

abortiva o profiláctica para tratar la cefalea. El ácido valproico profiláctico, usado para tratar la migraña que no responde a otro tratamiento en mujeres fértiles, debe suplementarse con folato (v. más adelante «Epilepsia y sus tratamientos»). Debe advertirse a la paciente sobre los riesgos de malformación fetal y deben tomarse medidas anticonceptivas seguras.

Se han descrito casos infrecuentes de toxicidad fetal por propranolol, atenolol y otros betabloqueadores, pero no con metoprolol. Aunque con frecuencia seguros durante el embarazo, estos fármacos normalmente se interrumpen o se reduce su empleo hasta la dosis mínima eficaz. Cuando médico y paciente consideran que es necesario administrar tratamiento profiláctico, el beneficio del metoprolol, el propranolol o el verapamilo puede compensar los riesgos. Se dispone de datos incompletos sobre el uso de litio en seres humanos. El litio es teratogénico en animales. Debe evitarse su uso durante el embarazo para tratar la cefalea. El naproxeno sódico es relativamente seguro durante el embarazo, aunque es más seguro utilizarlo durante los dos primeros trimestres. La metoclopramida, el paracetamol y la petidina no aumentan el riesgo fetal y pueden ser beneficiosos.

En general, la mujer en período de lactancia con migraña debe evitar la ergotamina y el litio. Con precaución pueden utilizarse el sumatriptán, los antidepressivos y los neurolépticos.

Cuando una mujer presenta una cefalea puerperal grave, los médicos pueden estar tranquilos porque un 39% de las mujeres desarrollará la cefalea durante la primera semana posparto, entre 4 y 6 días, y normalmente es benigna. Sin embargo, el puerperio también es el momento en que puede presentarse una enfermedad grave con cefalea súbita, grave o «en estallido». El diagnóstico diferencial incluye migraña, hipovolemia de líquido cefalorraquídeo incluida cefalea pospunción dural, TVC, preeclampsia/eclampsia, hemorragia subaracnoidea, síndromes ictales, síndrome de leucoencefalopatía posterior, angiopatía cerebral después del parto, apoplejía hipofisaria, síndrome de Sheehan e hipofisitis linfocítica (Gladstone et al, 2005).

## CALAMBRES EN LOS MÚSCULOS DE LAS PIERNAS

Entre el 5 y el 30% de las embarazadas presentan calambres musculares dolorosos en las piernas, que no afectan adversamente al feto ni son peligrosos, aunque pueden ser muy molestos para la paciente. El trastorno se resuelve rápidamente después del parto. Normalmente los calambres se producen por la mañana o la tarde durante el último trimestre del embarazo. En la patogénesis pueden incluirse cambios en las concentraciones iónicas de potasio, magnesio, sodio y calcio. Los comprimidos de lactato magnésico o citrato magnésico (122 mg por la mañana y 244 mg por la tarde) alivian o disminuyen considerablemente los síntomas en cerca del 80% de las pacientes. El placebo muestra una eficacia similar en el 40% de los casos. Algunos médicos han descrito un tratamiento satisfactorio con 500 mg de carbonato cálcico o gluconato cálcico oral tres o cuatro veces al día. Los estiramientos pasivos y el masaje son útiles para los calambres agudos.

## PIERNAS INQUIETAS

Las parestesias desagradables (descritas como reptación, arrastre, dolor o inquietud) localizadas en la zona profunda de las piernas afectan al 10-27% de las mujeres embarazadas. Normalmente empiezan a los 30 minutos de acostarse y se presentan principalmente en el último

trimestre. El malestar se acompaña de un irresistible deseo de mover las piernas. Los síntomas se resuelven súbitamente durante el primer mes después del parto y después un 5% de las mujeres siguen afectadas. En un estudio se hallaron una hemoglobina media y un volumen corpuscular medio más bajos que en sujetos sanos (Manconi et al, 2004).

Aproximadamente, el 80% de las pacientes con síndrome de las piernas inquietas presentan movimientos periódicos del sueño (v. Capítulo 72). Son movimientos de flexión estereotipados de las piernas durante el sueño de movimientos oculares rápidos, que pueden despertar a la paciente y causar la pérdida de sueño y somnolencia diurna excesiva. Factores asociados importantes, si son sólo ocasionales, son el consumo de caféina, uremia, consumo de alcohol, deficiencia de hierro, hipotiroidismo, deficiencia de vitaminas, artritis reumatoide, neuropatía periférica y medicamentos.

Sigue sin estar clara la importancia de los suplementos de hierro y ácido fólico. El ácido fólico puede ser beneficioso para tratar el síndrome de las piernas inquietas durante el embarazo. Artículos anecdóticos muestran el beneficio de la vitamina E, la vitamina C y los suplementos de magnesio. También pueden ser útiles los vibradores eléctricos, los estiramientos, los paseos, disminuir la actividad y los masajes. En caso de piernas inquietas graves durante el embarazo, puede ser preferible administrar 25 mg/100 mg de L-dopa/carbidopa a otros agonistas dopaminérgicos que son eficaces en pacientes no embarazadas. Anecdóticamente se ha descrito que puede ser útil administrar una dosis antes de acostarse, aumentando hasta que sea eficaz o administrar varias dosis durante la noche. Las ventajas del uso de la combinación L-dopa/carbidopa son su eficacia clínica demostrada en las piernas inquietas y los movimientos periódicos del sueño y su bajo potencial teratogénico.

## MIASTENIA GRAVIS

La miastenia gravis no afecta a la fertilidad y los anticonceptivos orales no debilitan a la paciente con miastenia gravis. Ningún estudio ofrece certeza en cuanto al riesgo acumulativo que el embarazo causa en la paciente con miastenia gravis conocida. En un pequeño estudio prospectivo italiano (Batocchi et al, 1999), el embarazo no empeoró el resultado a largo plazo de las pacientes con miastenia gravis. El trastorno de la paciente puede mantenerse estable, mejorar, empeorar o mejorar y empeorar en diferentes etapas del embarazo. Aproximadamente, dos tercios de las pacientes muestran cierto empeoramiento en algún momento del embarazo o el puerperio. Los momentos de máximo riesgo son el puerperio y el primer trimestre del embarazo. La evolución de la miastenia gravis en un futuro embarazo no puede predecirse a partir de la evolución de un embarazo previo.

El efecto de la timectomía en la miastenia gravis normalmente es retardado. Puede advertirse a la madre potencial que el procedimiento puede ser útil para un embarazo que empiece aproximadamente un año después de la intervención. Por lo general, la mujer que se queda embarazada se trata mejor si el médico utiliza fármacos que no sean azatioprina ni ciclosporina. La azatioprina es teratogénica y se desconoce la seguridad de la ciclosporina durante el embarazo.

La miastenia gravis no influye en la fuerza contráctil del músculo liso uterino, la incidencia de hemorragia posparto o la aparición de toxemia. En un estudio retrospectivo noruego se observó un riesgo aumentado de rotura prematura de las membranas amnióticas y una frecuencia doble de cesáreas (Hoff et al, 2003). El parto prematuro puede ser más común en mujeres con miastenia gravis, aunque varía considerablemente entre estudios.

El tratamiento médico de la miastenia gravis cambia poco en el embarazo. Los anticolinesterásicos, como edrofonio, y la plasmaféresis son relativamente seguros. El rápido metabolismo farmacológico del embarazo puede requerir un aumento en la frecuencia o la dosis de los anticolinesterásicos. Los corticoesteroides pueden aumentar el riesgo de diabetes gestacional y preeclampsia. El aborto no disminuye las manifestaciones de miastenia gravis. Aunque se han utilizado de forma segura inmunoglobulinas humanas en el embarazo, el número de pacientes estudiado es pequeño. En animales, la azatioprina es teratogénica y niveles bajos atraviesan la placenta. Los médicos generalmente aconsejan a las pacientes con miastenia que dejen de tomar la azatioprina como preparación para el embarazo. Algunas mujeres con miastenia gravis tratadas con azatioprina durante el embarazo dan a luz niños sanos. Algunos investigadores apuntan a casos infrecuentes de teratogenicidad humana y dan a entender que la azatioprina podría ser más segura de lo que indican los datos en animales. En pequeñas cantidades, la azatioprina entra en la leche materna. Cuando es médicamente necesario, debe sopesarse el pequeño, aunque incierto, potencial teratogénico de la azatioprina frente a los beneficios conocidos de la leche materna.

Para la cesárea es preferible la anestesia regional. Cuando la paciente toma anticolinesterásicos, el metabolismo de la procaina se enlentece y es poco previsible. En estas pacientes se prefiere la lidocaína como anestésico local. Deben evitarse los bloqueadores neuromusculares, como los fármacos curariformes, porque tienen un efecto enormemente prolongado en pacientes con miastenia gravis. El uso de sulfato magnésico como tocolítico o tratamiento de la preeclampsia puede desencadenar una crisis de miastenia, y está contraindicado.

Si una embarazada con miastenia gravis desarrolla trombocitopenia mediada inmunológicamente, una complicación infrecuente, puede ser útil administrar inmunoglobulina intravenosa antes del parto para aumentar el recuento plaquetario a más de  $50 \times 10^9$ /litro (Ellison et al, 2000).

La mortalidad perinatal aumenta al 6-8% en los lactantes de madres con miastenia gravis, aproximadamente cinco veces superior a la población normal. Cerca de un 2% de los bebés nacen muertos. La miastenia neonatal transitoria afecta al 10-20% de los lactantes nacidos de mujeres con miastenia gravis. La mayoría de los que desarrollan miastenia gravis transitoria lo hacen el primer día, aunque la debilidad puede empezar hasta 4 días después del parto y normalmente se resuelve en 3-6 semanas. Debe controlarse estrechamente a los neonatos durante al menos 4 días. Se ha observado una correlación imperfecta entre las concentraciones maternas de anticuerpos antirreceptores de la acetilcolina y la probabilidad de que el neonato desarrolle miastenia gravis transitoria. La exposición intrauterina a estos anticuerpos antirreceptores raramente puede producir artrogriposis, la cual tiene una alta probabilidad de recurrencia en un futuro embarazo. Se desconoce el papel de la plasmaféresis intestinal y la inmunodepresión para prevenir esta patología en futuros embarazos (Polizzi et al, 2000).

La lactancia materna no comporta una dificultad significativa, aunque existen datos de que los anticuerpos antirreceptores de la acetilcolina pasan al bebé por la leche materna. Ciclosporina y azatioprina se secretan en la leche materna; deben evitarse por el riesgo de inmunosupresión y su potencial tumorigénico. Los corticoesteroides también se secretan en la leche materna pero en pequeña cantidad. Dosis altas de anticolinesterásicos tomados por la madre pueden producir molestias digestivas en el recién nacido alimentado con leche materna.

## TRASTORNOS MUSCULARES

### Distrofia miotónica

El embarazo no es frecuente en mujeres con distrofia miotónica avanzada, probablemente por insuficiencia ovárica progresiva. Antes de desarrollarse la enfermedad avanzada no existe una reducción significativa de la fertilidad. En mujeres capaces de concebir, el embarazo puede ser peligroso para la madre y el feto. La debilidad miotónica con frecuencia empeora durante la segunda mitad del embarazo. Se ha descrito insuficiencia cardíaca congestiva. El parto con frecuencia se complica por contracciones uterinas ineffectivas, dilatación prematura y presentación de nalgas. La tocólisis puede empeorar la miotonía. La oxitocina puede estimular el útero miotónico para aumentar las contracciones. La distrofia miotónica complica la anestesia obstétrica, y es preferible aplicar anestesia regional. Las pacientes con distrofia miotónica son demasiado sensibles a la supresión respiratoria con pentobarbital. Después del parto la disfunción uterina hipotónica produce un riesgo aumentado de retención placentaria y hemorragia posparto. La mitad de los niños nacidos de madres con distrofia miotónica heredan el trastorno. La anticipación por un número aumentado de repeticiones de tripletes (v. Capítulo 43) es responsable del síndrome de distrofia miotónica congénita en neonatos (v. Capítulo 84). Muchos neonatos están hipotónicos y se han descrito altas tasas de morbilidad. La distrofia miotónica fetal puede alterar la deglución fetal, produciendo polihidramnios. Se dispone de pruebas diagnósticas prenatales con amniocentesis o biopsia de las vellosidades coriónicas.

Los datos disponibles sugieren que la distrofia miotónica de tipo 2 es más benigna que la de tipo 1 y puede no dar lugar a problemas en la anestesia general ni aumentar los problemas del parto en embarazadas. El tipo 2 puede no aumentar el riesgo de aborto espontáneo, causar polihidramnios o muerte fetal o dar lugar a una distrofia miotónica congénita (Day et al, 2003).

### Miopatía inflamatoria

El embarazo empeora o activa la polimiositis y la dermatomiositis. Las manifestaciones de la colagenosis vascular comúnmente asociadas a miositis pueden complicar el embarazo. Más de la mitad de los fetos mueren, pero los supervivientes prosperan. Se aconseja el tratamiento inmunosupresor para las embarazadas. En un pequeño estudio, la actividad reducida de la miositis se correlacionó con un resultado más favorable para el feto (Silva et al, 2003).

### Neuropatía

#### Parálisis de Bell

La parálisis del nervio facial es de tres a cuatro veces más común durante el embarazo y el puerperio; normalmente se produce hacia las 35 semanas de gestación (Shmorgun et al, 2002). En una revisión retrospectiva de los gráficos se halló que el pronóstico de la recuperación de la función del nervio facial es peor si la parálisis facial se produce durante el embarazo (Gillman et al, 2002). Algunos investigadores hallaron una incidencia aumentada de la toxemia en pacientes con parálisis facial gestacional y recomiendan una monitorización cuidadosa y continuada de la mujer afectada con estas patologías. El virus del herpes simple de tipo 1 es la causa de la mayoría de las

parálisis faciales y el virus de la varicela zóster es bastante menos frecuente. Existe controversia en cuanto al tratamiento farmacológico de la parálisis de Bell durante el embarazo. Dosis de 1 mg/kg de prednisona durante 5 días que se disminuyen rápidamente hasta un ciclo total de 10 días cuando se comienza a los 3 días del inicio de la debilidad facial pueden ser eficaces para mejorar el pronóstico en mujeres adultas no embarazadas. La administración simultánea de 400 mg de aciclovir cinco veces al día durante 10 días es más eficaz que la prednisona sola en una población similar. Esta combinación de fármacos no se ha probado adecuadamente durante el embarazo, pero el riesgo es bajo con los fármacos individuales. Para prevenir la irritación corneal puede ser útil tapar el ojo y lubricarlo con un colirio (v. Capítulo 74).

### ***Síndrome del túnel carpiano***

Aproximadamente, una de cada 5 embarazadas presenta parestesias nocturnas en las manos, principalmente durante el último trimestre, asociadas con frecuencia a edema periférico. Estas molestias se incrementan con un aumento excesivo del peso y la retención de líquidos. Se espera que esta irritación desaparezca espontáneamente semanas después del parto. Durante el embarazo está indicado realizar un tratamiento conservador. También es útil colocar una férula en la muñeca en posición neutra por la noche. Además, algunos médicos inyectan corticosteroides en el túnel carpiano. Cuando se debilitan los músculos de la mano inervados por el nervio mediano está indicado descomprimir quirúrgicamente con técnicas de fibra óptica.

### ***Meralgia parestésica***

La expansión de la pared abdominal y el aumento de la lordosis en el embarazo estiran el nervio cutáneo femoral lateral al muslo a medida que penetra en el tensor de la fascia lata o a nivel del ligamento inguinal. Esta dolencia unilateral o bilateral al final del embarazo se resuelve en los 3 meses posteriores al parto.

### ***Polirradiculoneuropatía aguda (síndrome de Guillain-Barré)***

El embarazo no altera la incidencia ni la evolución de la polirradiculoneuropatía aguda, pero algunos investigadores creen que la embarazada puede ser más susceptible a sufrir complicaciones (Chan et al, 2004). Normalmente, los lactantes de una madre sin complicaciones nacen sanos. Se ha descrito un caso de polirradiculopatía aguda neonatal por enfermedad materna. Algunos investigadores recomiendan una carga de fluidos antes de la plasmaféresis para prevenir la hipotensión. Otros recomiendan que se eviten los tocolíticos en caso de inestabilidad autonómica. Durante el embarazo se ha utilizado de forma segura inmunoglobulina humana intravenosa, pero sigue siendo bajo el número de pacientes que recibieron este tratamiento y que fueron estudiadas. Las contracciones uterinas no se afectan por la enfermedad. Se realiza una cesárea por indicaciones obstétricas.

### ***Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica***

Es probable que se produzca una recaída de la CIDP tres veces mayor durante el último trimestre y el puerperio que en ausencia de embarazo. Los lactantes no se afectan. Para tratar las exacerbaciones que se producen durante el embarazo se utilizan corticosteroides, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa. Los anticonceptivos orales pueden empeorar la CIDP.

### ***Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1***

Pequeños estudios indican que la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1 empeora en aproximadamente la mitad de las mujeres afectadas durante el embarazo. Sigue sin determinarse la magnitud del efecto del embarazo en esta enfermedad. El riesgo es menor si la debilidad empieza en la edad adulta. Después del parto este deterioro mejora en un tercio de las pacientes y evoluciona de forma persistente en los otros dos tercios. En un estudio retrospectivo noruego se halló que las mujeres afectadas tenían una probabilidad dos veces mayor que la población general de tener alteraciones en la presentación fetal, presentar hemorragia posparto y someterse a una cesárea (generalmente de urgencia). El parto con fórceps se produjo con una frecuencia tres veces mayor (Hoff et al, 2005). La anestesia epidural se ha usado con seguridad para el parto.

### ***Polineuropatía gestacional***

La neuropatía distal simétrica afecta a mujeres desnutridas. Supuestamente existe una deficiencia de tiamina y posiblemente otros nutrientes en estas pacientes. La presentación aguda de la neuropatía simétrica y la encefalopatía de Wernicke (v. más adelante «Encefalopatía de Wernicke») en el tercer y cuarto meses pueden deberse a la deficiencia de tiamina asociada a la hiperemesis gravídica.

### ***Neuropatía del plexo braquial materna***

La neuropatía del plexo braquial hereditaria es un trastorno autosómico dominante caracterizado por episodios periódicos de dolor asimétrico, debilidad, atrofia y alteración sensitiva de la cintura escapular y los brazos, atribuida a una afectación de los nervios proximales de la extremidad superior o del plexo braquial. Los síntomas no se diferencian de los del síndrome de Parsonage-Turner (v. Capítulo 32). Los episodios pueden empezar ya 3 horas después del parto a pesar de una cesárea, pueden recurrir semanas después del parto y pueden aparecer en embarazos posteriores. La metilprednisolona intravenosa puede reducir el dolor, pero no parece influir en el curso de la enfermedad (Klein et al, 2002).

### ***Parálisis obstétrica materna***

Los nervios periféricos ocasionalmente son objeto de traumatismos compresivos durante el parto por la cabeza fetal, la aplicación de fórceps y una mala posición de los soportes para las piernas. A estas lesiones hay que añadir la desproporción craneopélvica, la distocia, el parto prolongado y la primigravidez.

La lesión del plexo lumbosacro (L4, L5 y raramente S1) unilateral es la más común. La frente fetal toca los nervios a medida que cruzan el borde posterior de la pelvis. El déficit sensitivo asociado normalmente comporta una pérdida sensitiva más extensa que la debida a una neuropatía peroneal. Las lesiones del nervio peroneal se producen con frecuencia cuando el nervio está comprimido entre el soporte de la pierna y la cabeza peroneal. Parálisis obstétricas menos comunes son las de los nervios femoral y obturador.

La mayoría de parálisis obstétricas maternas son neuroapraxias y se resuelven en 6 semanas. En futuros embarazos las mujeres con desproporción craneopélvica recurrente, distocia o degeneración axonal con la neuropatía inicial son candidatas al parto por cesárea. De lo contrario es prudente realizar un ensayo del parto.

## ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE

Más de las tres cuartas partes de las mujeres tienen náuseas y vómitos durante el embarazo, más comúnmente entre las 6 y las 16 semanas. Cuando los vómitos son lo bastante graves como para producir una pérdida de peso o trastornos metabólicos que requieren tratamiento intravenoso, se aplica el término *hiperemesis gravídica*. Normalmente, la hiperemesis es aislada e idiopática. En el diagnóstico diferencial deben considerarse el embarazo molar, el hipertiroidismo y la hepatitis. Los estudios sobre el tratamiento con 10 mg de vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina) tres veces al día durante 5 días mostraron poco beneficio, aunque los entusiastas siguen recomendándolo, a veces con jengibre (Niebyl y Goodwin, 2002).

Pueden producirse apatía, somnolencia, pérdida de memoria, catatonía, oftalmoplejía, nistagmo, ataxia, neuritis óptica y papiledema, normalmente entre las 14 y las 20 semanas de gestación, y se describen como manifestaciones de la encefalopatía de Wernicke (v. Capítulo 61). Este trastorno a veces se asocia a polineuropatía gestacional y mielinólisis central pontina. Los factores exacerbantes incluyen persistencia de la hiperemesis durante al menos 3 semanas y la administración de glucosa intravenosa sin otros nutrientes. De no tratarse se produce muerte por morbilidad grave. En un pequeño estudio, sólo la mitad de las mujeres afectadas tuvieron niños normales.

Se desconocen la cantidad y la duración de los suplementos parenterales de tiamina necesarios que deben ajustarse al estado clínico. Por lo general, se recomienda el tratamiento parenteral durante al menos una semana o hasta que pueda reanudarse la dieta normal. A pesar del tratamiento, algunas mujeres siguen con ataxia y problemas visuales durante meses o años después. Varios autores recomiendan el tratamiento con 100 mg diarios de tiamina oral a las pacientes con náuseas y vómitos prolongados.

## COREA GRAVÍDICA

La corea gravídica es la corea de cualquier causa que empieza en el embarazo. Históricamente, la mayoría de casos se asociaban a cardiopatía reumática (con frecuencia mortal). Hoy día, la enfermedad más firmemente relacionada con esta patología es el síndrome antifosfolípido, con o sin lupus eritematoso sistémico. Otras etiologías incluyen la discinesia tardía por neurolepticos, el hipertiroidismo, la enfermedad de Wilson, la vasculopatía, otros estados de hipercoagulabilidad y diversas intoxicaciones.

La corea generalmente se presenta durante el segundo al quinto meses de embarazo e infrecuentemente puede empezar después del parto. Puede acompañarse de un sutil, a veces grave, cambio cognitivo. Normalmente se resuelve de forma espontánea en semanas o meses, con frecuencia poco después del parto. La elección del tratamiento para este trastorno, con frecuencia benigno, depende de su gravedad y de las manifestaciones clínicas acompañantes. La observación expectante y el uso de haloperidol y corticosteroides han resultado satisfactorios. Los anticonceptivos orales también se han asociado a la aparición de corea. Se desconoce el mecanismo por el cual el embarazo y los anticonceptivos orales producen corea. La corea puede repetirse en embarazos posteriores.

## ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple no complicada no tiene un efecto aparente en la fertilidad, embarazo, parto, frecuencia de abortos espontáneos, malfor-

maciones congénitas o mortinatos. La reducción de aproximadamente el 13% en la frecuencia de embarazos entre mujeres con esclerosis múltiple observada en un estudio puede deberse a la discapacidad física y a la decisión de las mujeres de no tener niños. Los anticonceptivos orales no alteran la incidencia de esclerosis múltiple (Hernán et al, 2000).

Sigue siendo un reto conocer el efecto del embarazo en el curso de la esclerosis múltiple en una paciente individual. Un análisis prospectivo aclara que en poblaciones de investigación, la esclerosis múltiple no empeora en general como consecuencia del embarazo y sugiere que, en la paciente fértil media con esclerosis múltiple, la tasa global de progresión de discapacidad por la esclerosis múltiple, en comparación con la tasa de progresión 1 año antes del embarazo, no cambia durante 21 meses postparto. Existe un descenso de la tasa de exacerbaciones de esclerosis múltiple durante el último trimestre y un aumento de la tasa durante los 3 a 6 meses después del parto. La recaída posparto se correlacionó, pero se predijo mal, con una tasa de recaída mayor en el año previo al embarazo, una tasa aumentada de recaídas durante el embarazo y un nivel más alto de discapacidad al inicio del embarazo (Vukusic et al, 2004).

La mayoría de investigadores recomienda interrumpir el acetato de glatirámico, el interferón  $\beta$ -1a y el interferón (3-1b antes de prever un embarazo. Los estudios sobre interferones sugieren la posibilidad de un aumento de aborto espontáneo, pérdida fetal y bajo peso al nacer en humanos, complementando los datos abortivos de los interferones en primates (Boskovic et al, 2005; Sandberg-Wollheim et al, 2005). Esta información está en desacuerdo con los estudios de vigilancia poscomercialización que describen una tasa de aborto espontáneo y otros acontecimientos adversos fetales no diferentes de los esperados en una población normal (Coyle et al, 2003). El acetato de glatirámico parece más seguro que los interferones en estudios animales, pero estos estudios no se pueden generalizar completamente a los humanos. Carecemos de información fiable sobre los resultados del embarazo en mujeres que toman acetato de glatirámico. Se desconoce si el acetato de glatirámico o los interferones se secretan en la leche materna. Hasta que no se disponga de más información sobre la seguridad, se aconseja interrumpir estas medicaciones durante la lactancia. Las mujeres en período de lactancia que empiezan a tomar inmunomoduladores inmediatamente después del parto tienen más recaídas que las que no se tratan y dan lactancia (Gulick y Halper, 2002). La mitoxantrona causa daño fetal en animales. No debe usarse durante el embarazo y sólo con una anticoncepción fiable en mujeres fértiles. El metotrexato causa malformaciones importantes durante el embarazo, debe evitarse durante la lactancia y sólo debe usarse con anticonceptivos en mujeres fértiles. En animales, las dosis altas de natalizumab causan abortos y atraviesan la placenta, pero carecemos de estudios fiables en humanos. La mayoría de investigadores no recomiendan utilizar natalizumab durante el embarazo.

Deben adoptarse estrategias terapéuticas para la esclerosis múltiple adecuadas a cada paciente embarazada. Artículos anecdóticos detallan el éxito de la plasmáferesis en una embarazada con esclerosis múltiple rápidamente progresiva y en otra mujer con síndrome de Devic. La mejoría clínica se ha asociado al uso de inmunoglobulina intravenosa en algunos casos. Los corticosteroides a corto plazo durante el embarazo parecen seguros, aunque no se han estudiado bien el baclofeno ni la tizanidina.

## TUMORES

### Neoplasias cerebrales primarias

Durante el embarazo se producen tumores cerebrales de todo tipo, pero sólo con el 38% de la frecuencia esperada en mujeres en edad

fértil no embarazadas. Esta reducción puede explicarse por la disminución de la fertilidad en mujeres con estos tumores, porque probablemente el embarazo no protege frente al desarrollo de neoplasias. Los estudios muestran un número aumentado de abortos antes de que aparezcan los síntomas del tumor. Se desconoce si el embarazo empeora la morbilidad en mujeres con tumores cerebrales, pero algunos tumores crecen más rápidamente durante el embarazo. Los meningiomas tienen receptores estrogénicos, que pueden explicar el agrandamiento observado normalmente durante el embarazo. La velocidad de rotura de los hemangiomas espinales aumenta con la duración del embarazo. Los síntomas de meningiomas, tumores vasculares y neurinomas del acústico pueden remitir después del parto por una reducción del tamaño tumoral.

Los tumores cerebrales gestacionales tienden a presentarse en diferentes estadios en función del tipo de tumor: los gliomas producen problemas durante el primer trimestre, los meningiomas durante y después del segundo, y los tumores vasculares en el tercer trimestre.

Los tumores malignos o los que amenazan con comprimir estructuras vitales cerebrales normalmente requieren cirugía durante el embarazo. La cirugía de algunos tumores benignos puede aplazarse hasta varias semanas después del parto a la espera de que se produzca una mejoría espontánea. Los bebés de mujeres con tumores cerebrales nacen por cesárea. El parto vaginal se reserva a pacientes cuyo tumor no es una amenaza de herniación por los cambios de presión intracraneal asociados al parto. Se considera interrumpir el embarazo si el tumor produce aumento de la presión intracraneal, pérdida de la visión o crisis no controladas. Algunos neurocirujanos asumen la seguridad de los implantes intracraneales de carmustina para tratar un glioma de gran malignidad durante el embarazo, a pesar de la falta de pruebas empíricas sobre la seguridad para el feto y la teratogenicidad conocida de la carmustina sistémica (Stevenson y Thompson, 2005).

La administración de corticosteroides generalmente disminuye los síntomas de los tumores cerebrales (v. Capítulo 56), pero su uso puede producir hipoadrenalismo fetal. Los médicos retrasan la quimioterapia potencialmente teratogénica hasta después del parto. La radioterapia craneal durante el embarazo puede ser útil para la madre, pero no puede considerarse que ninguna dosis de radiación sea completamente segura para el feto. Éste suele estar gravemente afectado con dosis superiores a 0,1 Gy (10 rads), que producen retraso del crecimiento, microcefalia y malformaciones oculares. El feto puede afectarse con dosis menores de irradiación, especialmente al inicio de la gestación. Los investigadores estiman que la exposición dentro del útero a 0,01-0,02 Gy de radiación aumenta la incidencia de leucemia en un caso por cada 6.000 niños expuestos. Los cálculos de la dosis fetal durante la radioterapia de los tumores cerebrales oscilan entre 0,03 y 0,06 Gy. Un estudio indica que la posición alternativa de la paciente puede reducir la exposición fetal hasta sólo 0,003 Gy cuando se administra una dosis de 30 Gy al cerebro (Magne, 2001).

## Tumores hipofisarios

Las mujeres con hiperprolactinemia no tratada con frecuencia son anovuladoras y estériles. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos restablece la ovulación en el 90% de los casos. Durante el embarazo el tratamiento médico se centra en la prevención de las complicaciones del crecimiento tumoral. La bromocriptina reduce el tamaño del prolactinoma normalmente en 6 semanas a 6 meses. Aunque no se ha demostrado que este fármaco tenga potencial teratogénico, algunos autores recomiendan su interrupción durante el embarazo salvo que sea realmente necesario. La bromocriptina suprime la lactancia. Por

su empleo se han descrito casos anecdóticos de hipertensión materna puerperal, crisis, ictus y angiopatía cerebral. Los datos sobre otros agonistas dopaminérgicos durante el embarazo son limitados. Durante el embarazo se produce un crecimiento de la hipófisis normal y de la mayoría de los tumores hipofisarios. La mujer con un microadenoma hipofisario (< 10 mm) puede estar tranquila porque menos del 5% de estos tumores crecerán lo bastante como para producir síntomas. El riesgo de que un macroadenoma sea sintomático oscila entre el 16 y el 36%, pero es considerablemente inferior en pacientes tratadas con radioterapia o cirugía antes del embarazo. Habitualmente, los médicos aconsejan a las mujeres con macroadenomas que se sometan a cirugía transesfenoidal antes de intentar quedarse embarazadas, o que se traten con bromocriptina durante el embarazo. Cada mes pueden examinarse los campos y la agudeza visual. No es útil monitorizar las concentraciones de prolactina. Está indicado realizar una resonancia magnética (RM) después del parto si los síntomas aumentan. En la mujer en quien se diagnostica un macroprolactinoma sintomático durante el embarazo las opciones terapéuticas incluyen bromocriptina, interrupción del embarazo o cirugía.

Normalmente las mujeres con tumores hipofisarios dan a luz por vía vaginal. Los estudios no han demostrado un crecimiento tumoral asociado a la lactancia. Puede presentarse una apoplejía hipofisaria días, semanas u ocasionalmente años después del parto. De forma infrecuente una masa hipofisaria que se inicia al final del embarazo o hasta 1 año después del parto puede ser una hipofisitis linfocítica.

## Coriocarcinoma

Las metástasis cerebrales son una manifestación común de este infrecuente tumor de origen trofoblástico. El tumor metastatiza primero al pulmón y luego del pulmón al cerebro. Con frecuencia se produce meses después de un embarazo molar o aborto. Aproximadamente, el 15% de los tumores se desarrollan después de un embarazo normal, pero la mayoría se descubren tras embarazos caracterizados por aborto espontáneo, hemorragia vaginal, parto prematuro y dilatación uterina por embarazo molar. Las mujeres con metástasis cerebrales tienen crisis, hemorragia, infarto o déficit gradualmente progresivos. El tumor puede invadir el plexo sacro, cauda equina o canal medular. Un cociente gonadotropina coriónica suero/líquido cefalorraquídeo inferior a 60 indica la presencia de metástasis cerebrales por coriocarcinoma. Con un diagnóstico precoz, los resultados de la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía son satisfactorios.

## Hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral)

La hipertensión intracraneal idiopática (HII) (v. Capítulo 63) normalmente empeora con el embarazo. Algunos investigadores aconsejan retrasar el embarazo hasta que disminuyan todos los signos y síntomas de una HII preexistente. Se desconoce el valor de la interrupción del embarazo y no está indicado. Normalmente nacen niños sanos, independientemente de si la HII empieza antes o durante el embarazo.

Comúnmente, la HII se desarrolla durante la semana 14 del embarazo y desaparece a los 1-3 meses, aunque a veces persiste hasta el principio del puerperio. Son mujeres obesas y que aumentan rápidamente de peso durante el embarazo. La radiología cerebral es normal o puede mostrar unos ventrículos similares a una hendidura. Las concentraciones de proteínas pueden ser ligeramente bajas en un líquido cefalorraquídeo por lo demás normal.



Se recomienda realizar controles frecuentes del fondo de ojo, agudeza visual y campos visuales para monitorizar el proceso y los resultados del tratamiento. Una presión del líquido cefalorraquídeo inicial superior a 350 mmH<sub>2</sub>O indica una enfermedad más grave. No se dispone de estudios bien realizados sobre la eficacia del tratamiento. La mayoría de médicos aconseja moderar la dieta para reducir el aumento de peso. Para la pérdida de visión pueden añadirse ciclos de 2 semanas de corticoesteroides, más frecuentemente dexametasona o prednisona. Pueden realizarse de cuatro a seis punciones lumbares seriadas, a veces semanalmente, antes de considerar la comunicación de la vaina del nervio óptico o la derivación lumboperitoneal.

Existe controversia sobre el uso de acetazolamida; los estudios humanos son inadecuados para determinar su eficacia o potencial teratogénico. No obstante, se ha utilizado acetazolamida para tratar la HII durante embarazos que dieron lugar a lactantes sanos. Algunos médicos recomiendan limitar su uso después de las 20 semanas de gestación. En un estudio retrospectivo de 12 pacientes tratadas con 500 mg de acetazolamida dos veces al día, los niños fueron normales (Lee et al, 2005).

Las cefaleas pueden mejorar con paracetamol, con o sin codeína. El tratamiento más agresivo se reserva para la pérdida de visión. El control adecuado del dolor durante el parto puede disminuir los aumentos esperados de la presión intracraneal. Normalmente estas pacientes pueden tener un parto vaginal con analgesia epidural. No es habitual que se produzca una recurrencia de la HII en embarazos posteriores.

## EPILEPSIA Y SUS TRATAMIENTOS

### Factores maternos

Las mujeres con epilepsia tienen un número de niños aproximadamente un 15% inferior al esperado. Las razones de este descenso en la fertilidad incluyen efectos sociales de la epilepsia, irregularidad menstrual, efecto ovárico de algunos antiepilépticos, y un efecto de las crisis en las hormonas reproductoras.

El efecto del embarazo en la aparición de crisis puede predecirse con el control de la epilepsia durante los 9 meses previos a la gestación. A menor número de crisis en los 9 meses previos a la concepción corresponde un menor riesgo de empeorar durante el embarazo. Se espera que las mujeres con al menos una crisis en un mes tengan más crisis durante el embarazo. Las mujeres con menos de una crisis en 9 meses normalmente no mostrarán un aumento en la frecuencia de crisis durante el embarazo.

La mayoría de estudios indican que aproximadamente una cuarta parte de las mujeres presentan una frecuencia aumentada de crisis durante la gestación, que puede deberse a una disminución de los niveles de fármacos antiepilépticos (FAE) libres circulantes. El embarazo altera la unión proteica de muchos FAE y aumenta el volumen de distribución y el metabolismo de muchos fármacos. Sin embargo, incluso con el mantenimiento adecuado de las concentraciones sanguíneas de los fármacos, se espera que el control de las crisis empeore en un 10% de las mujeres embarazadas. Durante el parto aproximadamente un 1-2% de las mujeres epilépticas tienen crisis no convulsivas, y otro 1-2% presentan una crisis en las 24 horas siguientes al parto. Otros factores que pueden contribuir a aumentar la frecuencia de las crisis incluyen cambios hormonales, privación del sueño, alcalosis respiratoria crónica leve, uso de suplementos de ácido fólico y factores emocionales. El tipo de crisis no desempeña un papel en

algunos estudios, pero en otros la epilepsia parcial compleja empeoró con mayor frecuencia durante la gestación. Un reciente estudio prospectivo finlandés es más optimista y sugiere que la frecuencia de crisis epilépticas durante la gestación no cambia o incluso puede disminuir. Estos investigadores no hallaron un mayor riesgo de parto pretérmino, preeclampsia, mortalidad perinatal o cesárea en estas pacientes (Viinikainen et al, 2006). El registro de embarazos EURAP informa que casi el 60% de las mujeres con epilepsia sometidas a una monitorización cuidadosa no sufren crisis epilépticas durante el embarazo (EURAP Study Group, 2006).

Las crisis convulsivas durante el embarazo pueden producir en la madre un traumatismo cerrado, que es la principal causa no obstétrica de muerte materna en mujeres con epilepsia, aunque su incidencia es muy baja.

### Factores fetales

Casi el 90% de las mujeres epilépticas tienen bebés sanos normales, con un riesgo aumentado de abortos espontáneos, mortinatos, prematuridad, retraso del desarrollo y malformaciones mayores. Las crisis maternas, los FAE y aspectos socioeconómicos, genéticos y psicológicos de la epilepsia alteran el resultado.

Aunque los FAE pueden producir problemas significativos en el feto, el consenso entre neurólogos ha sido que las crisis maternas probablemente son más peligrosas. Las crisis epilépticas producen hipoxia y acidosis fetal y se asocian a un potencial traumatismo cerrado al feto y a la placenta (Holmes et al, 2001). La frecuencia cardíaca fetal disminuye durante y hasta 20 minutos después de una crisis materna, dato que indica la presencia de asfixia fetal. El niño de una madre epiléptica con convulsiones durante el embarazo tiene una probabilidad de desarrollar epilepsia dos veces mayor que el niño de una mujer epiléptica que no tenga ninguna crisis epiléptica durante el embarazo. En un estudio retrospectivo se identificaron cinco o más crisis convulsivas generalizadas durante la gestación como un factor de riesgo independiente de puntuaciones del CI verbal disminuidas en los niños (Adab et al, 2004).

En estudios previos se ha calculado que la frecuencia de defectos congénitos mayores en la población general es de aproximadamente el 2,0-4,8%, según la población estudiada y la metodología empleada. El riesgo de defectos congénitos aumenta en lactantes de mujeres epilépticas hasta una frecuencia del 3,5-6,0%, independientemente del efecto de la medicación. En general, el uso de un único FAE aumenta el riesgo de malformaciones congénitas en un 4-8%. Los investigadores hallaron una incidencia de malformaciones del 5,5% con dos antiepilépticos, del 11% con tres, y del 23% con cuatro.

Los datos de un amplio estudio se añaden a nuestro conocimiento de la influencia de las crisis gestacionales y el diagnóstico de la epilepsia materna en las malformaciones fetales (Holmes et al, 2001). En un estudio prospectivo los investigadores seleccionaron 128.049 embarazos únicos en pacientes no diabéticas, de habla inglesa, en el momento del parto entre 1986 y 1993. Realizaron la exploración física de 414 niños de madres epilépticas y de 508 sujetos control y describieron una incidencia de malformaciones mayores (alteraciones estructurales de importancia quirúrgica, médica o estética que no incluyen microcefalia, retraso del crecimiento o hipoplasia) del 1,8% en la población normal control. Con un FAE (fenitoína, carbamazepina o fenobarbital), esta frecuencia aumenta hasta el 3,4-5,2%, y con dos o más FAE, hasta el 8,6%. Algunas mujeres con antecedentes de crisis no tomaron antiepilépticos durante el embarazo y la frecuencia de malformaciones mayores fue esta-

dísticamente igual a la de la población control del 0%. Las mujeres que tuvieron crisis durante el primer trimestre y tomaron antiepilépticos mostraron una frecuencia de malformaciones mayores del 7,4-7,8%. Esta información cuidadosamente reunida echa la culpa de la teratogénesis principalmente al uso de FAE. Puede tranquilizarse a las mujeres embarazadas, ya que los datos actuales no muestran riesgo de malformaciones para sus fetos por una crisis no complicada durante el primer trimestre.

Varios registros financiados por empresas farmacéuticas siguen acumulando y publicando datos sobre la frecuencia de malformaciones congénitas mayores asociadas a los FAE más nuevos. Con alguna variabilidad importante, estos estudios de varios diseños sugieren que el ácido valproico causa una tasa más alta de teratogenicidad que otros FAE usados habitualmente. El mayor riesgo puede estar relacionado con dosis crecientes de ácido valproico y fue del 9,1% para dosis de ácido valproico más altas en un estudio (Morrow et al, 2006). Dosis más altas de lamotrigina (> 200 mg/día) posiblemente también aumentan la teratogenicidad hasta un 5,4% (Brodie, 2006). Según estas tendencias, algunos investigadores han sugerido usar los FAE con precaución, especialmente el ácido valproico, en el tratamiento de mujeres fértiles con epilepsia.

Los FAE ejercen los efectos adversos más graves durante los primeros 2,5 meses de la gestación. Los cambios de medicación deben hacerse antes o durante el primer trimestre para que sean más útiles. El tubo neural se cierra entre las 3 y las 4 semanas. La hendidura labial y la palatina se producen con una exposición antes de las 5 y las 10 semanas, respectivamente, mientras que la cardiopatía congénita por exposición a antiepilépticos tiene lugar antes de las 6 semanas de gestación.

Con carbamazepina, primidona y ácido valproico se produce un síndrome descrito inicialmente como *síndrome fetal por hidantoínas* (con hipoplasia mediofacial, labio superior largo, bajo peso al nacer, hendidura labial y palatina, hipoplasia digital y displasia ungueal), y que se denomina de forma más precisa *síndrome fetal por antiepilépticos*. Algunas alteraciones menores desaparecen normalmente en los primeros años de vida. Los investigadores especulan si la hipoplasia mediofacial asociada a hipoplasia de los huesos faciales podría ser un marcador de disfunción cognitiva. La trimetadiona tiene un potencial teratogénico tan alto que está contraindicada durante el embarazo, y no debería utilizarse en mujeres que puedan quedarse embarazadas.

Faltan estudios humanos adecuados sobre antiepilépticos más nuevos durante el embarazo. No se conoce completamente el potencial teratogénico de gabapentina, vigabatrina, tiagabina, zonisamida, topiramato, clobazam, levetiracetam y oxcarbazepina. En este momento el médico debe reevaluar la necesidad de estos antiepilépticos en una paciente que está planificando un embarazo o sustituir un fármaco con potencial de riesgo conocido.

Varios estudios se centraron en los efectos cognitivos de los FAE utilizados durante el embarazo. Holmes et al (2000) describieron una conducta normal en los niños de mujeres epilépticas que no seguían ningún tratamiento con FAE durante la gestación, en comparación con controles equiparables. Vintén et al (2005) hallaron que los niños expuestos a ácido valproico en el útero tenían puntuaciones del CI verbal y de la función de la memoria más bajas que los niños expuestos a carbamazepina o fenitoína. Si bien pueden encontrarse contradicciones en la bibliografía publicada, la carbamazepina y la fenitoína pueden tener poco efecto en la cognición, pero estos análisis se ven dificultados por los problemas metodológicos. Se necesitan estudios prospectivos a mayor escala para cuantificar adecuadamente el efecto cognitivo de la exposición in útero a los FAE.

## Consejos comunes y estrategia terapéutica

Debe reevaluarse la necesidad del tratamiento con FAE antes de la concepción. Se prefiere monoterapia con la dosis mínima eficaz. Puede ser útil advertir a la paciente de los efectos de la privación del sueño y el incumplimiento del régimen farmacológico cuando se empareja con una completa descripción de las consecuencias potenciales de las crisis y los beneficios de los FAE. Los niveles de FAE pueden monitorizarse con más frecuencia durante el embarazo y el periodo posparto, y ajustarse las dosis si es necesario. Las mujeres con antecedentes familiares de defectos del tubo neural probablemente deberán dejar el ácido valproico o la carbamazepina, especialmente si existe un sustituto adecuado.

Las mujeres embarazadas con epilepsia que ya están tomando FAE cuando acuden al neurólogo deben controlarse de forma individual. Durante el embarazo, y especialmente una vez pasado el periodo de organogénesis, es probable que los cambios en las medicaciones causen más daño que beneficio.

El riesgo de tener un niño con malformaciones mayores disminuye en las mujeres que toman suplementos de ácido fólico antes y durante el embarazo. El uso de ácido fólico ya es habitual, aunque con distintas recomendaciones. El Department of Health de Reino Unido y los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos han recomendado, respectivamente, 5 y 4 mg diarios de ácido fólico a mujeres que han tenido un niño con un defecto del tubo neural y 0,4 mg a toda mujer que planifique un embarazo. Los antiepilépticos inhiben la absorción del ácido fólico. Ocasionalmente, el ácido fólico disminuye los niveles de antiepilépticos. Algunos autores recomiendan la administración de 5 mg diarios de ácido fólico a mujeres tratadas con ácido valproico o carbamazepina. Otros recomiendan de 2 a 4 mg diarios a todas las mujeres epilépticas que están tomando antiepilépticos, desde 3 meses antes de la concepción hasta las 12 semanas de gestación.

En un estudio en mujeres tratadas con FAE y suplementos polivitamínicos con ácido fólico no se observó ninguna reducción del riesgo de desarrollar defectos cardiovasculares, hendiduras orales o defectos de las vías urinarias en los lactantes comparadas con las mujeres que no tomaron los suplementos (Hernández-Díaz et al, 2000).

En pacientes que toman FAE durante el embarazo, una evaluación ecográfica de alta resolución en el segundo trimestre ayuda a excluir la espina bífida abierta, trastornos cardíacos y defectos en los miembros. Si los resultados ecográficos no son concluyentes, puede considerarse la amniocentesis y obtenerse las concentraciones de  $\alpha$ -fetoproteína y acetilcolinesterasa.

En algunos neonatos nacidos de madres que toman fenobarbital, primidona, carbamazepina, etosuximida o fenitoína se produce una deficiencia de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Aunque descrita en escasas ocasiones, la hemorragia intracerebral neonatal podría atribuirse a esta deficiencia de vitamina K. En un intento de disminuir este riesgo, los médicos recetan 10-20 mg diarios de vitamina K<sub>1</sub> oral, empezando de 2 a 4 semanas antes del parto previsto y hasta el nacimiento. Con frecuencia el neonato recibe una única inyección intramuscular de 1 a 2 mg de vitamina K<sub>1</sub> inmediatamente después del parto. La American Academy of Pediatrics ha recomendado que los médicos inyecten 1 mg intramuscular de vitamina K<sub>1</sub> a todos los recién nacidos. Si se produce una hemorragia, el plasma fresco congelado corrige plenamente el estado hemorrágico. Si la madre embarazada que está tomando FAE se pone de parto sin haber recibido suplementos de vitamina K<sub>1</sub>, algunos autores recomiendan administrar 10 mg de vitamina K<sub>1</sub> a la madre durante el parto, 2 mg

al neonato inmediatamente después de nacer, y plasma fresco congelado si es necesario en función de los estudios de coagulación del cordón fetal. A pesar de este sabio consejo, un estudio de Kaaja (2002) no puede apoyar la hipótesis de que los FAE inductores enzimáticos maternos aumenten el riesgo de hemorragia en la descendencia, aunque el autor refrenda la administración antenatal de vitamina K en mujeres seleccionadas que tomaban FAE durante el embarazo.

Ocasionalmente, las crisis se producen por primera vez durante el embarazo. El embarazo tiene poco efecto sobre el uso de exploraciones diagnósticas y consideraciones terapéuticas. Las causas más comunes de crisis durante los años fértiles incluyen epilepsia idiopática, traumatismo, defectos congénitos, neoplasias, meningitis, hemorragia intracerebral y toxicidad por drogas o alcohol. Además, el embarazo predispone a las mujeres a determinados trastornos epileptogénicos, como eclampsia, intoxicación por agua, púrpura trombocitopénica trombótica, trombosis venosa sinusal o cortical y embolia de líquido amniótico. Causas iatrogénicas comunes de la epilepsia incluyen hiponatremia por infusión de líquido intravenoso durante el período intraparto y el uso de anestésicos epidurales o parenterales.

Una única crisis que aparece por primera vez y que se resuelve en minutos normalmente puede tratarse plenamente sin antiepilépticos. Puede revisarse la necesidad de tratamiento antiepiléptico una vez que el médico determina la causa de la crisis y la probabilidad de que se produzcan más crisis.

No hay consideraciones especiales durante el embarazo al tratar un estado epiléptico convulsivo generalizado potencialmente mortal. Existe controversia sobre la elección del régimen antiepiléptico inicial. Los médicos coinciden generalmente en que la mejor garantía de éxito es utilizar un régimen terapéutico específico con el que estén familiarizados y que se aplique inmediatamente. Son eficaces la monoterapia con fenobarbital o lorazepam y las terapias combinadas con fenitoína.

Los antiepilépticos se secretan en la leche materna y son ingeridos por el lactante. Se han descrito sedación e hiperirritabilidad. Los lactantes pueden mostrar reacciones de abstinencia por fenobarbital después de la exposición en la leche. Los beneficios conocidos de la leche materna sobre la salud probablemente compensan el ligero potencial y los efectos teóricos de los FAE en el sistema nervioso. El World Health Organization Working Group on Human Lactation y la American Academy of Pediatrics no coinciden en la seguridad de la leche materna que contiene etosuximida, que puede producir hiperexcitabilidad y poca succión. Se dispone de poca información sobre los antiepilépticos más nuevos respecto a su secreción en la leche materna y los efectos en el lactante. Debe individualizarse el uso de estos fármacos durante la lactancia, considerado en el contexto de los beneficios individuales conocidos respecto a las alternativas.

## ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

### Malformaciones arteriovenosas

El riesgo de hemorragia repetida por una *malformación arteriovenosa (MAV)* previamente rota generalmente compensa el riesgo de la escisión quirúrgica o de un procedimiento oblitterativo. Normalmente, la escisión quirúrgica puede realizarse poco después del diagnóstico y antes de considerar el embarazo. Cuando se realiza la irradiación con haz de protones, algunas autoridades aconsejan a las mujeres que esperen 2 años antes de la concepción. Existe controversia sobre la decisión de si una *MAV no rota* debe controlarse, escindir.

embolizarse o irradiarse. No puede recomendarse una pauta terapéutica específica en pacientes que estén planificando un embarazo.

El riesgo de hemorragia por una MAV (rota o previamente rota) aumenta desde un riesgo bajo durante la infancia y la adolescencia hasta un riesgo más alto durante los años fértiles. Sigue sin conocerse si el embarazo es un riesgo adicional. La mejor revisión retrospectiva indica que el riesgo de hemorragia durante el embarazo por una MAV no rota puede ser de tan sólo el 3,5%. Ello probablemente no es distinto del riesgo en mujeres no embarazadas con MAV no rotas. Los embarazos múltiples no aumentan la frecuencia de hemorragia. En el pasado los médicos aconsejaban rutinariamente a las mujeres con una MAV, previamente rota o no, que evitaran el embarazo. Esta conclusión podría haberse esperado de la información disponible de los primeros estudios retrospectivos según la cual el 87% de las MAV se rompen durante el embarazo y del 25 al 30% de las roturas iniciales son mortales. Análisis posteriores han contradicho estos deprimentes cálculos. Pero aún no tenemos estudios prospectivos. El médico debe interpretar esta información con cautela.

Las mujeres con MAV reparadas quirúrgicamente pueden someterse a un parto vaginal. Los médicos normalmente realizan una cesárea en MAV previamente rotas reparadas de forma incompleta o parcialmente tratadas. Es preferible la anestesia epidural.

### Hemorragia intracraneal

Las mujeres que presentan un ictus asociado al embarazo tienen las mismas probabilidades de tener un infarto que una hemorragia intracerebral. Comparada con el estado no gestante, la hemorragia intracerebral se produce con una frecuencia 2,5 veces mayor durante el embarazo y casi 30 veces mayor durante las 6 semanas después del parto. Hasta el 44% de estas hemorragias se asocian a eclampsia y preeclampsia. En Francia mueren casi la mitad de las mujeres con hemorragia intracerebral asociada a eclampsia. Las consideraciones diagnósticas adicionales incluyen diátesis hemorrágica, toxicidad por cocaína, endocarditis bacteriana, drepanocitosis y coriocarcinoma metastásico. En aproximadamente un tercio de las pacientes con hemorragia intracerebral no se descubre una causa específica. La frecuencia de hemorragia intracraneal y sus causas contribuyentes varía en diferentes poblaciones (Jeng et al, 2004).

La hemorragia subaracnoidea es una causa común de muerte materna no obstétrica. La hemorragia por aneurismas y malformaciones vasculares representa del 25 al 35% de las hemorragias intracraneales. Las estrategias terapéuticas generalmente son iguales a las aplicadas fuera del embarazo. El tratamiento definitivo de las MAV habitualmente puede aplazarse hasta después del parto, mientras que la cirugía o el tratamiento oblitterativo de un aneurisma normalmente es urgente. No se han estudiado bien los efectos de algunos fármacos para la hemorragia subaracnoidea, como nimodipino, en el feto humano. Sin embargo, las consecuencias potencialmente mortales del vasoespasmo asociado a la hemorragia subaracnoidea hacen que su uso sea razonable durante el embarazo.

Los antiepilépticos, en concreto la fenitoína, son innecesarios e ineficaces en pacientes no grávidas con hemorragia intracraneal pero sin crisis. No se dispone de datos durante el embarazo. Probablemente es mejor reservar los antiepilépticos para mujeres cuya hemorragia pueda herniarse si la presión intracraneal aumenta con la crisis o después de la primera convulsión.

Aunque muchos médicos recomiendan la cesárea a las pacientes con hemorragia intracraneal gestacional, el tipo de parto no alteró el resultado en los estudios disponibles. Puede realizarse un parto vaginal con anestesia epidural.



## Ictus isquémico

La mayoría de mujeres con un ictus antes de la gestación finalizan los embarazos sin problemas y con resultados satisfactorios (Coppage et al, 2004). Las mujeres en quienes se diagnostica enfermedad cardíaca embolígena, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido u otras coagulopatías tienen el riesgo añadido de ictus durante el embarazo asociado a estas patologías. El ictus durante un embarazo por sí mismo no es un factor de riesgo de ictus en embarazos posteriores. En una revisión realizada en una base de datos nacional de Estados Unidos se halló un tasa superior a la esperada por 100.000 partos de todos los tipos de ictus, excluida la hemorragia subaracnoidea, de 34,2 (9,2 de ictus isquémico, 8,5 de hemorragia cerebral, 0,6 de TVC y 15,9 de la categoría de «acontecimiento vascular cerebral relacionado con el embarazo»). El mismo estudio sugiere que el riesgo de ictus gestacional y periparto aumenta entre mujeres diagnosticadas de migraña, trombofilia, lupus eritematoso sistémico, cardiopatía, drepanocitosis, hipertensión, trombocitopenia, edad mayor de 35 años, ser afroamericana y pacientes tratadas con transfusiones de sangre (James et al, 2005). El parto por cesárea y la hipertensión gestacional aumentan el riesgo de ictus en las mujeres.

Los síntomas neurológicos transitorios y la preeclampsia son habituales durante el embarazo y el puerperio de mujeres con arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL). En estas mujeres, no hay diferencia en la tasa de abortos, tipo de parto, peso al nacer o puntuación de Apgar (Roine et al, 2005).

La RM puede utilizarse selectivamente para escanear el cerebro y las circulaciones arterial y venosa y es útil durante el embarazo. Ningún estudio ni observación clínica han descrito efectos perjudiciales en la madre o el niño, aunque carecemos de estudios longitudinales detallados sobre niños expuestos a la RM dentro del útero. A pesar de las observaciones del American College of Radiology y del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2004; Kanal, 2007) de que no existe ningún efecto adverso conocido de la RM sobre el feto, las revisiones apuntan a la disponibilidad de sólo dos estudios humanos en este punto, ninguno de los cuales tuvo un diseño adecuado para detectar efectos adversos que puedan ser significativos (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, 2004). Parece prudente limitar la RM cerebral materna y realizarla sólo cuando este procedimiento esté indicado médicamente, especialmente durante el primer trimestre.

La ecocardiografía bidimensional puede ser la prueba de mayor importancia para evaluar a una mujer con ictus gestacional. La tomografía computarizada y la angiografía selectiva se asocian a un pequeño riesgo para el feto y deben realizarse con protección e hidratación adecuadas. La falta de irradiación X puede hacer que la angiografía por resonancia magnética sea preferible a la angiografía selectiva en el diagnóstico de aneurisma, MAV, arteritis, trombosis venosa o vasoespasmo.

La eclampsia y la preeclampsia se asocian aproximadamente a una cuarta parte de los infartos relacionados con el embarazo en Estados Unidos y a la mitad de estos infartos en Francia. Sigue sin conocerse la causa en el 25-35% de las pacientes. En las restantes, el ictus es el síntoma de una enfermedad sistémica, como aterosclerosis prematura, hipertensión, cardiopatía, hiperlipidemia, diabetes, disección arterial, enfermedad de Takayasu, vasculitis, síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico, drepanocitosis, púrpura trombótica trombocitopénica, trombosis venosa cerebral, coagulopatías, hábito tabáquico, uso de cocaína y otras drogas. La etiología del ictus

específica del embarazo incluye coriocarcinoma, angiopatía cerebral posparto y miocardiopatía posparto. El ictus durante la dilatación o poco después del parto vaginal puede deberse a una embolia de líquido amniótico.

Se han utilizado dosis bajas (60-150 mg al día) de aspirina durante todo el embarazo y se ha demostrado que es segura en el segundo y tercer trimestres. Ningún estudio longitudinal ha confirmado la eficacia de la aspirina en la prevención del ictus durante el embarazo. Se desconocen la seguridad y la eficacia de clopidogrel y ticlopidina durante el embarazo, y no se ha informado sobre su uso en esta situación.

La terapia trombolítica para el ictus durante el embarazo parece poco convincente y tiene riesgos potenciales teóricamente significativos, pero no explorados, para el feto (Murugappan et al, 2006).

## Cardiopatía

Las prótesis valvulares cardíacas se asocian a embolización, cuya frecuencia depende de si las válvulas son aórticas, mitrales, bioprotésicas o mecánicas. La mayor tasa se debe a las válvulas mecánicas. Las válvulas bioprotésicas se asocian a un mejor resultado del embarazo, aunque algunos investigadores postulan que la gestación acelera la velocidad natural de calcificación y degeneración de estas prótesis, que a la larga conduce a un fallo valvular. Carecemos de estudios convincentes que demuestren el efecto del embarazo en estas válvulas.

Los intentos de resolver el tema más apremiante de la anticoagulación en mujeres con válvulas cardíacas mecánicas no han sido satisfactorios. El riesgo de tromboembolismo de algunas prótesis valvulares mecánicas durante el embarazo es del 25-35%, mucho más alto que el riesgo anual en el estado no gestante de alrededor del 1,25-5,4%. En este estado los valores diana del tratamiento con warfarina y el uso de 80-100 mg al día de aspirina vanían en función de si las válvulas son con bola enjaula, de disco pivotante o bivalvas. En algunas recomendaciones para la anticoagulación influyen la localización valvular mitral o aórtica, la presencia de fibrilación auricular, el tamaño de la aurícula izquierda, trombos y episodios tromboembólicos previos (Stein, 2001). Los datos conflictivos y los estudios incompletos impiden hacer los intentos de trasladar estas recomendaciones a la paciente embarazada.

La warfarina es teratogénica; se observa el efecto máximo durante las primeras 6-12 semanas de gestación, y se asocia a una alta frecuencia de pérdida fetal, malformaciones congénitas y discapacidad mental y física. Los médicos postulan que las complicaciones graves del uso de warfarina durante el segundo y el tercer trimestres están causadas por microhemorragias cerebrales. Entre éstas se incluyen displasia dorsal de la línea media, como disgenesia del cuerpo calloso/malformación de Dandy-Walker o displasia ventral de la línea media con atrofia óptica, retraso mental, retraso del desarrollo, crisis y microcefalia. Aproximadamente, el 30% de la progenie viva sufre una embriopatía fetal. El *síndrome fetal por warfarina* incluye hipoplasia nasal/epifisis punteadas, hipoplasia de extremidades, bajo peso al nacer, pérdida auditiva y alteraciones oftálmicas. En un estudio se halló que las mujeres tratadas con más de 5 mg de warfarina al día tenían una mayor probabilidad de complicaciones fetales (efecto independiente del grado de anticoagulación medido por el coeficiente internacional normalizado). Se encuentran cantidades insignificantes de warfarina en la leche materna.

Una revisión sistemática y agrupada de la bibliografía sobre el resultado fetal en mujeres con válvulas cardíacas mecánicas indica que se produce embriopatía por warfarina en el 6,4% de los nacidos

vivos si se toma warfarina durante el embarazo (Chan et al, 2000). La heparina es una alternativa terapéutica lógica a la warfarina durante el embarazo. La heparina no atraviesa la placenta ni se asocia a efectos teratogénicos. La sustitución de warfarina por heparina no fraccionada a las 6 semanas de gestación o antes elimina el riesgo de embriopatía por warfarina, pero aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas frente a la warfarina sola. Independientemente de la terapia anticoagulante, la mortalidad materna es de cerca del 3%, y la pérdida fetal, del 16,3-44,4%. Además, es necesario realizar estudios bien controlados para esclarecer la validez de estos datos.

Algunos investigadores recomiendan que las pacientes con válvulas cardíacas mecánicas que requieren warfarina reciban asesoramiento frente al embarazo. Otros sugieren sustituir la warfarina por heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante las 6-12 semanas de gestación. Entonces la warfarina puede introducirse con interrupción de la heparina en la semana 13. La warfarina debe interrumpirse a mitad del tercer trimestre o alrededor de las 36 semanas. Opcionalmente puede darse heparina justo antes del inicio de un parto inducido o por cesárea. Algunos expertos europeos, basándose en la creencia de que los riesgos de la warfarina se han exagerado, recomiendan utilizar warfarina durante el embarazo (Verstraete et al, 2000). En Estados Unidos, la U.S. Food and Drug Administration clasifica la warfarina como poseedora de riesgo fetal «que es claramente mayor a cualquier posible beneficio para la paciente (USFDA Categoría X)». No se dispone de datos completos sobre el uso de HBPM para esta indicación.

Al igual que la heparina no fraccionada, la HBPM no atraviesa la placenta y tiene beneficios adicionales, como una incidencia reducida de trombocitopenia inducida por heparina, osteoporosis y complicaciones hemorrágicas. No es necesario realizar ninguna prueba sanguínea para controlar su seguridad. Se ha demostrado su seguridad relativa en pequeños estudios con mujeres con síndrome antifosfolípido y lupus activo, pero aún se están investigando las indicaciones claras para el uso de estos preparados. Cada variedad de HBPM tiene su propio nivel terapéutico y sus propiedades. Los casos clínicos documentan complicaciones tromboembólicas en mujeres con válvulas mecánicas tratadas con algunos preparados de HBPM durante el embarazo.

La incidencia de embolia cerebral asociada a fibrilación auricular crónica durante el embarazo es del 2 al 10%. Cuando la fibrilación auricular se asocia a cardiopatía, los médicos recomiendan la anticoagulación durante la gestación, normalmente con dosis altas de heparina subcutánea.

## Síndrome antifosfolípido

Las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos circulantes y sin historia de pérdida de embarazo no requieren tratamiento para evitar el ictus durante el embarazo. Son comunes los embarazos satisfactorios sin tratamiento. Se tratan las mujeres con valores muy altos de anticuerpos, aborto habitual en el primer trimestre, un único aborto espontáneo en los últimos trimestres o un síndrome antifosfolípido sintomático (SAF), especialmente con ictus previo. Varios estudios han examinado el uso de monoterapia o politerapia con amplios márgenes de dosis y las combinaciones de aspirina, prednisona, heparina no fraccionada (HNF) subcutánea, inmunoglobulina intravenosa y, ocasionalmente, placebo. Los estudios con HBPM son optimistas, aunque incompletos. En estas mujeres el ictus puede producirse con dosis de heparina suficientes para producir un tiempo de tromboplastina parcial terapéutico. Algunos investigadores aconsejan a mujeres gravemente enfermas con SAF que eviten el embarazo.

El amplio rango de terapias ofrecidas como recomendaciones de consenso a estas pacientes, incluidas las que han sufrido un ictus, subraya la necesidad de seguir investigando en esta área (Bates et al, 2004; Lim et al, 2006; Tincani et al, 2004).

Las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos y pérdida de embarazo habitual monosintomática deben recibir dosis altas de HNF subcutánea junto con dosis bajas de aspirina hasta las 34 semanas de gestación. En el Reino Unido es una práctica habitual administrar una combinación de dosis bajas de aspirina y HBPM durante el embarazo (Shehata et al, 2001) a mujeres con anticuerpos antifosfolípidos e historia de pérdida fetal después de las 16 semanas de gestación, retraso del crecimiento intrauterino, preeclampsia de inicio temprano, desprendimiento placentario o feto muerto.

## Ictus posparto

Persiste el debate sobre la clasificación de los síndromes descritos como angiopatía cerebral posparto, vasculopatía periparto retardada o ictus posparto. Estas pacientes presentan signos y síntomas focales neurológicos puerperales y, con frecuencia, cefaleas e hipertensión sin edema o proteinuria. La RM cerebral muestra una isquemia principalmente en la región parietooccipital, y la angiografía comúnmente refleja vasoespismo. La evolución suele ser benigna, aunque se han descrito déficits permanentes, que incluyen cefalea reversible, alteración del sensorio, crisis o pérdida visual sin hemorragia, y puede considerarse que pertenecen a la categoría de síndrome por leucoencefalopatía posterior reversible. Algunos investigadores creen que el ictus posparto es una forma de eclampsia/preeclampsia y recomiendan relajar los requisitos para su diagnóstico.

Witlin et al (2000) proporcionan una serie de casos y describen el «ictus posparto» como una complicación infrecuente y no prevenible del embarazo. Después de excluir traumatismo, neoplasia, infección o eclampsia, describen mujeres con un ictus isquémico o hemorrágico sin aviso específico. La hemorragia puede seguir a la isquemia inicial con una lesión de las paredes de los vasos sanguíneos. En general, estos acontecimientos fueron más habituales alrededor del octavo día después del parto (intervalo 3-35 días) y se asociaron con parto por cesárea. El inicio viene precedido de crisis en la mitad de las pacientes, un aumento de la presión arterial media de 1,5 veces por encima del nivel basal y cefalea. Dos de 20 pacientes murieron por hemorragia intracerebral grave. En esta serie se incluyeron pacientes con trombosis venosa cerebral y rotura de MAV. Los autores postularon que el estado de hipercoagulabilidad o trombofílico del embarazo puede emerger como factor de riesgo mayor, interaccionando quizá con las coagulopatías subyacentes.

## Trombosis venosa cerebral

La trombosis aséptica del sistema venoso cerebral, en su estado clínico más evidente, se presenta con cefalea puerperal que empeora en varios días, con un cambio de conducta o personalidad, crisis epilépticas y déficits neurológicos. La paciente puede presentar regresión emocional, ansiedad o letargia, con signos neurológicos leves o importantes y, ocasionalmente, papiledema. Los síntomas iniciales generalmente empiezan desde el primer día hasta 4 semanas después del parto, con una aparición máxima a los 7-14 días del parto.

La TVC se ha asociado a estados de hipercoagulabilidad, infecciones, drepanocitosis, deshidratación y colitis ulcerosa, además de la gestación. Las mujeres diagnosticadas con TVC periparto no tienen un riesgo aumentado de TCV en embarazos posteriores (Mehraein, 2003). El diagnóstico diferencial incluye eclampsia, meningitis y masa cerebral.

Un gran estudio de cohorte sueco indica que la TCV fue el trastorno vascular cerebral más habitual que afectaba a las mujeres 2 días antes y 1 día después del parto. La relación de la tasa de incidencia estandarizada aumentó unas 115 veces para TVC, 95 para hemorragia intracerebral, 47 para hemorragia subaracnoidea y 34 para infarto cerebral. Las tasas entre 2 días y 6 semanas después del parto siguieron elevadas: 15 veces para TVC, 12 para hemorragia intracerebral, 8,3 veces para infarto cerebral y 1,8 veces para hemorragia subaracnoidea (Salone Ros et al, 2001).

La RM del cerebro con flebografía por resonancia magnética es el procedimiento radiológico de elección al inicio. Aunque detecta oclusión de senos mayores con alta sensibilidad, puede ser más difícil detectarla si las venas afectadas son más pequeñas. La RM puede mostrar múltiples infartos pequeños en las sustancias blanca y gris, a veces con hemorragia menor. Puede considerarse la angiografía selectiva o de sustracción digital en algunas pacientes.

La localización geográfica influye en la frecuencia de TVC. En India existe una elevada frecuencia de TVC puerperal, de 400 a 500 casos por 100.000 nacimientos. Esta elevada frecuencia se atribuye principalmente a la deshidratación y ocurre sobre todo en las mujeres que dan a luz en casa. La incidencia en Estados Unidos es relativamente baja, aproximadamente 9 casos por 100.000 partos.

La TVC asociada a embarazo es relativamente más benigna que la que se produce sin embarazo. Investigadores de México describen una mortalidad de aproximadamente el 10% por TVC gestacional y del 33% por TVC no asociada a embarazo. En Estados Unidos los cálculos de la mortalidad por TVC de cualquier causa indican que mueren aproximadamente 1 de cada 10 pacientes. Sin embargo, no se produjo muerte en una encuesta nacional a 4.454 pacientes con TVC periparto en Estados Unidos. Los factores de riesgo de TVC son la cesárea y una edad mayor de 25 años.

Los investigadores encuentran una actividad disminuida de proteína S y anticuerpos antifosfolípido en mujeres con TVC puerperal y gestacional. Ocasionalmente se encuentran múltiples defectos de la coagulación en la misma mujer. La teoría actual sugiere que durante el embarazo y el puerperio aumentan las concentraciones de proteínas, como la proteína de unión C4b, creando un estado de hipercoagulabilidad. Algunas mujeres tienen trastornos que las predisponen a la hipercoagulabilidad durante el embarazo, como resistencia a la proteína C activada (mutación del factor V de Leiden), deficiencia de proteína S o anticuerpos antitrombina III. La homocistinuria (hiperhomocistinemia) puede aumentar el riesgo.

La anticoagulación con heparina puede ser beneficiosa, especialmente si la paciente tiene tromboflebitis concurrente en pelvis y piernas. Algunos observadores recomiendan el tratamiento con heparina sólo si los indicadores clínicos sugieren la posibilidad de un mal pronóstico. El tratamiento antifibrinolítico es controvertido. Se ha utilizado trombólisis de un seno dural ocluido con urocinasa o activador tisular del plasminógeno a través de una flebografía selectiva como tratamiento inicial sin deterioro significativo. Los médicos que realizan este procedimiento proclaman el éxito terapéutico, incluso en algunos pacientes con hemorragia cerebral. Los tratamientos con heparina y antifibrinolíticos están relativamente contraindicados si la paciente ha tenido una hemorragia intracranial. Normalmente no es necesario el tratamiento antiepiléptico a largo plazo.

## ENCEFALOPATÍA ECLÁMPSICA

La preeclampsia (toxemia gravídica) y la eclampsia siguen siendo las principales causas de morbilidad materna y perinatal. El sín-

drome de preeclampsia se caracteriza por edema, proteinuria e hipertensión después de las 20 semanas de gestación. El síndrome de eclampsia incluye crisis epilépticas y la triada preeclámpsica. Definir los términos *preeclampsia* y *eclampsia* de esta forma simplifica un trastorno complejo. Manifestaciones importantes y comunes, como hemorragia hepática, coagulación intravascular diseminada, desprendimiento placentario, edema pulmonar, papiledema, oliguria, cefalea, hiperreflexia, alucinaciones y ceguera parecen relativamente descuidadas en esta definición. Ocasionalmente, las crisis eclámpsicas pueden preceder a la triada clásica de la preeclampsia. Partiendo del razonamiento de que el edema pedal es inespecífico y está omnipresente durante el embarazo, un grupo de consenso recomendó que los médicos excluyeran el edema como criterio diagnóstico de preeclampsia, y concluyeron que la diada hipertensión y proteinuria es suficiente, más sensible y no menos específica (National High Blood Pressure Education Program Working Group, 2000).

Se desarrolla preeclampsia en aproximadamente el 4-8% de los embarazos en estudios prospectivos. La eclampsia representa casi la mitad de las hemorragias intracraniales y casi la mitad de los infartos cerebrales del embarazo y puerperio en hospitales franceses. En Estados Unidos las cifras son inferiores (14 y 24%, respectivamente). Estos estudios están plagados de problemas metodológicos y es difícil obtener cálculos precisos. Los síntomas neurológicos son más probables si la eclampsia se inicia en el posparto. La morbilidad materna aumenta si la eclampsia se produce a las 32 semanas de gestación. La preeclampsia aumenta un 60% el riesgo de ictus que se produce más de 42 días después del parto (Brown et al, 2006).

Carecemos de una prueba específica de laboratorio y sigue sin conocerse completamente su patógenesis. Las patologías que sitúan a la mujer en riesgo añadido de preeclampsia incluyen gestaciones multifetales, preeclampsia previa, diabetes mellitus, estados de hipercoagulabilidad, edad avanzada, dislipidemia, microalbuminuria, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, obesidad e hipertensión crónica. Si bien los estudios indican un aumento de los riesgos de restricción del crecimiento fetal, aborto espontáneo, embarazo ectópico, placenta previa y muerte fetal en mujeres que fuman durante el embarazo, paradójicamente, varios estudios indican que el tabaquismo reduce el riesgo de eclampsia y de hipertensión gestacional (Yang et al, 2005).

Los genetistas han asociado la preeclampsia con una variante molecular del gen del angiotensinógeno, y señalan una posible predisposición genética. Algunos investigadores postulan que el daño a la unidad vascular fetoplacentaria (como una placentación defectuosa) puede liberar productos tóxicos al endotelio, causando vasoespasmo difuso y lesión orgánica. Los investigadores apuntan hacia la forma soluble del tipo fms de la tirosinasa 1, sustancia producida en cantidades tóxicas por la placenta y que interviene en la reducción de los niveles de factores tróficos angiogénicos, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PlGF). La ausencia de estos factores tróficos puede conducir al síndrome clínico y patológico de la preeclampsia. Intervalos de tiempo cortos entre embarazos reducen el riesgo de preeclampsia (Skjaerven et al, 2002). Ninguna teoría explica satisfactoriamente la tendencia de la preeclampsia o la eclampsia que afecta principalmente a mujeres jóvenes primíparas.

En la autopsia de pacientes fallecidas por eclampsia, los patólogos encuentran edema cerebral, encefalopatía hipertensiva, hemorragias subaracnoidea, subcortical y petequiales, e infarto de múltiples áreas del cerebro y tronco cerebral. Las áreas más vulnerables son los lóbulos occipitales, parietales y las áreas divisorias. Aunque algunas de estas lesiones pueden producir crisis, la paciente puede no tenerlas.

Esta observación ha llevado a criticar que la definición de eclampsia basada únicamente en una crisis es demasiado restrictiva.

Dos teorías compiten para explicar la génesis de las lesiones cerebrales. La hipertensión puede reducir la protección que normalmente proporciona el esfínter arteriolar precapilar. La pérdida de autorregulación entonces produce una rotura de los frágiles capilares, produciendo hemorragias en anillo y trombosis. Por el contrario, la disfunción endotelial cerebral difusa puede desencadenar un espasmo cerebral generalizado, produciendo los mismos cambios patológicos.

En una revisión se observó que muchas mujeres con diagnóstico de eclampsia o preeclampsia tenían, retrospectivamente, presentaciones clínicas más compatibles con otras enfermedades, como infarto arterial, encefalopatía hipertensiva y TVC. La tendencia a diagnosticar toxemia, posiblemente por la frecuencia a la que normalmente se presenta el proceso, puede sobrestimar su incidencia en estudios epidemiológicos. El neurólogo debe considerar cuidadosamente diagnósticos alternativos.

Se considera hipertensión gestacional el aumento constante de la presión arterial igual a 140/90 sin proteinuria más de 20 semanas después de la concepción en una mujer previamente normotensa, que complica el 6% de los embarazos. Dentro de este grupo hay mujeres con hipertensión crónica no identificada e hipertensión transitoria del embarazo. Una cuarta parte desarrollará preeclampsia/eclampsia. La hipertensión leve transitoria no afecta a la madre ni al feto. Cuando el médico descubre una lesión en un órgano diana asociada a la hipertensión gestacional, la paciente se trata según las recomendaciones para la preeclampsia. Cuando la proteinuria ( $> 300$  mg en 24 horas) acompaña a la hipertensión gestacional, los médicos pueden diagnosticar preeclampsia y, aunque esta definición no se ha corroborado con la investigación, se utiliza comúnmente.

La *preeclampsia grave* se define como la magnitud del aumento de la presión arterial (normalmente una presión sistólica de 160 mmHg o una presión diastólica de 110 mmHg en dos ocasiones con una diferencia de al menos 6 horas entre sí con la paciente descansando en la cama), el grado de proteinuria (500 mg de proteínas en 24 horas o 3+ en muestras de orina aleatorias con 4 horas de diferencia entre sí por lo menos), presencia de lesión en órganos diana o síntomas de posible lesión en órganos diana (cefalea, dolor en el cuadrante superior derecho, trastorno visual o alteración del sensorio) en una mujer con preeclampsia. Aproximadamente del 4 al 14% de las mujeres con preeclampsia desarrollan un síndrome llamado HELLP (hemólisis, concentraciones elevadas de enzimas hepáticas y plaquetas bajas). Deben estar presentes los tres componentes. La hemólisis se detecta por frotis anormal de sangre periférica, una concentración de bilirrubina de 1,2 mg/dl o una concentración de lactato deshidrogenasa de 600 UI/l. Los niveles de las enzimas hepáticas se consideran aumentados cuando la aspartato aminotransferasa es dos veces superior al valor normal. Un recuento plaquetario inferior a  $100 \times 10^3/\mu\text{l}$  es bajo. Se considera que el síndrome HELLP es una forma grave de preeclampsia con una frecuencia elevada de daño maternofetal. Las pacientes presentan malestar, náuseas, dolor en el cuadrante superior derecho y vómitos. Ocasionalmente, el síndrome HELLP se presenta sin preeclampsia y se considera una entidad clínica separada.

Debe vigilarse estrechamente a las mujeres diagnosticadas de preeclampsia y a sus fetos (ACOG, 2002). Si la preeclampsia es grave o la hipertensión es más que leve (presión sistólica de 160 mmHg o diastólica de 105-110 mmHg), los grupos de consenso recomiendan metildopa y labetalol como tratamiento de primera línea. Normalmente se utiliza hidralazina.

La preeclampsia grave, la eclampsia y el síndrome HELLP requieren tratamiento definitivo. Normalmente las mujeres dan a luz a las 24-48 horas de la presentación y deben retirarse todos los productos gestacionales por parto vaginal o cesárea. Los expertos ofrecen planes de control expectante a mujeres que pueden esperar un tiempo para permitir la maduración de los pulmones del feto y la estabilización antes del parto (Haddad y Sibai, 2005; O'Brien y Barton, 2005).

El sulfato magnésico parenteral se utiliza ampliamente para tratar los síntomas de preeclampsia y eclampsia grave mientras la mujer espera el parto. En un gran ensayo clínico, las mujeres con hipertensión que dieron a luz recibieron fenitoína o sulfato magnésico. Entre las mujeres tratadas con sulfato magnésico, un número menor desarrolló crisis. En un análisis separado de mujeres con eclampsia, el tratamiento con sulfato magnésico redujo las crisis mejor que los regímenes que utilizaban diazepam o fenitoína. Sigue sin desvelarse el mecanismo de acción. La teoría más lógica indica que el sulfato magnésico afecta a la patogénesis de la enfermedad cerebral, produciendo un efecto secundario en las crisis más que actuar como un antiepiléptico. Normalmente, el fármaco se continúa hasta un día después del parto. Los FAE comúnmente utilizados para prevenir y controlar las crisis eclámpsicas incluyen barbitúricos, fenitoína y benzodiazepinas.

En algunas mujeres puede observarse púrpura trombocitopénica y síndrome hemolítico-urémico que pueden complicar la toxemia y el síndrome HELLP. Es común que se produzca la muerte o una enfermedad neurológica grave. La supervivencia puede mejorar con el uso de transfusiones de plasma y plasmáferesis.

El tratamiento con dosis bajas de aspirina fue eficaz en la prevención de la eclampsia en ensayos pequeños, pero en estudios más amplios de mujeres con alto riesgo de preeclampsia no se observaron beneficios con 60 mg diarios de aspirina. Investigadores franceses han reclamado los efectos beneficiosos de 100 mg diarios de aspirina si las dosis se administran hacia las 17 semanas de gestación. Las mujeres con un tiempo de hemorragia aumentado tuvieron más probabilidades de beneficiarse (Dumont et al, 1999). La combinación de aspirina con ketanserina, un bloqueador selectivo del receptor 2 de la serotonina, puede prevenir la preeclampsia en mujeres con hipertensión diagnosticada antes de las 20 semanas de gestación. Sin embargo, la opinión de consenso no ha reafirmado el uso de aspirina con o sin ketanserina para prevenir la preeclampsia.

## Bibliografía

- 
- Adab, N., Kini, U., Vintén, J., et al. 2004, The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 75, pp. 1575-1583
- Adeney, K. L., Williams, M. A., Miller, R. S., et al. 2005, Risk of preeclampsia in relation to maternal history of migraine headaches, *J Maternal-Fetal Neonatal Med*, vol. 18, pp. 167-172
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice. 2004, Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. ACOG Committee Opinion No. 299, *Obstet Gynecol*, vol. 104, pp. 647-651
- American College of Obstetricians and Gynecologists. 2002, Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, in *Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia*, ACOG Practice Bulletin Number 33, vol. 99, pp.159-167
- Bates, S. M., Greer, I. A., Hirsh, J., & Ginsberg, J. S. 2004, Use of antithrombotic agents during pregnancy: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy, *Chest*, vol. 126, pp. 627S-644S

- Batocchi, A. P., Majolini, L., Evoli, A., et al. 1999, Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy, *Neurology*, vol. 53, pp. 447-452
- Bermas, B. L. 2005, Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus—a tough pill to swallow? *N Engl J Med*, vol. 353, pp. 2602-2604
- Boskovic, R., Wide, R., Wolpin, J., et al. 2005, The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort, *Neurology*, vol. 65, pp. 807-811
- Boussier, M.-G., Canard, J., Kittner, S., et al. 2000, Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives & Hormone Replacement Therapy, *Cephalalgia*, vol. 20, pp. 155-156
- Brodie, M. J. 2006, Major congenital malformations and antiepileptic drugs: Prospective observations—High dose lamotrigine may be teratogenic, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 77, p. 145
- Brown, D. W., Ducker, N., Jamieson, D. J., et al. 2006, Preeclampsia and risk of ischemic stroke among young women: results from the stroke prevention in young women study, *Stroke*, vol. 37, pp. 1055-1059
- Chambers, C. D., Hernandez-Diaz, S., Van Marter, L. J., et al. 2006, Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn, *N Engl J Med*, vol. 354, pp. 579-587
- Chan, L. Y.-S., Tsui, M. H.-Y., & Leung, T. N. 2004, Guillain-Barre syndrome in pregnancy, *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 83, pp. 319-325
- Chan, W. S., Anand, S., & Ginsberg, J. S. 2000, Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature, *Arch Intern Med*, vol. 160, pp. 191-196
- Coppage, K. H., Hinton, A. C., Moldenhauer, J., et al. 2004, Maternal and perinatal outcome in women with a history of stroke, *Am J Obstet Gynecol*, vol. 190, pp. 1331-1334
- Coyle, P. K., Johnson, K., Pardo, L., & Stark, Y. 2003, Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate (Copaxone), *Neurology*, vol. 60, p. A60
- Crawford, P. 2002, Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception, *CNS Drugs*, vol. 16, pp. 263-272
- Day, J. W., Ricker, K., Jacobsen, J. F., et al. 2003, Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum, *Neurology*, vol. 60, pp. 657-664
- Dumont, A., Flahault, A., Beauvais, M., et al. 1999, Effect of aspirin in pregnant women is dependent on increase in bleeding time, *Am J Obstet Gynecol*, vol. 180, pp. 135-140
- Ellison, J., Thomson, A. J., Walker, I. D., & Greer, I. A. 2000, Thrombocytopenia and leucopenia precipitated by pregnancy in a woman with myasthenia gravis, *Br J Obstet Gynecol*, vol. 107, pp. 1052-1054
- EURAP Study Group. 2006, Seizure control and treatment in pregnancy. Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry, *Neurology*, vol. 66, pp. 354-360
- Gillman, G. S., Schaitkin, B. M., May, M., & Klein, S. R. 2002, Bell's palsy in pregnancy: a study of recovery outcomes, *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 126, pp. 26-30
- Gladstone, J. P., Dodick, D. W., & Evans, R. 2005, The young woman with postpartum "thunderclap" headache, *Headache*, vol. 45, pp. 70-74
- Gulick, E. E., & Halper, J. 2002, Influence of infant feeding method on postpartum relapse of mothers with MS, *Int J MS Care*, vol. 4, pp. 4-15
- Haddad, B., & Sibai, B. M. 2005, Expectant management of severe preeclampsia: proper candidates and pregnancy outcome, *Clin Obstet Gynecol*, vol. 48, pp. 430-440
- Hernán, M. A., Hohol, M. J., Olek, M. J., et al. 2000, Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis, *Neurology*, vol. 55, pp. 848-854
- Hernandez-Diaz, S., Werler, M. M., Walker, A. M., & Mitchell, A. A. 2000, Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects, *N Engl J Med*, vol. 343, pp. 1608-1614
- Hoff, J. M., Daltveit, A. K., & Gilhus, M. E. 2003, Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn, *Neurology*, vol. 61, pp. 1362-1366
- Hoff, J. M., Gilhus, M. E., & Daltveit, A. K. 2005, Pregnancies and deliveries in patients with Charcot-Marie-Tooth disease, *Neurology*, vol. 64, pp. 459-462
- Holmes, L. B., Harvey, E. A., Coull, B. A., et al. 2001, The teratogenicity of anticonvulsant drugs, *N Engl J Med*, vol. 344, pp. 1132-1138
- Holmes, L. B., Rosenberger, P. B., Harvey, E. A., et al. 2000, Intelligence and physical features of children of women with epilepsy, *Teratology*, vol. 61, pp. 196-202
- International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. 2004, Medical magnetic resonance (MR) procedures: protection of patients, *Health Physics*, vol. 87, pp. 197-216
- James, A. H., Bushnell, C. D., Jamison, M. G., & Myers, E. R. 2005, Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium, *Obstet Gynecol*, vol. 106, pp. 509-516
- Jeng, J.-S., Tang, S.-C., & Yip, P.-K. 2004, Incidence and etiologies of stroke during pregnancy and puerperium as evidenced in Taiwanese women, *Cerebrovasc Dis*, vol. 18, pp. 290-295
- Kaaja, E., Kaara, R., Matila, R., & Hiilesmaa, V. 2002, Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate, *Neurology*, vol. 58, pp. 549-553
- Kanal, E., Barkovich, A. J., Bell, C., et al. 2007, ACR guidance document for safe MR practices: 2007, *AJR Am J Roentgenol*, vol. 188, pp. 1447-1474
- Kaunitz, A. M. 2000, Update in contraception: injectable contraception. New and existing options, *Obstet Gynecol Clin North Am*, vol. 27, no. 4, pp. 741-780
- Klein, C. J., Dyck, P. J. B., Friedenberg, S. M., et al. 2002, Inflammation and neuropathic attacks in hereditary brachial plexus neuropathy, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 73, pp. 45-50
- Lee, A. G., Pless, M., Flalardeau, J., et al. 2005, The use of acetazolamide in idiopathic intracranial hypertension during pregnancy, *Am J Ophthalmol*, vol. 139, pp. 855-859
- Lim, W., Crowther, M. A., & Eikelboom, J. W. 2006, Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review, *JAMA*, vol. 295, pp. 1050-1057
- Magne, N., Marcié, S., Pignol, J. P., et al. 2001, Radiotherapy for a solitary brain metastasis during pregnancy: a method for reducing fetal dose, *Br J Radiol*, vol. 74, no. 883, pp. 638-641
- Manconi, M., Govoni, V., De Vito, A., et al. 2004, Restless legs syndrome and pregnancy, *Neurology*, vol. 64, pp. 1065-1069
- Mehraein, S., Ortwin, H., Busch, M., et al. 2003, Risk of recurrence of cerebral venous and sinus thrombosis during subsequent pregnancy and puerperium, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 74, pp. 814-816
- Mills, J. L. 2006, Depressing observations on the use of selective serotonin-reuptake inhibitors during pregnancy, *N Engl J Med*, vol. 354, pp. 636-638
- Morrow, J., Russell, A., Guthrie, E., et al. 2006, Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 77, pp. 193-198
- Murugappan, A., Coplin, W. M., Al-Sadat, A. N., et al. 2006, Thrombolytic therapy of acute ischemic stroke during pregnancy, *Neurology*, vol. 66, pp. 768-770
- National High Blood Pressure Education Program Working Group. 2000, Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol*, vol. 183, suppl., pp. 1-22
- Niebyl, J. R., & Goodwin, T. M. 2002, Overview of nausea and vomiting of pregnancy with an emphasis on vitamins and ginger, *Am J Obstet Gynecol*, vol. 186, suppl., pp. 253-255
- O'Brien, J. M., & Barton, J. R. 2005, Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome, *Clin Obstet Gynecol*, vol. 48, pp. 460-477
- Polizzi, A., Hudson, S. M., & Vincent, A. 2000, Teratogen update: maternal myasthenia gravis as a cause of congenital arthrogryposis, *Teratology*, vol. 62, pp. 332-341
- Roine, S., Poyhonen, T., Timonen, S., et al. 2005, Neurologic symptoms are common during gestation and puerperium in CADASIL, *Neurology*, vol. 64, pp. 1441-1443
- Salonen Ros, H., Lichtenstein, P., Bellocchio, R., et al. 2001, Increased risks of circulatory disease in late pregnancy and puerperium, *Epidemiology*, vol. 12, pp. 456-460
- Sanees, G., Granella, F., Nappi, R. E., et al. 2003, Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study, *Cephalalgia*, vol. 23, pp. 197-205
- Sandberg-Wollheim, M., Frank, D., Goodwin, T. M., et al. 2005, Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis, *Neurology*, vol. 65, pp. 802-806
- Shaner, D. M., Orr, R. D., Drought, T., et al. 2004, Views and reviews. Really most SINCERELY dead: Policy and procedure in the diagnosis of death by neurologic criteria, *Neurology*, vol. 62, pp. 1683-1686, including online only material from



- the Council on Ethical Affairs of the California Medical Association, accessed August 11, 2007
- Shehata, H. A., Nelson-Piercy, C., & Khamashta, M. A. 2001, Antiphospholipid (Hughes) syndrome: management of pregnancy in antiphospholipid syndrome, *Rheum Dis Clin North Am*, vol. 27, pp. 643-659
- Shmorgun, D., Chan, W. S., & Ray, J. G. 2002, Association between Bell's palsy in pregnancy and preeclampsia, *QJ Med*, vol. 95, pp. 359-362
- Silva, C. A., Sultan, S. M., & Isenberg, D. A. 2003, Pregnancy outcome in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy, *Rheumatology*, vol. 42, pp. 1-5
- Skjaerven, R., Wilcox, A. J., & Lie, R. T. 2002, The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia, *N Engl J Med*, vol. 346, pp. 33-38
- Stein, P. D., Alpert, J. S., Bussey, H. I., et al. 2001, Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves, *Chest*, vol. 119, suppl., pp. 220-227
- Stevenson, C. B., & Thompson, R. C. 2005, The clinical management of intracranial neoplasms in pregnancy, *Clin Obstet Gynecol*, vol. 48, pp. 24-37
- Tincani, A., Branch, W., Levy, R. A., et al. 2004, Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome, *Lupus*, vol. 13, pp. 524-529
- Verstraete, M., Prentice, C. R. M., Samama, M., & Verhaeghe, R. A. 2000, European view on the North American Fifth Consensus on Antithrombotic Therapy, *Chest*, vol. 117, pp. 1755-1770
- Viinikainen, K., Heinonen, S., Eriksson, K., & Kalviainen, R. 2006, Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy, *Epilepsia*, vol. 47, pp. 186-192
- Vintén, J., Adab, N., Kini, U., et al. 2005, Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero, *Neurology*, vol. 64, pp. 949-954
- Von Wald, T., & Walling, A. D. 2002, Headache during pregnancy, *Obstet Gynecol Surv*, vol. 57, pp. 179-185
- Vukusic, S., Hutchinson, M., Hours, M., et al., and the Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. 2004, Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse, *Brain*, vol. 127, pp. 1353-1360
- Witlin, A. G., Mattar, F., & Sibai, B. M. 2000, Postpartum stroke: A twenty-year experience, *Am J Obstet Gynecol*, vol. 183, pp. 83-88
- Yang, Q., Wen, S. W., Smith, G. N., et al. 2006, Maternal cigarette smoking and the risk of pregnancy-induced hypertension and eclampsia, *Int J Epidemiol*, vol. 35, pp. 288-293

# ÍNDICE ALFABÉTICO

NOTA: los números de página seguidos de la letra *i* indican figuras y seguidos de la letra *t*, tablas.

- A**
- Abacavir, 1548t
- Abciximab, AVC, 1216
- Abetalipoproteinemia, 1659-1660, 1790, 2146, 2303-2304
- Absceso cerebral, 1436-1440
- afasia, 162
- cardiopatías congénitas, 1074
- cirugía urgencia, 946, 946f
- diagnóstico, 1437-1438f, 1437-1439 diferencial, 1439
- infección VIH, 1561, 1562f
- lóbulo frontal, 1437
- manifestaciones clínicas, 1437
- neonatal, 2484
- paciente inmunodeprimido, 1439
- patógenos, 1439
- resonancia magnética, 528, 531f, 565, 569f, 1437-1438f, 1439
- tratamiento, 1439-1440
- epidural, 2188
- craneal, 1441, 1441f
- medular, 1442
- abuso drogas, 1685
- dolor, 433, 1442
- imágenes, 609, 611f, 1443f
- tratamiento, 947, 1442
- hipofisario, 946
- psoriasis, 2259-2260
- retroperitoneal, 446
- Abulia, 126
- frente coma, 42t, 42-43
- Abuso sexual, infección VIH pediátrica, 1569
- sustancias, 1679-1686. *Ver también* Alcohol, consumo, acamprosato
- agentes anestésicos, 1683
- alucinógenos, 1683-1684
- anticolinérgicos, 1683
- AVC, 196f, 1196, 1684t, 1684-1685
- catatonía, 123
- cocaína, 1682-1683, 1684-1685
- complicaciones neurológicas, 1679, 1680t, 1684t, 1684-1685
- detección, 1679-1680, 1680t
- epidemiología, 1679
- estimulantes, 1682-1683
- hemorragia intracranial, 1238-1239, 1239f
- hipnóticos, 1681-1682
- infección, 1685
- inhalantes, 1683
- marihuana, 1683
- mielopatía, 1685-1686
- miopatía, 1686
- neuropatía, 1686
- opioides, 1680-1681
- plexopatía, 1686
- rabdomiólisis, 1686
- sedantes, 1681-1682
- trastornos psiquiátricos, 116, 116t
- Abuso sustancias, vasculitis SNC, 1305
- Acamprosato, alcoholismo, 884
- Acatasia, 325
- accidente cerebrovascular, demencia posterior, 112
- manía posterior, 111
- síndrome Fregoli, 112
- trastornos psiquiátricos posteriores, 111-112
- Accidentes tráfico, somnolencia diurna excesiva, 1975-1976
- Aceite Lorenzo, 1781, 1782t, 2303
- Acetaminofeno, dolor crónico, 912, 912t
- Acetato glatirámico, esclerosis múltiple, 826, 1619
- Acetazolamida, ataxia episódica, 1823
- convulsiones, 1954
- embarazo, 2500
- hipertensión intracraneal idiopática, 1718
- migraña hemipléjica familiar, 1822
- miotonía agravada potasio, 1819
- parálisis periódica hiperpotasémica, 1817
- hipopotasémica, 1817
- Acetilcolina, 884-887
- déficit, delirium, 32
- distribución, 884-885
- estados patológicos, 883t, 886, 887t
- receptores, 885
- anticuerpos, 2405
- dejar fumar, 886
- ganglios basales, 2099
- miastenia gravis, 887
- muscarínicos, 886, 887t
- nicotínicos, 885-886, 887t, 1814f, 1814-1815
- transferasa, deficiencia, 1875, 1882-1883, 2415
- Acetilcolinesterasa, 885
- Acetoacetil-CoA tiolasa, 1790
- Aciclovir, encefalitis herpes simple, 1472t, 1475
- infección virus herpes B, 1481
- simple neonatal, 2485
- varicela zóster, 1476
- Acidemia glutámica, 1778t
- isovalérica, 1778t
- orgánica, 1778t, 1788t, 1788-1789
- propiónica, 1778t
- Ácido (+)-trans-1-aminociclopentano-1,3-dicarboxílico (ACPD), 879
- acetilsalicílico, profilaxis migraña, 2051
- aminolevulinico, 2299, 2300t
- domoico, 1697
- fólico, interacción antiepilépticos, 2501
- folínico, errores congénitos metabolismo, 1782t
- Ácido y-aminobutírico, 876-878
- convulsiones, 1942
- distribución, 876
- encefalopatía hepática, 1641-1642
- receptores, 876-877, 877f
- convulsiones, 1942
- efecto alcohol, 884
- y-hidroxibutírico, cataplejía, 2014
- metilmalónico, suero, deficiencia vitamina B<sub>12</sub>, 1657, 1658t
- nicotínico, deficiencia, 1660-1661, 2344
- suplementos, 1661
- ribonucleico (ARN), transcripción, 793-794, 794f
- valproico, 899
- convulsiones, 1949t, 1953
- estado epiléptico, 1940
- metabolismo hepático, 870t
- migraña, 913, 2050
- Ácidos grasos, cadena muy grande, acumulación, 2204
- encefalopatía hepática, 1642
- metabolismo, trastornos, 384-385
- oxidación, defectos, 1789-1790
- Acidosis metabólica, 1708
- Aciduria arginosuccínica, 1778t
- Acinesia, 125, 126-127
- definición, 126
- direccional, 126
- endoevocada, 126
- enfermedad Parkinson, 129, 298, 306
- espacio acción, 126
- exoevocada, 126
- exploración, 126-127
- lesiones lóbulo frontal, 129
- mixta, 126
- parte corporal, 126
- respuesta estímulos, 126
- tipos, 126
- Acinetopsia, 138
- Acondroplasia, 2170, 2170t
- ACPD (ácido (+)-trans-1-aminociclopentano-1,3-dicarboxílico), 879
- Acilamida, 1670
- Acromatopsia, 138
- Acromegalia, 846t, 846-847
- apnea central sueño, 2004
- neuropatía periférica, 2349
- tratamiento, 852
- Actigrafía, 2009, 2012f, 2013f
- Actinomicosis, 1457-1458, 1458f
- Activación muscular alternante piernas, 2002
- Activador plasminógeno tisular, AVC, 217t, 1215-1217
- hiperagudo, 979, 979t, 980t
- pediátrico, 1289
- hemorragia intracranial, 1236-1237
- Actividad 8,460, 466-468, 467f, 468f
- sexual, cefalea, 2065
- Acúfenos, 256, 257
- tratamiento, 752
- Acupuntura, 1031
- Adaptación conductual, rehabilitación neurológica, 1016
- Adenoma hipofisario, 848, 848t, 852, 1067-1068, 1069f
- embarazo, 2499
- imágenes, 551, 551f, 552f
- niños, 1085
- secretor gonadotropina, 847-848, 852
- hormona estimulante tiroidea, 852
- tratamiento, 954, 1362
- vellosos, 2395
- ADN, blotting Southern, 801, 802f
- estructura, 793, 793f
- mitocondrial, 1797-1801, 1799f
- anticuerpos, 1806
- carga mutación, 1801
- herencia materna, 1800-1801
- heteroplasma, 1801
- inclusiones paracristalinas, 1802, 1802f
- mutación, 792, 792f, 1797-1798, 1799f, 1800t, 1806-1807. *Ver también* Trastornos mitocondriales
- segregación mitótica, 1801
- vías metabólicas, 1799f, 1801-1802
- transcripción, 793, 793f
- vector, 801-802
- Adormecimiento, 370, 407. *Ver también* Debilidad
- Adrenalina, 889-891
- receptores, 890
- Adrenoleucodistrofia, 1782t, 1787t, 2204
- déficits cognitivos, 1916
- imágenes, 560
- Adrenomieloneuropatía, 1787t, 2204-2205, 2302-2303
- frente esclerosis múltiple, 1614
- Afasia, 148-158
- absceso cerebral, 162
- alexia, 157-158
- anómica, 153, 154t
- Broca, 148t, 148-149, 150f, 1035
- conducción, 152-153, 153t
- cruzada, 147
- definición, 145
- diagnóstico diferencial, 162-163
- enfermedad Alzheimer, 159-160, 1873-1874
- epiléptica, 162-163
- evaluación, 160, 161f
- global, 152, 153t
- ictus, 162, 1034-1035, 1901
- infección cortical, 343-344