteligencia del grupo de estudio fue menor comparado con el grupo de control. La prevalencia de retardo mental estuvo ligeramente elevada, sin embargo, no tuvo diferencia significativa con la población general (28). Todos estos datos fueron recopilados en una revisión de la literatura realizada por la colaboración Cochrane sobre estudios que realizaban el seguimiento de niños desde temprana edad y hasta los seis años en promedio. Se concluyó que no existen déficit cognitivos específicos o algún tipo de retraso en el desarrollo estadísticamente significativo en niños expuestos a monoterapia en el útero, especialmente al fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina (12, 24).

Aunque existen pocos estudios que relacionan al ácido valproico con la presencia de anomalías en el desarrollo del feto, se han observado problemas motores y del lenguaje con una frecuencia más alta que con los otros medicamentos. Esto

confirma la frecuente asociación de éste tipo de trastornos en las descripciones del síndrome fetal por ácido valproico (12).

Los hallazgos de los diferentes estudios se muestran en la Tabla 4.

La exposición a varias drogas antiepilépticas se ha asociado más claramente con trastornos del desarrollo, del lenguaje y cognitivos sobre todo si dentro de las MAE están la fenitoína o el ácido valproico (12,24,26,28). En efecto, en varios estudios, la terapia con múltiples anticonvulsivantes se asoció de forma consistente con menor puntaje en las diferentes escalas de evaluación de neurodesarrollo, principalmente en los primeros años de vida. Sin embargo estas diferencias parecen difuminarse pues en los niños en los que se realizó seguimiento a largo plazo, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas (24).

Se ha sugerido que la participación de factores ambientales o genéticos pueden estar implicados en los trastornos del desarrollo fuera de los antecedentes de epilepsia materna y de exposición a la terapia anticonvulsivante (12, 27). Además, la recuperación de un retraso en los primeros años

TABLA 4. DEFICIENCIAS EN EL NEURODESARROLLO DE LOS ANTICONVULSIVANTES (12, 24, 25, 29).

Medicación	Retardo Neurodesarrollo	Trastorno cognitivo	Trastorno del lenguaje
Fenobarbital	-	-	+/-
Carbamazepina	+	+/-	+
Fenitoína	+/-	+	+/-
Ácido Valproico	++	+	++

sugeriría que puede haber factores psicosociales que contribuyen a la presentación de los trastornos del desarrollo durante los primeros años de vida; así lo señala el estudio de Gaily, luego de realizar el ajuste sobre la educación materna (28). Sin embargo, Scolnik mostró que otros factores como la inteligencia materna, la condición socioeconómica, la edad de la madre y las convulsiones durante la gestación, no influyen de manera importante en los trastornos del desarrollo; estos factores pueden convertirse en variables de confusión. Así, el papel de los anticonvulsivantes en la génesis de éstos trastornos es claro (25).

Respecto a las crisis convulsivas durante la gestación se ha encontrado evidencia contradictoria. Un estudio mostró que los niños expuestos a convulsiones maternas durante el embarazo tienen un mayor riesgo de presentar trastornos del desarrollo neurológico, incluyendo deficiencia y retraso mental (28). En otro estudio esta relación no fue evidente (27).

Los estudios realizados con anticonvulsivantes nuevos (felbamato, lamotrigina, gabapentin o topiramato) en monoterapia o politerapia, no han encontrado relación con el trastorno del desarrollo o del aprendizaje. Sin embargo han sido escasos y es necesario confirmar estos hallazgos con nuevos trabajo (27).

PROBLEMAS MÉDICOS DEL PERÍODO NEONATAL Y DE LA NIÑEZ

Los niños hijos de madres con epilepsia tienen mayor riesgo de presentar otras alteraciones durante el período neonatal. Las alteraciones se relacionan con la utilización de MAE y conducen a un aumento de la mortalidad, al síndrome de abstinencia neonatal, hemorragias y trastornos de la coagulación, convulsiones, problemas de la lactancia, entre otros (8,10,12,30-33).

Mortalidad infantil: en los hijos de madres con epilepsia (o de mujeres que convulsionen

durante el parto) existe una tasa de mortalidad fetal, perinatal o neonatal ligeramente elevada (1,3-14%) respecto a aquellos de madres sin epilepsia (1,1-7,8%) (34). En primera instancia se pueden relacionar las malformaciones congénitas, un bajo peso de los recién nacidos o las condiciones socioeconómicas adversas de las madres (10). Sin embargo, es posible que cuando se mejora el control durante el embarazo y la atención del parto, esta prevalencia sea igual que en la población general tal como lo demostró Olafsson en el estudio poblacional en Islandia (35).

Trastorno de la coagulación: se ha reportado que el riesgo de enfermedad hemorrágica del recién nacido aumenta en los hijos de madres con epilepsia por la depresión severa de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) (31, 33). El feto presenta disminución en los factores de coagulación y tiempos de protrombina y tromboplastina prolongados. Se ha demostrado que un precursor de la protrombina inducido por la ausencia de vitamina K está elevado en el suero de las madres que toman anticonvulsivantes, especialmente carbamazepina, fenitoína y vigabatrín (31). Este problema no necesariamente se relaciona con hemorragia porque el feto consigue la vitamina K de la madre. Sin embargo, una vez el niño nace, los niveles caen debido a la esterilidad del intestino; la administración rutinaria de vitamina K no es suficiente (34). La hemorragia usualmente se presenta dentro de las primeras 24 horas del parto y puede incluir hemorragia intracranal y llevar a la muerte. La recomendación actual es administrar vitamina K 10 mg/día durante el último mes del embarazo después de la semana 36, aunque esta práctica no es aceptada por todos los investigadores (20, 33). En caso de que la madre no haya recibido el suplemento se debe suministrar al niño vitamina K intravenosa. Si hay hemorragias, se le debe administrar plasma fresco congelado (20).

Síndrome de abstinencia: los niños expuestos a las MAE *in útero*, pueden presentar un síndrome de abstinencia que se caracteriza por temblores, episodios apnéicos, hiperactividad, convulsiones, llanto agudo, problemas alimenticios y pérdida de peso, diarrea e hipoglicemias (12, 32). Los síntomas son inespecíficos y el inicio, la duración y la severidad difieren de acuerdo a la droga, a la dosis y al tiempo de utilización. Aunque este cuadro ha disminuido desde que se limitó el uso de las benzodiacepinas y el fenobarbital, sucede frecuentemente con el ácido valproico, especialmente que la hipoglicemias que es asintomática y podría llevar a lesiones cerebrales si no se diagnostica y se corrige a tiempo (32). Se recomienda, por lo tanto, hacer estudios de glucosa sanguínea, en las primeras horas después del parto, en los niños expuestos *in útero* al ácido valproico.

Problemas en la lactancia: la lactancia está recomendada en todas las mujeres no solo porque la leche materna tiene los nutrientes necesarios para la alimentación del recién nacido, sino por el vínculo que establece entre la madre y el niño (36). Cuando las mujeres embarazadas toman medicaciones, como en la epilepsia, existe una cierta preocupación sobre la seguridad del uso de las MAE durante este periodo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el niño que ha estado sometido a las MAE tiene el sistema de enzimas microsómicas inducido y la eliminación puede ser similar a la de los adultos.

La utilización de carbamazepina, fenitoína y ácido valproico puede ser aceptable si los niveles obtenidos en la leche materna no superan el 5% de la dosis terapéutica estandarizada por peso. Se han descrito sin embargo, problemas aislados como disfunción hepática, metahemoglobinemia, trombocitopenia y anemia al utilizar estas drogas (36).

En contraste el fenobarbital, la primidona y la etosuccimida se excretan de manera importante en la leche, excediendo un 10%, la dosis terapéutica estandarizada por peso y puede causar somnolencia. Se recomienda por lo tanto el uso de medicaciones alternativas (8).

De los nuevos medicamentos no se tienen muchos datos, salvo de la lamotrigina cuya excreción se sitúa alrededor del 10%; no se han encontrado efectos adversos (36).

Otros problemas: estos niños son más propensos a ser pequeños para la edad gestacional. Alrededor de 7-10% cumplen criterios de bajo peso (menos de 2,500 g) y tienen un riesgo aumentado (4-11%) de prematuros (34).

En los niños mayores se han encontrado problemas oftalmológicos, especialmente trastornos refractivos como miopía, que pueden aparecer en un 34%, sobre todo si sus madres utilizaron politerapia (12). En un estudio se evidenció que los niños expuestos al ácido valproico, a la carbamazepina y a la politerapia desarrollan una hiperlaxitud ligamentosa y una frecuencia más alta de otitis media con efusión (12).

CONCLUSIÓN

Las investigaciones muestran que la epilepsia y su tratamiento conllevan un alto riesgo de complicaciones para el recién nacido, en especial malformaciones y problemas del neurodesarrollo derivados de las medicaciones antiepilépticas. Sin embargo este riesgo puede disminuirse tomando las medidas necesarias. La consejería prenatal es una buena estrategia para exponer los riesgos del embarazo y para el feto. Utilizar ácido fólico antes de empezar la gestación, adecuar las medicaciones, hacer un control de los niveles de los anticonvulsivantes y aplicar el manejo que supone un embarazo de alto riesgo, son otras medidas preventivas que se pueden tomar. Un último aspecto importante es estar atento a la ansiedad de las madres, manejar las crisis y no descuidar sus cambios emocionales.

REFERENCIAS

1. Pradilla G, Vesga A, Boris E, León-Sarmiento FE. GENECO. National neuroepidemiological study in Colombia (EPINEURO). *Rev Panam Salud Pública* 2003; **14**: 104-111.
2. Vélez A Eslava J. Perfil de los síndromes epilépticos y uso de anticonvulsivantes en Colombia. Bogotá: Ministerio de Salud de Colombia; 1997.
3. 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.
4. Gutiérrez A. Uso de anticonvulsivantes durante el embarazo y riesgo de malformaciones en el recién nacido: metanálisis. *Rev Neurol* 2003; **37**: 1022-1028.
5. Penell P. The importance of monotherapy in pregnancy. *Neurology* 2003; **60(suppl 4)**: 31-38.
6. Ojeda G, Ordoñez M, Ochoa LH. Salud sexual y

reproductiva: Resultados encuesta nacional de demografía y salud 2000. Bogotá: Asociación ProBienestar de la Familia Colombiana; 2000.

7. Meador K Zupanc M. Neurodevelopmental outcomes of children born to mothers with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004; **71(Supplement 2)**: S38 - 41.

8. Yerby MS. Antiepileptic Drug Use and Pregnancy. *North Pacific Epilepsy Research* 2001.

9. 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.

10. Yerby MS. Department of Public Health and Preventive Medicine, Cawthon MI, Office of Research and Data Analysis. Infant mortality of infants of mothers with epilepsy. *North Pacific Epilepsy Research* 1996.

11. Chang SI McAuley J. Pharmacotherapeutic issues for women of childbearing age with epilepsy. *Ann Pharmacother* 1998; **32**: 794-801.

12. 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.

13. Fried, S Kozer E, Nulman I, Einarson T, Koren G. Malformation rates in children of women with epilepsy. *Drug Saf* 2004; **27**: 197-202.

14. Annegers JF, Hauser W, Elveback LR, Anderson VE, Kurland LI. Congenital malformations and seizure disorders in the offspring of parents with epilepsy. *Int J Epidemiol* 1978; **7**: 241-247.

15. Kaaja E Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003; **60**: 575-579.

16. Liporace JD. Women's issues in epilepsy. *Postgrad Med* 1997; **102**: 123-138.

17. Wide K Winbladh B, Källén B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on Carbamazepine and Valproic Acid: a nation-wide population-based register study. *Acta Paediatr* 2004; **93**: 174-176.

18. International Database on Cranio-Facial Anomalies. A WHO - Human Genetics Programme supported project IDCFA: Project plan for any birth defects register: International Centre on Birth Defects, 2003.

19. Lindhout D Omtzigt J. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 1994; **35(suppl 4)**: S19-S28.

20. Penovich PE Eck KE, Economou VV. Recommendations for the care of women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004; **71(Suppl 2)**: S49-57.

21. Sabers A Dam M, A-Rogvi-Hansen B, Boas J, Sidenius P, Laue Friis M, Alving J, Dahl M, Ankerhus J, Mouritzen Dam A. Epilepsy and pregnancy: Lamotrigine as

main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004; **109**: 9-13.

22. Gaily E. Minor anomalies and effects on psychomotor development associated with maternal use of antiepileptic drugs. In: Tomson T GL, Sillanpää M, Johannessen S, eds. *Epilepsy and Pregnancy*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing; 1997: 63-70.

23. Dean JCS Moore S, Turnpenny PD. Developing diagnostic criteria for the foetal anticonvulsant syndrome. *Seizure* 2000; **9**: 233-234.

24. Adab N TSC, Vinten J, Williamson P, Winterbottom J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4).

25. Scolnik D, Nulman I, Rovet J, Gladstone D, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to Phenytoin and Carbamazepine monotherapy. *JAMA* 1994; **271**: 767 - 770.

26. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001; **70**: 15-21.

27. Katz JM, Pacia S, Devinsky O. Current management of epilepsy and pregnancy: Fetal outcome, congenital malformations, and developmental delay. *Epilepsy and Behavior* 2001; **2**: 119-123.

28. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Granström ML. Intelligence of children of epileptic mothers. *J Pediatrics* 1988; **113**: 667-684.

29. Holmes LB. The teratogenicity of anticonvulsant drugs: a progress report. *J Med Gen* 2002; **39**: 245-247.

30. Hey E. Effect of maternal anticonvulsant treatment on neonatal blood coagulation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; **81**: 208-210.

31. Howe AM Oakes D, Woodman PD, Webster WS. Prothrombin and PIVKA-II levels in cord blood from newborn exposed to anticonvulsants during pregnancy. *Epilepsia* 1999; **40**: 980-984.

32. Ebbesen F, Joergensen A, Hoseth E, Kaad PH, Moeller M, Holsteen V, Rix M. Neonatal hypoglycaemia and withdrawal symptoms after exposure in utero to Valproate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000; **83**: 124-129.

33. Choulika S, Grabowski E, Holmes LB. Is antenatal vitamin k prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? *Am J Obst Gynecol* 2004; **190**: 882-883.

34. Yerby MS, Kaplam P, Tran T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004; **71(suppl 2)**: S25-37.

35. Olafsson E, Hallgrímsson J, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1998; **39**: 887-892.

36. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med* 2000; **343**: 118-126.