

NEUROLOGÍA CLÍNICA

# Neurología y mujer



Soluciones pensando en ti

[www.almirall.com](http://www.almirall.com)

[www.solucionesalmirall.com](http://www.solucionesalmirall.com)





NEUROLOGÍA CLÍNICA

# Neurología y mujer

**COORDINADOR**

**Jesús Porta Etessam**

Servicio de Neurología  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid



Realización: LUZÁN 5, S. A.  
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14  
28027 Madrid  
e-mail: luzan@luzan5.es  
<http://www.luzan5.es>

Título original: Neurología clínica. Neurología y mujer  
© 2013, Los autores. Todos los derechos reservados.  
ISBN: 978-84-7989-XXX-X. Depósito legal: XXXXXXXXXXXXX

El contenido de esta información refleja las conclusiones y hallazgos propios de los autores. En ningún caso ni la editorial ni el patrocinador de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los temas. Los titulares del *copyright* se oponen expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal).

# Índice

<b>Prólogo</b>	<b>7</b>
<b>Introducción</b>	<b>9</b>
<b>Objetivos docentes generales</b>	<b>10</b>
<b>1. Fisiología de la mujer</b>	<b>11</b>
Dra. Almudena Gurría de la Torre	
<b>2. Cefalea y embarazo</b>	<b>23</b>
Dra. Natàlia Mas Sala y Dra. Patricia Pozo Rosich	
<b>3. Complicaciones vasculares del embarazo</b>	<b>39</b>
Dra. Ana Morales Ortiz	
<b>4. Epilepsia y mujer</b>	<b>55</b>
Dra. Rosa Ana Saiz Díaz	
<b>5. Enfermedades neurodegenerativas y mujer</b>	<b>69</b>
Dra. Rocío García Ramos	
<b>Anexo. Vademécum de la mujer embarazada</b>	<b>81</b>
Dra. Lidia Gómez Vicente	



# Coordinador

**Dr. Jesús Porta Etessam**

Servicio de Neurología  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

# Autores

**Dra. Rocío García Ramos**

Servicio de Neurología  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

**Dra. Lidia Gómez Vicente**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Quirón Madrid. Madrid

**Dra. Almudena Gurría de la Torre**

Servicio de Ginecología  
Clínica Tambre. Madrid

**Dra. Natàlia Mas Sala**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**Dra. Ana Morales Ortiz**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

**Dra. Patricia Pozo Rosich**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**Dra. Rosa Ana Saiz Díaz**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid



# Prólogo

La Neurología es una especialidad joven pero que en los últimos años ha experimentado un crecimiento espectacular. Esta continua evolución hace que sea necesaria una actualización mantenida que permita tratar a los pacientes de una manera adecuada. No solo desde un punto de vista terapéutico, sino también diagnóstico. ~~En los últimos años~~ se han descrito nuevas entidades que responden a tratamientos específicos, y que además cambien el pronóstico de los pacientes. Es inevitable seguir disfrutando de este complejo mundo pero, por este mismo motivo, no es infrecuente mirar la altura que nos queda por recorrer y el terreno ya avanzado y pensar que es un objetivo inalcanzable.

Este aspecto ha hecho que en los últimos años se creen unidades con especial dedicación a aspectos concretos de la Neurología como epilepsia, patología vascular o trastornos del movimiento y que, por otro lado, la asistencia neurológica hospitalaria sea de las más complejas. Actualmente en las plantas de Neurología se atienden casos excepcionales que requieren un tratamiento específico.



Por otro lado, disponemos de múltiples tratamientos para patología considerada menos grave pero que altera claramente la calidad de vida. Existe un cambio de concepto por lo que permitir hacer una vida normal a los pacientes es fundamental. Enfermedades como la migraña disponen de más de 20 tratamientos eficaces, o del adecuado manejo de cuadros neurológicos.

Las técnicas complementarias actuales permiten, como continuación de la evaluación clínica, delimitar el diagnóstico diferencial o confirmar el cuadro clínico. Esto lleva la responsabilidad de conocer su valor, dirigirlos adecuadamente y saber interpretarlas. Por otro lado, es labor del clínico el poner en su lugar a las nuevas técnicas o secuencias y encontrar su sitio.

En la asistencia en Urgencias, el neurólogo tiene un papel insustituible en países con adecuados recursos sanitarios. El manejo adecuado del ictus cambia definitivamente la vida de los enfermos. El diagnóstico y tratamiento precoz de las encefalitis y meningitis marcan el pronóstico a largo plazo, o la evaluación del paciente neuroncológico, donde una adecuada aproximación permite una evidente mejoría en la calidad de vida.

Obras como *Neurología clínica* no pretenden abarcar extensamente la Neurología ni entrar en aspectos teóricos complejos. Su objetivo es ser un recurso diseñado para la práctica diaria del especialista escrito por personas con especial dedicación a un determinado aspecto de la Neurología. Por este motivo, hemos seleccionado profesionales con especial interés por la docencia y con un diseño de la obra que busca dicho objetivo: con objetivos docentes en cada capítulo, "resaltados" con las ideas claves y bibliografía recomendada.

Esperamos que esta obra sea de su interés y le aporte información útil en su práctica clínica diaria.

**Jesús Porta Etesam**



# Introducción

En el primer número de *Neurología clínica* hemos decidido tratar un tema complejo y frecuente en la práctica clínica habitual: las enfermedades neurológicas en la mujer. Tanto el embarazo como la lactancia son épocas especiales donde los tratamientos son básicos para mejorar la calidad de vida de la paciente y, por otro lado, debemos cuidar al futuro niño. Esta dualidad, y en ocasiones la falta de estudios, hacen complejo el manejo de los pacientes. Por otro lado, los cambios hormonales evolutivos hacen que la incidencia y el comportamiento de las enfermedades sean dinámicos.

En el primer apartado, la Dra. Gurría, ginecóloga, nos explica los ciclos propios de la mujer. Estos son los que justificarán los cambios que posteriormente detallaremos en los siguientes artículos. Desde el cambio en la menarquia, a las modificaciones propias del ciclo menstrual, el embarazo, lactancia o menopausia serán claves para entender las variaciones observadas en algunas enfermedades.

Las Dras. Más y Pozo analizan detalladamente en el segundo capítulo un tema de gran importancia: la cefalea en la mujer, donde el diagnóstico y el tratamiento es básico. No solo es clave valorar las entidades que con más frecuencia aparecen en la mujer, sino aspectos terapéuticos fundamentales que debemos tener en cuenta.

La Dra. Morales realiza un detallado análisis de la mujer y el ictus. No solo existen diferencias en la incidencia de la patología cerebrovascular, sino que en ocasiones el manejo debe ser distinto. Es la primera causa de fallecimiento en las mujeres y todos debemos sensibilizarnos haciendo campañas de prevención y concienciación de los síntomas para facilitar su asistencia precoz.

La epilepsia es una enfermedad frecuente y que debe ser manejada adecuadamente. El tratamiento en las mujeres jóvenes conlleva una responsabilidad que es el adecuado seguimiento de la mujer embarazada. La Dra. Saiz analiza detalladamente los aspectos fundamentales que nos permiten manejar adecuadamente a nuestras pacientes con epilepsia.

En los últimos años, hemos observado un crecimiento extenso en el conocimiento de las enfermedades neurodegenerativas. Con prevalencias diferentes entre los hombres y mujeres, la influencia hormonal se ha considerado un factor implicado en su fisiopatología. La Dra. García realiza una completa revisión de las implicaciones de estos factores en las distintas etapas evolutivas de la mujer.

Finalmente, la Dra. Gómez ha elaborado un práctico vademécum con consejos prácticos y criterios de seguridad dirigido a marcar las pautas terapéuticas en la mujer embarazada.

Esperamos que esta práctica obra sea de su interés y que los objetivos que con tanta ilusión hemos planteado se cumplan. Por otro lado, queríamos agradecer a Almirall su patrocinio, sin el cual no habría sido posible la realización de la obra y a Luzán 5 por su labor editorial.

## **OBJETIVOS DOCENTES GENERALES**

- Conocer el ciclo fisiológico de la mujer y los cambios hormonales.
- Conocer los tratamientos para las crisis y preventivos de las cefaleas más adecuados en la mujer embarazada y en la lactancia
- Conocer los aspectos particulares de la patología cerebrovascular en la mujer embarazada.
- Conocer el tratamiento más adecuado para la epilepsia en la mujer embarazada, los riesgos y los cambios en la biodisponibilidad
- Reconocer los aspectos especiales de las enfermedades neurodegenerativas en la mujer
- Conocer y poder consultar los tratamientos más adecuados para la mujer embarazada y los riesgos que implican.

# 1. FISIOLÓGÍA DE LA MUJER

Almudena Gurría de la Torre

## OBJETIVOS DOCENTES

- Conocimiento de las etapas principales en la vida de la mujer.
- Conocimiento del ciclo ovárico.
- Aproximación al folículo ovárico.
- Conocimiento de los cambios hormonales a lo largo de la vida de la mujer.
- Conocimiento de la doble función ovárica: reproductiva y endocrina.

## APROXIMACIÓN HISTÓRICA

El desarrollo femenino, los cambios que suceden a lo largo de la vida de la mujer y sus causas han sido motivo de estudio y de controversia a lo largo de los tiempos.

Remontándonos a la antigua Grecia y a Hipócrates, a pesar de que la mujer no era atendida por médicos de forma habitual, dos tratados de Anatomía y Fisiología de la Mujer forman parte del *Corpus Hippocraticum* titulados *Sobre las enfermedades de la mujer*. Los escritos hipocráticos difieren en muchos aspectos de las teorías posteriormente postuladas por Aristóteles y desarrolladas por Galeno.

Las teorías sobre Anatomía y Fisiología tuvieron un cambio importante en Alejandría, ya que en esta época comenzaron a realizarse disecciones de cadáveres. Destaca Herófilo (padre de la Anatomía), primero en describir los ovarios, al haber realizado disecciones en animales hembras. Sus teorías sobre la mujer y su bienestar son destacadas por Sorano y Galeno.

Durante el Imperio romano, numerosos textos sobre fisiología femenina fueron escritos. Celso en el siglo I d.C. escribió sus ocho libros *De Medicina*, con referencia a la fisiología femenina en el tercer volumen. Sorano, que ejerció la Medicina en Roma a finales de dicho siglo, escribió *La Ginacea*, cuatro libros sobre anatomía, fisiología y patología femeninas. Sus tratamientos fueron populares entre comadronas y otros curanderos para mujeres de la época, dada la baja agresividad de las curas.

A lo largo de la historia la fisiología femenina ha ido cobrando importancia dada su complejidad.

Galeno, nacido en Pérgamo, ejerció su actividad médica en Roma en la segunda mitad del siglo II d. C. Basó sus textos en los hipocráticos, aristotélicos y alejandrinos. Cabe destacar sus textos sobre Ginecología y sobre reproducción.

El *Corpus Hippocraticum*, los textos de Galeno y el Canon de Avicena constituyen el centro del estudio de la Medicina Clásica Occidental, con una influencia importantísima hasta el siglo XVIII.

A partir del Renacimiento, el desarrollo de la Medicina y de sus conocimientos se producen de forma más rápida que en los siglos anteriores. Surgen la Medicina experimental y posteriormente la Medicina basada en la evidencia. En el siglo XIX, aparece la endocrinología como ciencia médica, con el descubrimiento y secuenciación de las distintas hormonas femeninas. El nuevo conocimiento será el punto de inflexión a partir del cual estudiar el tratamiento de las enfermedades.

El objetivo de este capítulo es explicar la fisiología del aparato genital femenino de forma clara y concisa. Para ello, dividiremos de forma arbitraria en cuatro momentos principales el desarrollo de la mujer, coincidiendo con la presencia de cambios hormonales significativos en cada uno de ellos:

- Infancia.
- Pubertad.
- Madurez sexual.
- Menopausia.

## INFANCIA

El sexo fetal viene definido por la presencia o ausencia del cromosoma Y en el cariotipo embrionario, de forma que, en ausencia del mismo, los genitales externos fetales se diferenciarán siempre como femeninos<sup>1</sup>.

En la quinta semana del desarrollo embrionario se produce la migración de las células precursoras femeninas a la cresta genital para dar lugar a las oogonias. Estas se dividen por mitosis de forma que, en la semana 20 de gestación, el ovario femenino tiene unos seis millones de oogonias.

A partir de la octava semana de gestación, las oogonias realizan su primera división meiótica, permaneciendo en esta profase hasta la ovulación, y pasando a llamarse ovocitos primarios. Los ovocitos primarios están rodeados de una membrana basal y un conjunto de células formando el folículo primordial.

En el ovario femenino, en el nacimiento podemos encontrar entorno a dos millones de folículos primordiales; en la pubertad, la mujer dispone de unos 400.000 gametos, ya que el resto sufre un proceso de atrofia. De todos estos ovocitos, solo una milésima parte serán ovulados a lo largo de la vida reproductiva de la mujer<sup>2</sup>.

El ovario en la mujer tiene una doble función: la ya conocida función reproductiva y la función endocrina. El folículo ovárico consta de varios tipos de células, la principal es el ovocito o gameto femenino, que se encuentra rodeado de las células tecales y las células de la granulosa. Son estas células que rodean el ovocito las que ejercen su función endocrina. Las células de la granulosa producen estradiol (principal estrógeno femenino) a través de la aromatización de los andrógenos producidos en las células tecales. En el ovario se produce también progesterona, cuya función principal es la preparación del endometrio para la posible nidación del óvulo fecundado en caso de gestación<sup>1</sup>.

La infancia se puede definir como el periodo de vida que se extiende entre el nacimiento y la pubertad, con la aparición de la menarquía y el alcance de la madurez sexual.

Desde el punto de vista endocrinológico, la infancia viene marcada por la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. Durante la vida fetal, existe actividad pulsátil del eje, así como en el primer año de vida. Posteriormente, el hipotálamo deja de tener actividad. La causa no está del todo clara, pero se cree que se debe a un fenómeno de respuesta negativa a los estrógenos. Por lo tanto, la infancia viene definida por la ausencia de actividad ovárica, con bajos niveles de estrógenos y de gonadotropinas, insuficientes para producir la madurez de los órganos sexuales femeninos (figs. 1 y 2).

## PUBERTAD

La pubertad es el periodo de transición entre la infancia y la madurez sexual femenina, es el tiempo que transcurre entre el inicio de aparición de los primeros caracteres sexuales secundarios y la adquisición de la fertilidad. La duración de la pubertad es variable, entre tres y cinco años. La edad de aparición de la primera regla viene determinada genéticamente, se sabe que varía en función de diversos parámetros como la alimentación, la raza, la exposición a la luz o la localización geográfica. En el último siglo, probablemente por la mejora general de la salud infantil, la edad de aparición de la menarquía se ha adelantado significativamente. La edad media de inicio de desarrollo mamario (telarquía) se sitúa a los 10,2 años, según publicaciones recientes. La edad de aparición del vello púbico (pubarquía) a los 11,5 años<sup>3</sup>.

En el periodo embrionario la mujer tiene unos dos millones de folículos primordiales. Este número va cayendo exponencialmente, de modo que en el nacimiento la mujer tiene unos 400.000 gametos. La infancia viene marcada por la actividad ovárica y por la baja concentración de estrógenos.

### Evolución hormonal durante la vida

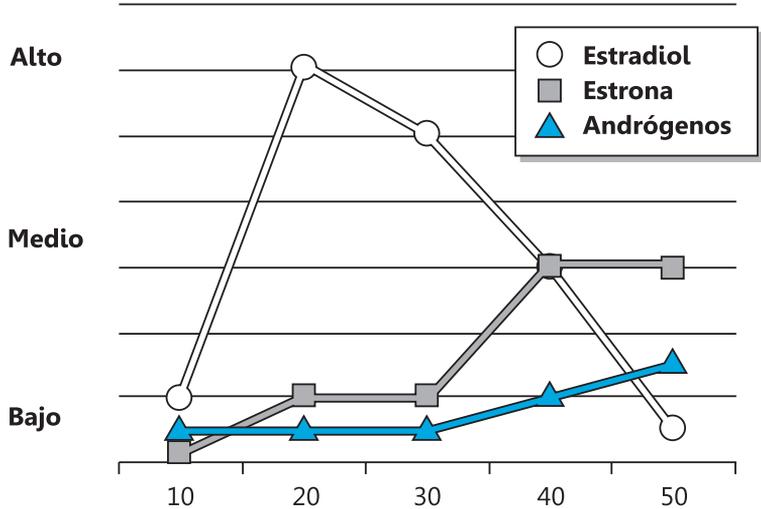


Figura 1. Evolución hormonal durante la vida (I).

### Evolución hormonal durante la vida

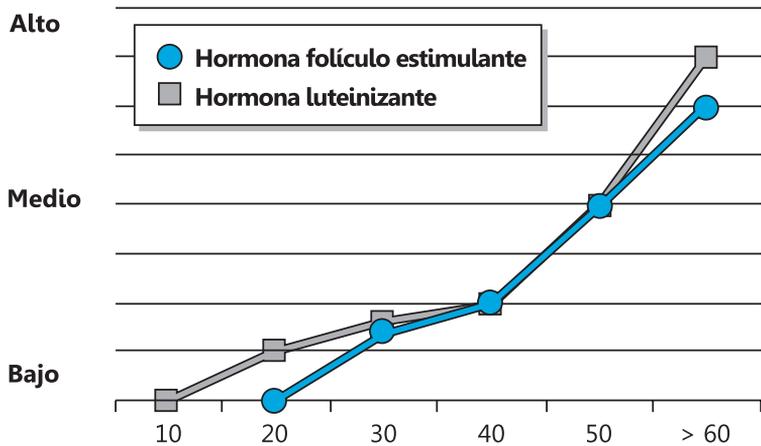


Figura 2. Evolución hormonal durante la vida (II).

La menarquia o primera menstruación es el signo de aparición más tardío en la pubertad femenina. Se produce generalmente después del pico más alto de velocidad de crecimiento somático. La edad media de aparición son los 12,5 años, suele darse antes en mujeres de raza negra que en aquellas de raza blanca<sup>4</sup>.

Desde el punto de vista fisiológico, se desconoce la causa exacta de la aparición de la menarquia en un momento determinado. La mayoría de los autores coinciden en que es necesario alcanzar un peso crítico y un porcentaje de grasa corporal determinado. En los últimos años, ha adquirido importancia una sustancia denominada leptina. Esta forma parte del tejido adiposo corporal y tiene receptores en el sistema nervioso central (SNC). Se ha postulado que podría actuar como señal de madurez en el SNC, reactivándose así el eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Al llegar la pubertad, el hipotálamo reactiva su función de secreción de GnRH, reactivándose asimismo la secreción pulsátil de gonadotropinas, primero nocturna y luego en picos cada 1,5-2 horas. Al mismo tiempo se produce un aumento de la producción de gonadotropinas hipofisarias y de estradiol ovárico. Este aumento de estradiol será el responsable del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Aumenta también la secreción de IGF-1, del que se deriva el crecimiento somático y la secreción de andrógenos, tanto periféricos como gonadales, apareciendo el vello axilar y púbico (fig. 3).

La pubertad es el periodo de transición entre la infancia y la madurez sexual femenina. En ella se produce el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios tras la activación del eje hipotálamo hipófisis ovario. Se produce asimismo la menarquia o primera menstruación.

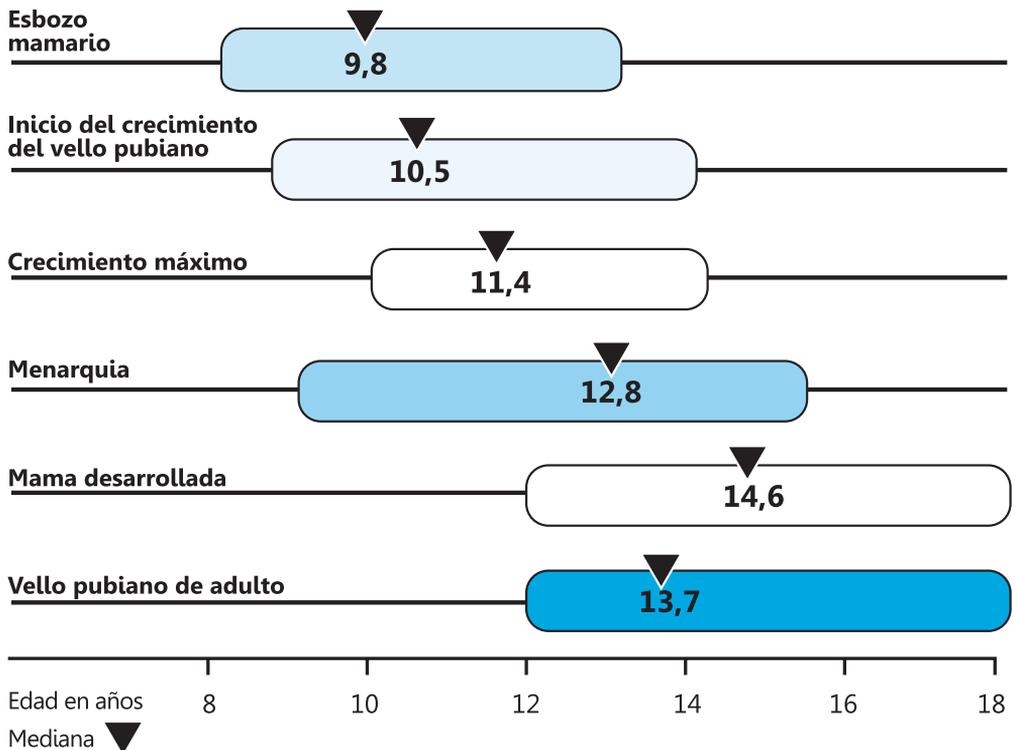


Figura 3. Cambios en la pubertad.

Desde la reactivación del eje hasta la madurez completa del mismo puede pasar un periodo variable de tiempo. Es importante destacar que los primeros ciclos femeninos después de la menarquia son en su mayoría anovulatorios: estos aparecen en la segunda mitad de la pubertad. Como media, hasta 5 años después de la menarquia, un 20 % de los ciclos son todavía anovulatorios<sup>4</sup>.

## MADUREZ SEXUAL

Podemos considerar la edad adulta al periodo comprendido entre la madurez sexual (desarrollo de los caracteres sexuales secundarios e inicio de ciclos menstruales en su mayor parte ovulatorios) y la menopausia.

Para comprender de manera correcta la fisiología femenina hay que conocer los cambios cíclicos que se producen en el organismo de la mujer todos los meses desde la pubertad.

Estos cambios vienen regulados por un complejo sistema endocrino que relaciona el SNC con el ovario, el eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

### El ciclo ovárico

Como se ha mencionado previamente, la mujer en su nacimiento posee unos dos millones de folículos primordiales, gran parte de los cuales sufren un proceso de atrofia. En la pubertad el ovario tiene unos 400.000 folículos primordiales disponibles para las futuras ovulaciones de la mujer. El ovario femenino tiene una doble función: reproductiva y endocrina. Primero es necesario conocer la estructura del folículo ovárico y su funcionamiento<sup>3</sup>.

#### *Anatomía del folículo ovárico (fig. 4)*

La primera estructura que se crea durante la vida fetal es el **folículo primordial**, formado por un ovocito primario (bloqueado en profase de la primera división meiótica), rodeado de una membrana basal y una capa de células alargadas denominadas células granulosas. Entre las semanas 20 y 24 de gestación, estas comienzan a dividirse y a producir mucopolisacáridos que se organizan alrededor del oocito formando la membrana pelúcida. Esta nueva estructura se denomina **folículo primario**<sup>5</sup>.

Estos folículos primarios presentes en el nacimiento, cada ciclo, o bien se atresian, o por fuera de la membrana basal las células del

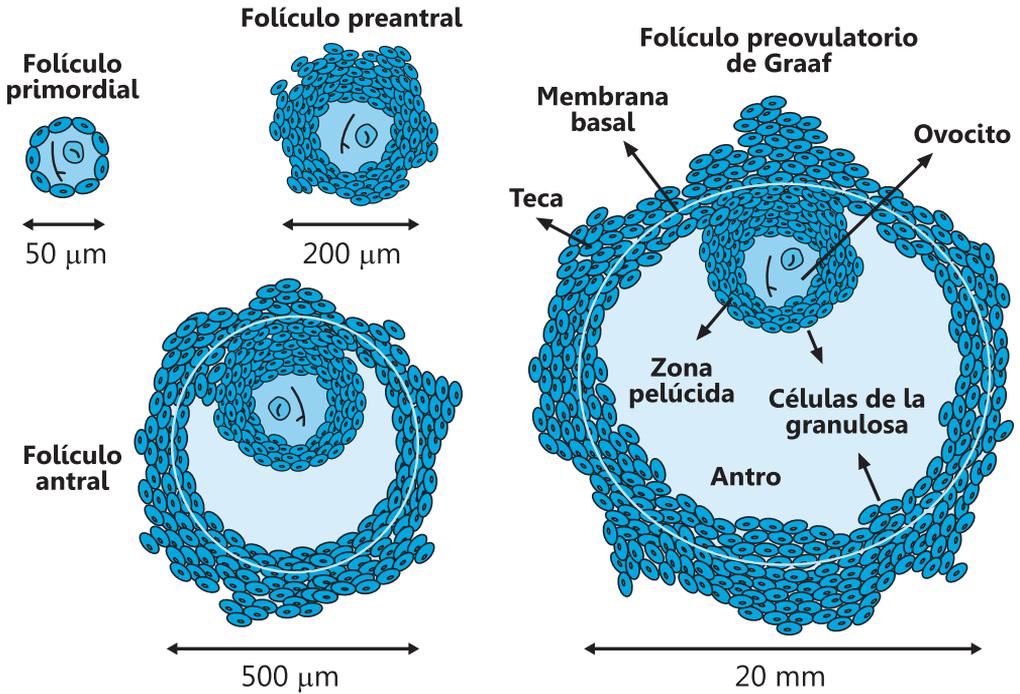


Figura 4. Anatomía del folículo ovárico.

estroma sufren una serie de cambios y se transforman en células tecales. Esta nueva estructura se denomina **folículo secundario**.

Las divisiones celulares continúan y se produce el acúmulo de líquido alrededor de las células de la granulosa, el ovocito se localiza en una posición excéntrica rodeado de unas capas de células granulosas formando el **folículo terciario**.

En cada ovulación solo uno de estos folículos se convertirá en el folículo dominante o **folículo de Graaf**, que aumentará de tamaño hasta aproximadamente los 20 mm y que contiene el ovocito que será expulsado hacia las trompas de Falopio.

### Regulación de la ovulación

El hipotálamo segrega la GnRH, hormona que ejerce un efecto de retroalimentación positiva hacia la hipófisis, estimulando la secreción de hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteínica (LH). Estas últimas van a ejercer su función sobre el ovario, regulando su actividad.

El ovario femenino alcanza su nivel máximo de importancia durante la madurez sexual (período comprendido entre la pubertad y la menopausia), ya que ejerce una doble función: función endocrina y función reproductiva

En cada ovulación se produce la selección de una cohorte de folículos, esta selección es gonadotropina-independiente, ya que los folículos primordiales no poseen receptores para FSH. Se desconoce la razón por la que se produce la selección de una cohorte folicular determinada. Es posible que el estímulo inicial se origine en el propio ovocito o en las células del estroma que lo rodean. Numerosas sustancias producidas en el ovario han sido descritas y relacionadas con la regulación autocrina del mismo. Destacan la inhibina, la activina, la folistatina y el activador del plasminógeno<sup>3</sup>.

En un momento determinado, las células de la granulosa expresan receptores para FSH, produciéndose así el crecimiento folicular gonadotropina-dependiente. La formación del antro folicular de una cohorte de folículos reclutados es un proceso que dura entre 50 y 60 días. El folículo primario comienza su crecimiento aproximadamente dos meses de ser ovulado<sup>2</sup>.

Podemos dividir el ciclo ovárico en tres fases (fig. 5):

→ *Fase folicular.* Se denomina así al periodo de uno 12-14 días previos a la ovulación. En ella se produce el crecimiento folicular gonadotropina-dependiente, hasta la formación y desarrollo del folículo dominante o folículo de Graaf.

Durante este periodo, la FSH se eleva de manera progresiva. Alrededor del día 6-7 del ciclo, los folículos adquieren mayor capacidad de secreción estrogénica y aumenta también la secreción de inhibina, de manera que se produce un fenómeno de retroalimentación negativa por la que disminuyen los niveles de FSH. Será esta disminución de la FSH transitoria la causa de que todos los folículos reclutados sufran un fenómeno de atresia, salvo aquel dominante que, al tener un número mayor de receptores para FSH en sus células granulosas, logre continuar su desarrollo<sup>2</sup>.

La LH, al igual que la FSH, aumenta sus niveles progresivamente durante esta fase, aunque en este caso, no sufre esta disminución transitoria, por lo que al final de la fase folicular encontraremos una relación FSH/LH mayor a 1.

→ *Fase periovulatoria.* Es el periodo de tiempo justo antes de la ovulación. El folículo dominante ha alcanzado su tamaño máximo, unos 20 mm, y la producción de estradiol también ha alcanzado su pico. Entre 18 y 24 horas antes de la ovulación, se produce un pico tanto de LH como de FSH, siendo mayor el primero.

→ *Fase luteínica.* Es el periodo de tiempo que se extiende desde la ovulación hasta la menstruación. Unos tres o cuatro días después de la ovulación, se forma el cuerpo lúteo por la acción de la

En cada ciclo ovárico existe una fase gonadotropina independiente y otra fase posterior regulada por el SNC, es decir, gonadotropina dependiente.

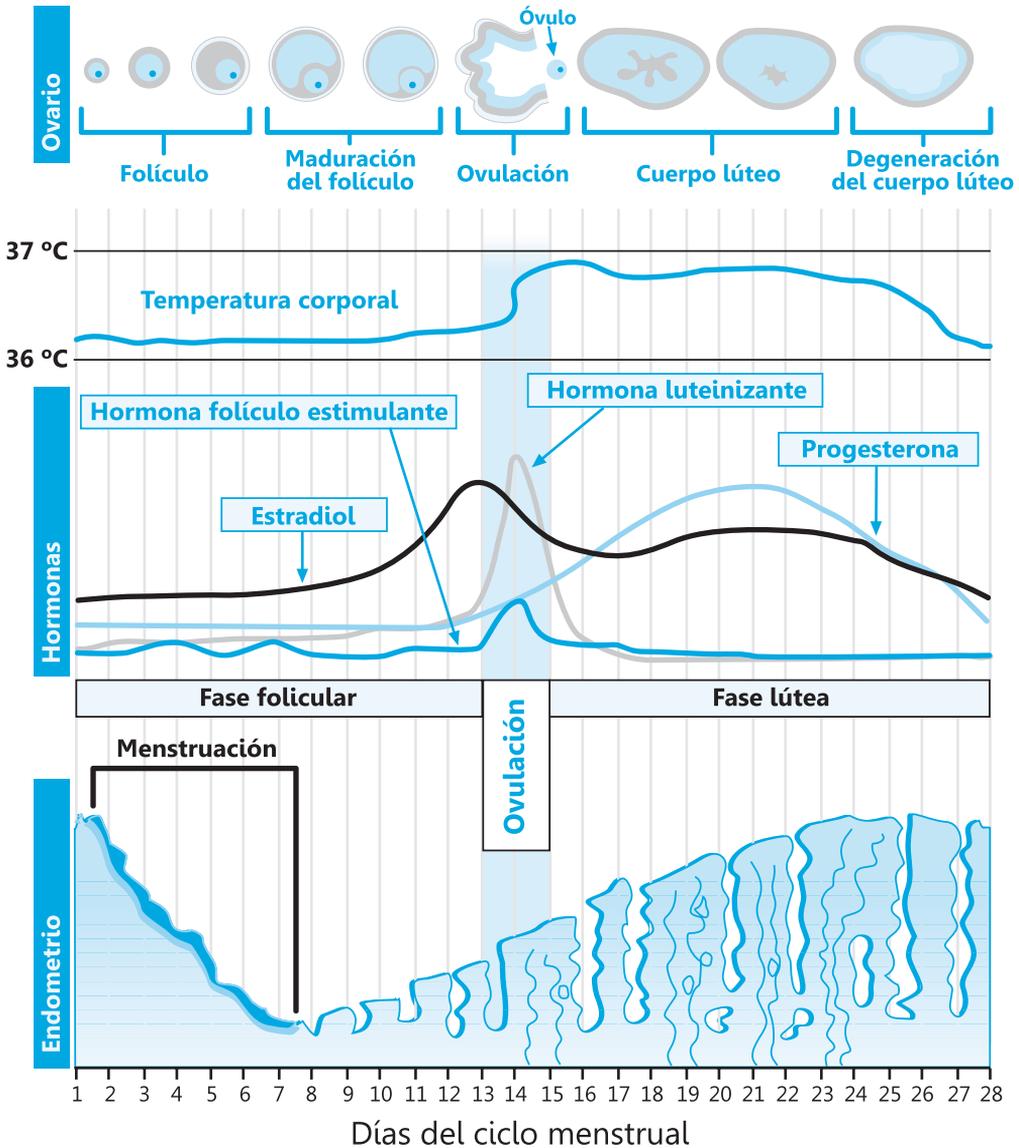


Figura 5. El ciclo menstrual.

LH. Este será el responsable de la actividad endocrina del ovario tras la ovulación, secretando progesterona principalmente. Con respecto a las gonadotropinas, en esta fase alcanzan su nivel más bajo. Al final de esta fase, previo a la menstruación, comienzan de nuevo a elevarse, sobre todo la FSH, que será responsable del nuevo reclutamiento folicular para el siguiente ciclo.

### ***Función endocrina del ovario***

Como se ha mencionado previamente, el ovario no tiene solo una función ovuladora sino que ejerce asimismo una función endocrina importante.

Durante la fase folicular, a medida que los folículos de la cohorte seleccionada crecen de tamaño, aumenta el número de sus células granulosas, que por aromatización de los andrógenos producidos por las células tecales, producen estradiol, el principal estrógeno ovárico. Los niveles de estradiol son máximos 24 horas antes de que se produzca el pico de LH preovulatorio. Se cree que los estrógenos ejercen una acción de respuesta positiva previa al pico ovulatorio de gonadotropinas<sup>6,7</sup>.

Durante la fase luteínica, por el estímulo de la LH se forma el cuerpo lúteo, cuya actividad principal es la secreción de progesterona, que en caso de fecundación, mantendrá la actividad hasta que la placenta tenga su función endocrina completa en torno a las semanas 11-12 de gestación.

- *Funciones de los estrógenos:* Los estrógenos ejercen numerosas funciones diversas en el organismo. Son los responsables de la maduración de los caracteres sexuales secundarios femeninos y del sistema reproductor. Sobre los huesos, aumentan la velocidad de crecimiento de los largos aunque cierran los cartílagos de conjunción. Alteran el perfil lipídico, aumentando la cantidad de HDL y disminuyendo el de LDL. Favorecen los mecanismos de vasodilatación, tienen receptores en las células del músculo liso endotelial, pudiendo aumentar la proliferación de las mismas y disminuyendo la efectividad de los mecanismos vasoconstrictores<sup>7</sup> (tabla I).
- *Funciones de la progesterona:* La función principal de la progesterona es preparar el endometrio para la nidación del óvulo fecundado. Produce la relajación uterina, disminuyendo la intensidad y frecuencia de las contracciones. Produce asimismo un aumento de la temperatura corporal<sup>8</sup> (tabla I).

Paralelamente a los cambios cíclicos que se producen en el ovario y que llevan a la ovulación, aparecen otros en el endometrio uterino. Este, por acción primero de los estrógenos y posteriormente de la progesterona, prepara sus células para recibir el embrión y que se produzca la implantación. En caso de que no haya implantación, parte de las células endometriales se descama, produciendo la menstruación.

**Las hormonas principales secretadas por el ovario son dos: los estrógenos y la progesterona.**

**Tabla I. Funciones de los esteroides ováricos**

Funciones de los estrógenos	Funciones de la progesterona
Maduración genital: útero, trompas, cuello	Relajación uterina
Crecimiento de los huesos largos Cierre de los cartílagos de conjunción	Preparación del endometrio para la nidación
Aumento del anabolismo	Maduración, diferenciación y funcionamiento de las células nerviosas. Regeneración axonal
Proliferación de los conductos galactóforos	Reducción del edema cerebral después de un traumatismo
Alteración del perfil lipídico	Diferenciación sexual del sistema nervioso central
Aumento de los mecanismos vasodilatadores	Influye en el comportamiento reproductivo, particularmente en la conducta de lordosis y en la conducta maternal
Distribución de la grasa periférica	

## MENOPAUSIA

La menopausia es el periodo de la vida femenina en el que se produce la retirada definitiva de la menstruación. Se considera que una mujer está en menopausia cuando desaparece la menstruación durante al menos 12 meses<sup>9</sup>.

La llegada de la menopausia no supone solo el cese de las ovulaciones en la mujer con la consecuente capacidad reproductiva, sino que es la pérdida de la función endocrina del ovario, con las repercusiones sistémicas que ello conlleva (tabla II).

La disminución de la capacidad endocrina ovárica comienza años antes de la menopausia. Se produce una disminución gradual de la secreción de estradiol y de sus niveles circulantes, dicha reducción se acompaña de un aumento de las gonadotropinas circulantes (FSH y LH). En esta época de la vida femenina, conocida como perimenopausia, inician los síntomas de falta de estrógenos. Una vez que los ovarios han dejado de funcionar, la producción de estrógenos se origina principalmente por conversión periférica de androstenodiona. Así, el estrógeno principal durante la menopausia deja de ser el estradiol para pasar a ser la estrona, de menor actividad biológica que el estradiol. La disminución en la secreción estrogénica produce un aumento relativo de los andrógenos circulantes, apareciendo en la mujer características androgénicas<sup>10</sup>.

**La menopausia es el periodo de la vida de la mujer caracterizado por la pérdida de la función reproductiva de la mujer y de la función endocrina del ovario. El estrógeno principal producido en la menopausia es la estrona, de menor capacidad biológica que el estradiol.**

**Tabla II. Clínica de la menopausia**

Clínica aguda	Clínica crónica
Inestabilidad vasomotora	Osteoporosis: sobre todo en porción distal de radio, cuerpos vertebrales y cuello femoral
Síntomas psicológicos: ansiedad, depresión, falta de memoria	Alteración del perfil lipídico: aumento del colesterol LDL y disminución del HDL
Tejido conectivo: disminución del grosor de la piel, sequedad de pelo, ojo seco	Enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares
Tejido urogenital: alteración del pH urinario, atrofia vaginal, sequedad	
Miscelánea: dolor mamario, calambres en miembros inferiores, cefaleas	

## BIBLIOGRAFÍA

1. García JA, Callejo J. Estimulación ovárica en Técnicas de Reproducción Asistida. Madrid: Glosa S.L.; 2010.
2. Angela R, Gregg P, Roger A. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. Human Reproduction Update. 2012; 18(1): 73-91.
3. Tresguerres JAF, Castillo C. Fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En: Fisiología Humana. 4.ª ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 2011. p. 1007-23.
4. Bajo JM. Fundamentos de Ginecología. Madrid: S.E.G.O; 2009.
5. Bajo JM, Coroleu B. Fundamentos de reproducción. Madrid: S.E.G.O; 2009.
6. Calaf J, Webb SM. Regulación central de la función gonadal. En: Fertilidad y esterilidad humanas. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2000.
7. Speroff L. Endocrinología ginecológica Clínica y Esterilidad. 2.ª ed. Madrid: Wolters Kluwer; 2006.
8. Gutierrez-García A, Contreras CM, Díaz-Meza JL. Actuación de la progesterona sobre el sistema nervioso central. Salud Mental. 200; 23(2): 42-8.
9. Cornellana MJ. La menopausia al inicio del siglo XXI. Madrid: Glosa S.L; 2009.
10. Castelo C, Haya J. Osteoporosis y Menopausia. 2.ª ed. Madrid: Panamericana; 2009.

## Bibliografía recomendada

- González J. Ginecología. 8.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
- Schorge JC, Shaffer JI, Williams. Ginecología. 1.ª ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2009.

## 2. CEFALEA Y EMBARAZO

Natàlia Mas Sala y Patricia Pozo Rosich

### OBJETIVOS DOCENTES

- Aplicar un correcto algoritmo diagnóstico y diagnóstico diferencial de la paciente gestante con cefalea.
- Entender la evolución de las principales cefaleas primarias (migraña y cefalea de tensión) durante la gestación y su manejo terapéutico.
- Reconocer los principales síntomas de alarma de las cefaleas durante el embarazo que nos obligan a descartar causas secundarias propias de la gestación.
- Conocer las principales causas de cefaleas secundarias (complicaciones no vasculares) durante el embarazo.

### INTRODUCCIÓN. CEFALEA DURANTE EL EMBARAZO

La cefalea es un síntoma que puede ser común durante el embarazo y puede aparecer tanto en mujeres que no la han padecido previamente o como empeoramiento de cefaleas previas preexistentes (migraña o cefalea de tensión). El embarazo en sí puede generar cefalea por los cambios hormonales y hemodinámicos propios de la gestación (aumento de estrógenos que conlleva congestión sanguínea y vasodilatación) o por cambios metabólicos (disminución de la glucosa sanguínea que puede generar cefalea y mareos); dichos cambios son más marcados durante el primer trimestre del embarazo. En el último trimestre del embarazo, también puede producirse cefalea debida a los desajustes posturales secundarios al aumento de peso. Otros factores que podrán contribuir a generar cefalea durante el embarazo serán el propio estrés de la gestación, mal descanso nocturno o cambios en la agudeza visual (cambios de refracción o acomodación propios del embarazo).

Dado que el debut de cefaleas primarias durante el embarazo no es habitual, la presencia de una cefalea *de novo* durante la gestación, o la existencia de cambios clínicos en las cefaleas preexistentes, obligará a un diagnóstico diferencial y a realizar estudios complementarios dirigidos a descartar causas secundarias. Durante el embarazo hay restricciones y limitaciones a nivel terapéutico por el riesgo de teratogenia y a nivel de la realización de estudios

radiológicos. Por tanto, será esencial para cualquier neurólogo o para cualquier otro especialista que trate a mujeres gestantes conocer la epidemiología y la historia natural de los distintos tipos de cefalea durante este periodo. Será necesario detectar las cefaleas secundarias que más típicamente se pueden presentar durante el embarazo por la gravedad y repercusión clínica que conllevan, con el fin de evitar demoras en el diagnóstico de patologías graves.

### Aproximación diagnóstica a la paciente gestante con cefalea

Aunque las cefaleas primarias pueden debutar durante la gestación, no es lo más habitual y, en este periodo, de forma más insistente que en otros de la vida fértil de una mujer, nos debemos asegurar de que el diagnóstico de migraña o cefalea de tensión se realiza por exclusión. Cuando una paciente gestante presenta una cefalea de nueva aparición, de alta intensidad o cambios en las características de cefaleas previas preexistentes, debemos descartar con seguridad causas secundarias.

Determinadas entidades clínicas que incluyen entre sus manifestaciones el dolor de cabeza pueden presentarse con mayor tendencia durante el embarazo o el posparto inmediato (tabla I). Será muy importante realizar una correcta anamnesis y exploración neurológica en toda paciente gestante con cefalea, sobre todo dirigida a detectar síntomas de alarma (tabla II) que nos obliguen a descartar cefaleas secundarias<sup>1</sup>.

**Tabla I. Principales causas de cefaleas secundarias durante el embarazo**

#### Complicaciones vasculares

- Hemorragia subaracnoidea (HSA)
- Ictus isquémico o hemorrágico
- Disección arterial
- Trombosis venosa cerebral
- Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible
- Preclampsia y eclampsia

#### Complicaciones vasculares

- Tumores cerebrales
- Infecciones. Meningitis
- Apoplejía hipofisaria
- Hipertensión intracraneal idiopática

Los cambios fisiológicos que acontecen en la gestación y el puerperio favorecen un estado de relativa hipercoagulabilidad que incrementa el riesgo de complicaciones vasculares (ictus isquémico, hemorrágico o trombosis venosa cerebral). Dichas complicaciones se amplían en el capítulo de "Complicaciones vasculares del embarazo". En el presente capítulo, nos centraremos en las complicaciones no vasculares que pueden cursar con cefalea y que se deben descartar.

Aunque el capítulo se centra básicamente en las causas de cefalea durante el embarazo, queremos citar aquellas más frecuentes y que se deben tener en cuenta en el posparto inmediato<sup>2</sup> (tabla III).

### Estudios complementarios. Neuroimagen durante el embarazo

La paciente con cefalea de nueva aparición durante la gestación debe ser valorada de forma multidisciplinar y en ocasiones por distintos especialistas (neurólogos, ginecólogos y a veces oftalmólogos). Será imprescindible, como en cualquier paciente, una anamnesis completa dirigida ante todo a descartar los síntomas de alarma anterior-

#### Tabla II. Principales síntomas de alarma en paciente gestante con cefalea

- 
- Cambios bruscos en el patrón de presentación de un dolor de cabeza en pacientes con cefalea preexistente
  - Síntomas o signos de focalidad neurológica
  - Síntomas de hipertensión intracraneal asociados (náuseas, vómitos, alteraciones visuales)
  - Cambios cognitivos o del nivel de conciencia
  - Cefalea de reciente comienzo durante la gestación, sin historia de cefalea previa
  - Cefalea en paciente gestante mayor de 40 años
  - Cefalea agravada o desencadenada por maniobras de Valsalva
  - Signos meníngeos
  - Historia de trauma craneal y/o cervical reciente
  - Historia de hipertensión arterial o alteración endocrina
  - Historia de patología cardiovascular o cerebrovascular previa
  - Antecedentes de punción lumbar
- 

#### Tabla III. Principales causas de cefalea en el posparto inmediato<sup>2</sup>

- 
- 39 % Cefalea de tensión
  - 24 % Eclampsia
  - 16 % Cefalea pospunción lumbar
  - 11 % Migraña
  - 3 % Apoplejía hipofisaria o trombosis venosa
  - 1 % Lesiones ocupantes de espacio
-

mente mencionados y una exploración neurológica exhaustiva para descartar déficits neurológicos focales.

### ***Exploración física***

En toda paciente gestante con cefalea, la primera exploración a realizar será la toma de constantes vitales, valorando sobre todo la presión arterial y, de forma más insistente, en aquellas embarazadas con más de 20 semanas de gestación, para descartar signos de posible preclampsia. Será necesaria una exploración neurológica exhaustiva encaminada a descartar déficits neurológicos focales, presencia de signos meníngeos y evaluación de los reflejos osteotendinosos (existe hiperreflexia en algunos casos de preclampsia); si hubiera alteraciones visuales, será imprescindible la exploración del fondo de ojo (sobre todo para descartar exudados que se puedan visualizar en la preclampsia o papiledema, que también puede visualizarse en casos de hipertensión intracraneal idiopática); en caso de duda, será preferible que la exploración sea realizada por parte de Oftalmología. Aunque la valoración neurológica y oftalmológica son importantes, las pacientes deberán haber sido valoradas también por parte de Ginecología para descartar complicaciones en el curso del embarazo (se evaluará vitalidad, crecimiento fetal y su relación con la edad gestacional). En la exploración de la gestante, será importante descartar la existencia de edemas y realizar unas valoraciones abdominal y cardiopulmonar básicas (sobre todo dirigidas a descartar afectación sistémica en pacientes con sospecha de preclampsia).

### ***Estudios analíticos***

En toda paciente con cefalea *de novo* durante la gestación y cifras elevadas de presión arterial, se deberá solicitar determinación de proteínas en la orina. Se recomienda, además, realizar una analítica básica que incluya hemograma, bioquímica con perfil renal y hepático, hemostasia y velocidad de sedimentación globular (VSG), en toda paciente embarazada que, asociada a la cefalea, presente clínica sistémica o fiebre.

### ***Técnicas de neuroimagen***

En aquellas gestantes con diagnóstico de cefaleas primarias previas (migraña o cefalea de tensión) que no experimenten cambios en las características ni en el patrón de presentación de su cefalea y que no asocien signos de alarma no será necesaria la realización de neuroimagen. Aquellas con cefaleas y signos de alarma necesitarán, sin duda, una neuroimagen. En todos los casos en los que sea posible, se prefiere demorar la neuroimagen hasta que haya finalizado la ges-

tación. La mayoría de las pruebas radiológicas diagnósticas asocian un riesgo pequeño de complicaciones fetales. Los riesgos son mayores durante el periodo de organogénesis, por lo que preferiblemente se deben evitar durante el primer trimestre del embarazo. En caso de ser imprescindible y ante sospecha de cefalea grave, durante el primer trimestre se podría realizar una tomografía computarizada (TC) craneal con protección abdominal para el feto, siempre valorando el riesgo-beneficio de forma conjunta con el radiólogo. En el segundo trimestre, es preferible la resonancia magnética (RM) por aportar mayor información que la TC y no estar basada en radiaciones ionizantes, aunque no existen consensos establecidos en relación al uso de la RM durante el embarazo. En caso de que se tenga que realizar una neuroimagen, se recomienda que la duración de la prueba se reduzca al máximo y que se intente evitar el uso de contrastes (gadolinio y contraste yodado) por los riesgos que estos conllevan (tabla IV).

En ocasiones, y en función de la historia clínica, se deberán realizar secuencias específicas para valorar las arterias y venas intracraneales y, ante sospecha de disecciones arteriales, estudios para valorar los troncos supra aórticos (angio-resonancia magnética [angioRM] con secuencias T1 de supresión grasa o angioTC).

### ***Punción lumbar***

Si la neuroimagen realizada es estrictamente normal y existe la sospecha de cefalea explosiva, con signos de alarma y/o meningismo asociado, o bien cefalea con fiebre de foco desconocido, se deberá realizar una punción lumbar con estudio de las características bioquímicas del líquido, la presión de salida (sobre todo cuando

**Tabla IV. Riesgos asociados a neuroimagen durante el embarazo<sup>3</sup>**

#### **TC craneal**

Podría ser útil en sospecha de hemorragia subaracnoidea. Expone al útero a menos de 0,1 mGy, muy por debajo de la dosis umbral (10-50 mGy) para producir anomalías fetales. El contraste yodado (categoría B de la FDA) solo se debe utilizar en casos estrictamente necesarios por el riesgo de hipotiroidismo fetal que supone en el segundo trimestre

#### **RM craneal**

Es la prueba de neuroimagen de elección durante el segundo trimestre de la gestación. No existen indicios de riesgos para el feto, si bien es preferible evitarla durante el primer trimestre del embarazo. El gadolinio (categoría C de la FDA) puede atravesar la barrera placentaria por lo que se recomienda valorar el beneficio/riesgo antes de administrarlo y evitar su uso siempre que sea posible

FDA: Food and Drug Administration; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética

Cualquier paciente gestante con cefalea de nueva aparición durante la gestación acompañada de síntomas de alarma debe ser estudiada de forma exhaustiva para descartar cefaleas secundarias graves.

se sospecha hipertensión intracraneal idiopática), la presencia o ausencia de xantocromía y el estudio microbiológico.

El algoritmo diagnóstico a seguir en una paciente gestante con cefalea se resume en la *figura 1*.

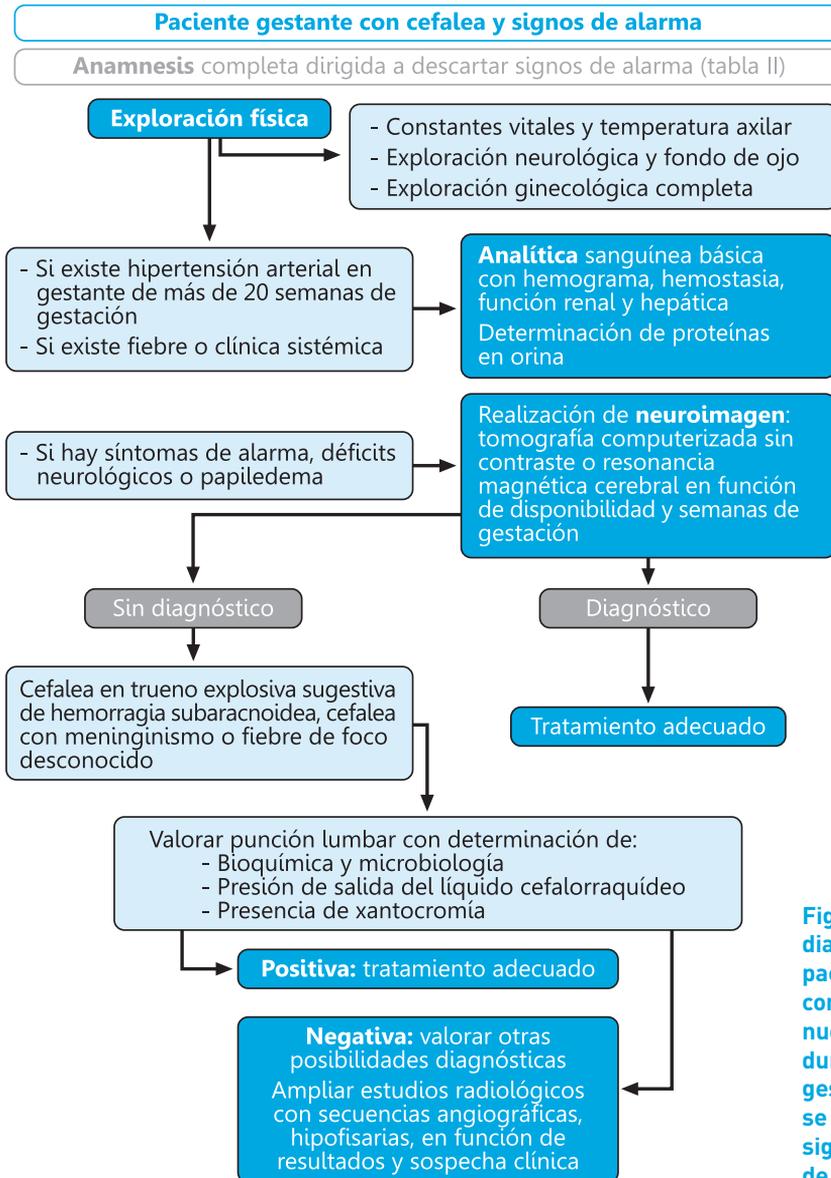
## CEFALEAS PRIMARIAS DURANTE EL EMBARAZO

Las cefaleas primarias son las más frecuentes durante el embarazo. Como ya se ha comentado en la introducción, la migraña y la cefalea de tensión son las más prevalentes, tratándose habitualmente de pacientes diagnosticadas previamente que modifican su patrón de presentación durante el embarazo por lo que, en general, no suele haber un problema de diagnóstico y la actitud que se adopte dependerá de la evolución de la cefalea durante la gestación.

En los próximos apartados se intentará definir la historia natural de dichas cefaleas durante la gestación.

### Migraña y embarazo

El embarazo modifica habitualmente el patrón de una migraña establecida, lo que ha sido confirmado por diversos estudios epidemiológicos<sup>4-6</sup>. El dolor mejora en este periodo en un 60-90 % de las pacientes, principalmente en el segundo y tercer trimestre, y puede llegar a desaparecer por completo hasta en un 20 % de casos. Parece que tendrían más probabilidad de mejorar durante el embarazo aquellas pacientes con una migraña menstrual pura, migraña sin aura o nulíparas. Algunas mujeres, aunque pocas, no experimentan cambios significativos de su migraña durante el embarazo (5-30 %). De forma menos frecuente, algunas pacientes experimentan un empeoramiento, que ocurre con más frecuencia durante el primer trimestre del embarazo y a menudo en pacientes con migraña con aura: incluso el aura puede presentarse de forma aislada durante la gestación. Los déficits empezarán de forma gradual e incluyen síntomas positivos (sobre todo visuales, pero también pueden ser sensitivos o del lenguaje) que suelen desaparecer en 20-30 minutos y que, en ocasiones, irán seguidos de cefalea de características migrañosas, aunque no siempre. No queda claro el mecanismo exacto por el cual algunas gestantes presentan por primera vez durante el embarazo una crisis de migraña con aura o un aura aislada. En algunas pacientes la migraña se inicia durante la gestación (1,3-16 %) (tabla V). El diagnóstico diferencial se debe tener en cuenta descartando complicaciones vasculares y no vasculares con los estudios complementarios adecuados; además,



**Figura 1. Algoritmo diagnóstico de paciente gestante con cefalea de nueva aparición durante la gestación que se acompaña de signos y síntomas de alarma.**

para poder confirmar el diagnóstico de migraña, las pacientes deben cumplir los criterios diagnósticos de la International Headache Society (IHS) (tablas VI y VII).

En las mujeres migrañosas no se ha descrito un aumento del riesgo de complicaciones durante el embarazo: algunos estudios han sugerido la existencia de relación entre migraña y preclampsia pero no ha

La mayoría de pacientes migrañosas mejoran durante el embarazo sobre todo en el segundo y tercer trimestre. Hasta un 8 % puede empeorar siendo más típico en aquellas pacientes con migraña con aura y durante el primer trimestre de la gestación.

sido demostrado en otros, por lo que se precisan de estudios epidemiológicos más rigurosos. Los cambios en los niveles de estrógenos y gestágenos son los causantes de las modificaciones en el patrón previo de migraña. Después de la concepción, el cuerpo lúteo mantiene la secreción de estrógenos, los cuales descienden de forma brusca en el posparto. Así mismo, la lactancia materna reduce la recurrencia posparto de migraña que, según estudios epidemiológicos, es más precoz cuando se opta por lactancia artificial. La primera semana posparto es de especial riesgo de cefalea y muchas pacientes con migraña empeoran por el propio estrés del parto o al no lactar el bebé.

### Manejo terapéutico de la migraña en el embarazo

El embarazo dificulta la estrategia de tratamiento. El primer trimestre de la gestación será el que más riesgos de teratogenia conlleve. Es aconsejable evitar en la medida de lo posible cualquier fármaco durante la gestación y, en casos de cefaleas leves, será importante insistir en las medidas no farmacológicas. No obstante, cuando los ataques de migraña son muy incapacitantes, con vómitos intensos e incluso riesgo de deshidratación, es mayor el riesgo que suponen para el feto que el tratamiento farmacológico en sí.

**Tabla V. Historia evolutiva de la migraña durante la gestación<sup>3,4,5</sup>**

- 60-90 % Mejoría clínica (principalmente segundo y tercer trimestres del embarazo)
- 20 % Mejoría completa, desaparece
- 5-30 % No experimentan cambios
- 4-8 % Empeoramiento clínico (sobre todo primer trimestre de la gestación y pacientes con migraña con aura)
- 1,3-16 % Debutan durante la gestación (a veces auras aisladas)

**Tabla VI. Criterios de la International Headache Society 2004 de migraña sin aura**

- A.** Al menos 5 ataques de cefalea que cumplan los puntos B-C-D
- B.** Ataque de cefalea que dure de 4 a 72 horas (no tratado o tratado sin éxito)
- C.** La cefalea debe tener como mínimo 2 de las siguientes características:
  1. Localización en solo un lado de la cabeza
  2. Calidad pulsátil
  3. Intensidad grave/moderada (reduce las actividades de la vida diaria)
  4. Se agrava con la actividad física rutinaria
- D.** Durante la cefalea, al menos una de las siguientes:
  1. Náusea y/o vómitos
  2. Fotofobia y fonofobia (estorba la luz y el ruido)
- E.** La historia y la exploración sistémica y neurológica descartan causas secundarias

**Tabla VII. Criterios de la International Headache Society 2004 de migraña con aura**

- A.** Al menos 2 ataques que cumplan B.
- B.** Al menos 3 de las siguientes 4 características:
1. Una o más síntomas de aura totalmente reversibles sugestivos de disfunción cerebral cortical o de tronco del encéfalo.
  2. Al menos uno de los síntomas de aura se desarrolla gradualmente durante 4 minutos o bien 2 síntomas se suceden el uno al otro.
  3. El aura no dura más de 60 minutos. Si hay más de un síntoma, la duración de los mismos es aumentada proporcionalmente.
  4. La cefalea migrañosa sigue al aura con un intervalo máximo de 60 minutos. Se acepta que la cefalea comienza simultáneamente al aura o incluso antes de ella
- C.** La historia y la exploración sistémica y neurológica descartan otras causas.

Se han desarrollado diferentes categorías de riesgo asociado al uso de medicamentos en el embarazo, dos de las más utilizadas son la escala de riesgo de la Food and Drug Administration (FDA), orientada a la información terapéutica y otra el sistema de puntuación de teratogenicidad TERIS (del inglés Teratogen Information System), orientado a indicar el riesgo teratógeno; ambos son criterios norteamericanos. Todo medicamento prescrito durante el embarazo debe ser consensuado con los diferentes especialistas, sobre todo ginecólogos. No existen fármacos de clase A (tabla VIII) en el embarazo, la mayoría de los que se utilizan son de clases B o C. Los principales fármacos que se pueden utilizar en el manejo de los ataques de migraña junto con sus categorías de riesgo terapéutico y teratógeno durante el embarazo se resumen en la tabla IX.

**Tabla VIII. Categorías de la Food and Drug Administration y equivalencia de riesgo TERIS**

Categorías Food and Drug Administration	Riesgo TERIS
<b>A:</b> estudios controlados en humanos no demuestran riesgo	<b>N:</b> ninguno; <b>N-Min:</b> ninguno-mínimo
<b>B:</b> no hay evidencias de riesgos en humanos, pero no hay estudios controlados en humanos	<b>Min:</b> mínimo
<b>C:</b> riesgo en humanos no establecido	<b>U:</b> indeterminado
<b>D:</b> evidencia positiva de riesgo a humanos de estudios humanos o animales	<b>Min-S:</b> mínimo-pequeño
<b>X:</b> contraindicado en embarazo	<b>H:</b> alto

**Tabla IX. Tratamiento del ataque de migraña durante el embarazo. Fármacos más utilizados y riesgos asociados en función del mes de gestación**

Fármacos para los ataques	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
Metoclopramida	FDA B, TERIS Min	FDA B, TERIS Min	FDA B, TERIS Min
Paracetamol (de elección)	FDA B, TERIS N	FDA TERIS N	FDA B, TERIS N
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	FDA B, TERIS N-Min	FDA B, TERIS N-Min	FDA D Riesgo cierre del ductus
Prednisona	FDA B, TERIS N-Min	FDA B, TERIS N-Min	FDA B, TERIS N-Min
Dexametasona	FDA C, TERIS N-Min	FDA C, TERIS N-Min	FDA C, TERIS N-Min
Sulfato de magnesio	FDA C, TERIS U	FDA C, TERIS U	FDA C, TERIS U
Sumatriptán (único recomendable durante el embarazo, valorar beneficio-riesgo, utilizar solo si no funciona lo anterior)	FDA C, TERIS U	FDA C, TERIS U Riesgo de útero atónico y pérdidas sanguíneas	FDA C, TERIS U Riesgo de útero atónico y pérdidas sanguíneas

FDA: Food and Drug Administration; TERIS: Teratogen Information System

**Tabla X. Tratamiento preventivo de la migraña durante el embarazo**

- Siempre se debe insistir en las medidas no farmacológicas: *biofeedback*, ejercicio aeróbico suave, técnicas de relajación.
- El magnesio es un suplemento oral aprobado para la prevención de la migraña en mujeres embarazadas (recomendación de la Federación Europea de Sociedades neurológicas).
- De todos los fármacos preventivos los  $\beta$ -bloqueantes son los más usados (FDA C) aunque hay un riesgo de crecimiento intrauterino retardado, evitar en el último mes de embarazo.

El tratamiento preventivo únicamente se utilizará cuando los ataques no se controlen adecuadamente con el tratamiento agudo, o cuando hay riesgos derivados de la falta de control de las cefaleas. En caso de ser necesarios, se intentarán evitar durante el primer trimestre y siempre se insistirá en las medidas no farmacológicas<sup>7</sup>. En la tabla X se resumen las terapias preventivas más utilizadas.

### Manejo de la migraña durante la lactancia<sup>8</sup>

La concentración del medicamento usado en la migraña que pasa a la leche materna es mínima.

Para los ataques agudos de migraña, aquellos fármacos con baja absorción para la leche materna podrán ser los adecuados: paracetamol e ibuprofeno en ataques leves y eletriptán o sumatriptán, por ser triptanes con vida media más corta, se pueden utilizar en ataques más severos.

El tratamiento preventivo se deberá instaurar únicamente en aquellas pacientes con alta frecuencia de ataques, siempre valorando el beneficio-riesgo; en caso de querer mantener la lactancia materna y necesitar un preventivo, serán elegidos aquellos que se detectan en bajas concentraciones en la leche materna; en este sentido, el ácido valproico y el propanolol serían los fármacos preventivos más seguros durante la lactancia. El topiramato o la amitriptilina se podrían utilizar, aunque se recomienda iniciar el tratamiento de forma muy progresiva con las dosis más bajas existentes de cada uno de ellos y mantener la mínima dosis eficaz.

Además, para reducir al máximo la exposición a los fármacos se pueden seguir los siguientes consejos: ingerir el medicamento después de la toma de leche, congelar leche previamente extraída para utilizarla y descongelarla si la madre está tomando medicación durante un ataque de migraña; utilizar biberón durante la migraña y evitar las fórmulas de absorción retardada. Las asociaciones Americana y Española de Pediatría analizan los fármacos empleados en la migraña durante la lactancia: los datos son consultables en la web [www.e-lactancia.org](http://www.e-lactancia.org).

### Cefalea tensional durante el embarazo

Los estudios que han evaluado la evolución de la cefalea de tensión durante el embarazo son menores en relación a los que existen en la migraña, por lo que es difícil extraer factores pronósticos que ayuden a predecir el curso que van a seguir las pacientes que las sufren, aunque parece que no experimentan variaciones tan marcadas como en el caso de la migraña. Las pacientes con cefalea de tensión previa, en algunas ocasiones empeoran en contexto del propio estrés del embarazo o del mal descanso nocturno. Para confirmar el diagnóstico, las pacientes deberán cumplir los criterios diagnósticos de la IHS (tabla XI). El tratamiento de elección es el paracetamol o los antiinflamatorios no esteroideos cuando este no es eficaz, con las mismas consideraciones anteriormente citadas que se aplican al tratamiento de la migraña. Las formas persistentes pueden beneficiarse de terapias no farmacológicas utilizadas también en la migraña o bien valorar el riesgo/beneficio de tratamientos preventivos farmacológicos con dosis bajas de amitriptilina (FDA C), debiéndose retirar dos semanas antes del parto, por

**Es aconsejable evitar en la medida de lo posible cualquier fármaco durante la gestación y, en casos de cefaleas leves, será importante insistir en las medidas no farmacológicas. El paracetamol es el fármaco analgésico más seguro durante la gestación para los ataques de migraña; el magnesio y los  $\beta$ -bloqueantes se podrán utilizar como tratamientos preventivos.**

### Tabla XI. Criterios de la International Headache Society 2004 de cefalea tipo tensión episódica

- 
- A.** 10 cefaleas de 1 hasta máximo 15 días/mes durante al menos 3 meses (frecuente) o 1 día/mes hasta 12 días/año máximo (infrecuente). Debe cumplir los criterios B, C y D:
  - B.** Duración de 30 minutos a 7 días
  - C.** Al menos 2 de las siguientes:
    - Bilateral
    - Opresiva o tensiva (no pulsátil)
    - Intensidad leve o moderada
    - No se agrava con la actividad física habitual
  - D.** Ambas de las siguientes:
    - Ausencia de náuseas y vómitos (puede presentar anorexia)
    - Puede asociar fotofobia o sonofobia (no ambas)
- 

el riesgo de desencadenar distrés respiratorio y dificultades en la alimentación del recién nacido.

### Otras cefaleas primarias. Cefaleas trigémino-autonómicas

Las cefaleas trigeminoautonómicas representan aquellas cefaleas primarias que comparten características clínicas comunes y están caracterizadas por episodios de dolor intenso estrictamente unilateral (generalmente en territorio de la primera rama trigeminal), asociado a signos disautonómicos locales ipsilaterales (inyección conjuntival, lagrimeo, rinorrea, *ptosis* palpebral). La forma más frecuente es la cefalea en racimos (*cluster*), que es poco prevalente en mujeres y en las pocas que lo sufren no se han descrito variaciones significativas del patrón de presentación durante el periodo gestacional, aunque son pocos los estudios realizados. Mucho más rara y casi exclusiva en la mujer es la hemicránea paroxística; se han descrito algunas mejorías durante el embarazo con recuperación del estado basal tras el parto, si bien los estudios existentes también son escasos. El manejo de pacientes con hemicránea paroxística es difícil dadas las limitaciones en el uso de indometacina (fármaco de elección). El oxígeno sería una buena opción terapéutica para tratar los ataques de cefalea en racimos; también podrían utilizarse pautas de transición con prednisona pero con mucha precaución y valorando siempre el beneficio-riesgo (FDA B).

La cefalea de tensión no sufre variaciones tan marcadas durante el embarazo como la migraña. Existen pocos estudios epidemiológicos que evalúen la evolución de las cefaleas trigeminoautonómicas durante la gestación.

### CEFALEAS SECUNDARIAS A COMPLICACIONES NO VASCULARES DURANTE EL EMBARAZO

Las cefaleas secundarias constituyen el grupo más importante, por ser potencialmente graves, por lo que ante cualquier mínima duda

acerca del diagnóstico de una cefalea durante la gestación se debe recurrir a la realización de los estudios complementarios pertinentes para descartarlas<sup>9</sup>. En la mayoría de situaciones, no se tratará de cefalea aislada y serán los síntomas acompañantes los que nos permitirán realizar una aproximación diagnóstica. Las cefaleas secundarias a complicaciones vasculares se comentan en el próximo capítulo; a continuación nos centraremos en aquellas entidades no tan relacionadas con el tema cerebrovascular pero que también pueden generar cefalea durante el embarazo.

## Tumores

El diagnóstico de tumores cerebrales durante el embarazo es infrecuente. No se ha demostrado un aumento del riesgo de tumores cerebrales, pero la gestación parece que podría inducir el crecimiento de tumores previos. Los más afectados por la gestación son los gliomas y los meningiomas; su crecimiento podría generar cuadros de cefalea asociados a síntomas de hipertensión intracraneal, focalidad neurológica o crisis epilépticas. El mecanismo por el cual la gestación puede inducir al crecimiento más rápido de dichos tumores no es bien conocido: podría deberse a un efecto hormonal (receptores hormonales de alta afinidad se expresan en algunos de los tumores) o bien a un aumento del edema (por incremento de la retención de agua y volumen sanguíneo durante el embarazo). Otros tumores que pueden crecer durante la gestación son los tumores hipofisarios, en concreto los adenomas hipofisarios, secretores de prolactina o prolactinomas, los cuales pueden producir alteraciones visuales por la cercanía de la hipófisis al nervio óptico; más raramente, podrán causar cefalea y, en caso de que se produjeran, se tratarían como una urgencia médica y se debería descartar un cuadro de apoplejía hipofisaria (véase, más adelante, el apartado "Apoplejía hipofisaria").

El único tumor que aumenta su incidencia durante la gestación es el coriocarcinoma: tumor originado en el tejido trofoblástico fetal que puede metastatizar con relativa frecuencia a nivel cerebral si no se produce un diagnóstico y tratamientos precoces. Puede ser más frecuente en embarazos ectópicos o molares. Los coriocarcinomas evolucionados con metástasis cerebrales pueden generar cefalea acompañada de déficits neurológicos o crisis epilépticas si se produce una hemorragia intratumoral. El manejo terapéutico dependerá del estado de la gestante y la viabilidad del embarazo.

## Infecciones. Meningitis

Durante el embarazo, el sistema inmunológico materno se deprime y dicha supresión inmunológica aumenta el riesgo del desa-

**El diagnóstico de tumores cerebrales durante el embarazo es infrecuente. La gestación podría inducir el crecimiento de tumores previos (meningiomas, gliomas o tumores hipofisarios) generando cefalea con déficits neurológicos acompañantes. El coriocarcinoma aumenta su incidencia durante la gestación y puede dar metástasis cerebrales.**

Durante el embarazo el sistema inmunológico materno se deprime. No existen muchos casos en la literatura de meningitis durante el embarazo y, cuando se produce, los gérmenes más frecuentemente aislados son *Streptococcus pneumoniae* y *Listeria monocytogenes*, por lo que se deberá pensar en ellos y realizar cobertura antibiótica empírica en pacientes gestantes con meningitis.

rollo de infecciones. No existen muchos casos en la literatura de meningitis durante el embarazo: la mayoría son series cortas de casos o *case report*<sup>10</sup>. Los microorganismos causantes y el pronóstico en estas pacientes sigue siendo poco claro. Algunos factores predisponentes son infecciones en área auditiva/rinosinusal (otitis/sinusitis). Los microorganismos más frecuentemente descritos son *Streptococcus pneumoniae* y *Listeria monocytogenes*. Aunque no se conoce bien, el pronóstico en general suele ser malo, pudiendo causar sepsis y muerte fetal, sobre todo en el primer trimestre del embarazo. En cualquier paciente gestante, con fiebre y sin evidencia de foco clínico, acompañada de meningismo, se deberá realizar una punción lumbar tras descartar alteraciones en la neuroimagen. Dado que el embarazo supone en sí un factor de riesgo para las infecciones por *Listeria monocytogenes*, se deberá realizar cobertura empírica para dicho microorganismo hasta obtener los resultados definitivos de los cultivos.

### Apoplejía hipofisaria

La apoplejía hipofisaria es un evento raro pero muy grave con una importante morbimortalidad si no es reconocido a tiempo. El embarazo supone un factor de riesgo, sobre todo en las últimas semanas de la gestación, aunque existen otros factores de riesgo por lo que se puede presentar fuera del embarazo. El término "apoplejía hipofisaria", por definición, se aplica solamente si existen signos de compresión de las estructuras perisellares, es decir, se trata de una definición clínica, pues no toda hemorragia o infarto hipofisarios constituirán un cuadro apopléctico. El síndrome clínico consiste en una cefalea de inicio brusco y de alta intensidad (frontorbitaria, retrocular) que se acompaña de alteración del nivel de conciencia, vómitos, alteraciones visuales y oftalmoplejía. La cefalea puede ser secundaria a extravasación de sangre al espacio subaracnoideo y/o compresión del diafragma sellar. El cuadro se caracteriza por una hemorragia, necrosis o un infarto sobre la hipófisis, aunque la fisiopatología exacta no está bien aclarada. En general, en los casos de hemorragia, suele existir un adenoma hipofisario previo subyacente que puede experimentar crecimiento durante la gestación, aunque muchas apoplejías se presentan sin un diagnóstico previo de adenoma. El infarto isquémico puede ocurrir espontáneamente en una glándula normal, en el contexto de un adenoma o por hipoperfusión hipofisaria tras una hemorragia obstétrica (síndrome de Sheehan).

La RM centrada en dicha región es la prueba más sensible para realizar el diagnóstico. En los casos de apoplejía hipofisaria, es importante un alto índice de sospecha por parte del clínico, dado

que si se llegara a realizar una punción lumbar durante el proceso diagnóstico, podría revelar un líquido hemorrágico o xantocrómico, y pleocitosis variable, lo cual podría confundir el diagnóstico. El hipopituitarismo es una secuela habitual por lo que suele ser preciso el tratamiento hormonal sustitutivo (sobre todo corticoides). La pérdida de visión por compresión quiasmática aguda de más de 24 horas de evolución suele ser irreversible, por lo que puede ser precisa una descompresión quirúrgica.

### Hipertensión intracraneal idiopática

La hipertensión intracraneal idiopática es una entidad clínica que se presenta en la mayoría de los casos en mujeres con sobrepeso y en edad reproductiva. Sus manifestaciones clínicas más frecuentes son la cefalea, los oscurecimientos visuales transitorios y el acúfeno pulsátil, y el signo más específico el papiledema, que aparecerá en prácticamente todos los casos. La cefalea constituye el síntoma más frecuente aunque no siempre aparece con la misma intensidad. Su morbilidad radica básicamente en la posible pérdida visual asociada por la atrofia del nervio óptico. La presión del líquido cefalorraquídeo debe estar siempre elevada, y el análisis bioquímico, microbiológico y citológico, compatible con la normalidad (a veces discreta hiperproteínorraquia). La neuroimagen debe realizarse previamente a la punción lumbar para descartar la presencia de un proceso expansivo intracraneal (algunos signos indirectos descritos son un menor tamaño de los ventrículos, silla turca vacía, incremento del espacio subaracnoideo); durante el embarazo, se deberá ampliar el estudio con secuencias de angioRM venosa para descartar con seguridad la trombosis venosa. En algunos estudios se ha descrito el embarazo como factor de riesgo en sí mismo para su aparición y también como factor agravante de un síndrome de hipertensión intracraneal idiopático previo. La hipertensión intracraneal idiopática puede empeorar durante el embarazo o bien desarrollarse durante el primer trimestre e incluso mantenerse durante el puerperio. El seguimiento se realiza mediante examen del fondo de ojo, agudeza visual y examen del campo visual. En caso necesario pueden realizarse pautas orales de corticoides siempre valorando el beneficio/riesgo o punciones evacuadoras. Respecto a la acetazolamida, su uso durante el embarazo es controvertido.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, Tibbles CD. Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and post-partum women. *Lancet Neurol* 2013; 12: 175-85.

La apoplejía hipofisaria es un cuadro infrecuente pero grave que cursa con cefalea, alteración del nivel de conciencia, vómitos, alteraciones visuales y oftalmoplejía. La RM es la prueba más sensible para el diagnóstico; en caso de confirmarse se debe valorar la necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo y de descompresión quirúrgica sellar.

En algunos estudios se ha descrito el embarazo como factor de riesgo para la aparición de hipertensión intracraneal idiopática y también como factor agravante de un síndrome de hipertensión intracraneal idiopático previo. Las pacientes requerirán controles neurológicos y sobre todo oftalmológicos por el riesgo que conlleva de pérdida visual.

2. Stella CL, Jodicke CD, How HY, Harkness UF, Sibai BM. Postpartum headache: is your work-up complete? *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 318.
3. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK Jr. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2008; 112 (2Pt 1): 333-40.
4. Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia.* 2003; 23: 197-205.
5. Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, Stovner L. The effect of pregnancy and parity on headache prevalence: The head: HUNT study. *Headache* 2009;49:851-59.
6. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain.* 2011; 12: 443-451.
7. Airola G, Allais G, Castagnoli Gabellari I, Rolando S, Mana O, Benedetto C. Non-pharmacological management of migraine during pregnancy. *Neurol Sci.* 2010; 31(Suppl 1): S63-5.
8. Hutchinson S, Marmura MJ, Calhoun A, Lucas S, Silberstein S, Peterlin BL. Use of Common Migraine Treatments in Breast-Feeding Women: A Summary of Recommendations. *Headache.* 2013; 53(4): 614-27.
9. Dixit A, Bhardwaj M, Sharma B. Headache in Pregnancy. A Nuisance or a New Sense?. *Obstet and Gynecol Int.* 2012; 2012: 697.
10. Schaap TP, Schutte JM, Zwart JJ, Schuitemaker NW, van Roosmalen J; Dutch Maternal Mortality Committee. Fatal meningitis during pregnancy in the Netherlands: a nationwide confidential enquiry. *BJOG.* 2012; 119(3): 1558-63.

### Bibliografía recomendada

- Aube M. Migraine in pregnancy. *Neurology.* 1999; 53(Suppl.1): S26-8
- Fugate JE, Ameriso SF, Ortiz G, Schottlaender LV, Wijdicks EF, Flemming KD, et al. Variable Presentations of Postpartum Angiopathy. *Stroke.* 2012; 43: 670-6.
- Grupo de Estudio de cefaleas. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas 2011. Sociedad Española de Neurología; 2011.
- Headache Classification Subcommittee of International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia.* 2004; 24(suppl 1): 8-160.
- Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain.* 2012; 13: 177-89.

# 3. COMPLICACIONES VASCULARES DEL EMBARAZO

Ana Morales Ortiz

## OBJETIVOS DOCENTES

- Valorar las posibles etiologías que pueden ocurrir durante la gestación y el puerperio.
- Diagnóstico diferencial entre las distintas causas de ictus isquémicos durante el embarazo/puerperio.
- Manejo del ictus isquémico y hemorrágico durante el embarazo/puerperio.
- Manejo de la trombosis venosa cerebral.
- Tratamiento agudo del ictus isquémico en la embarazada.

## INTRODUCCIÓN

El embarazo y el puerperio se han asociado a un aumento del riesgo de la enfermedad cerebrovascular. Los estudios epidemiológicos que se han realizado varían mucho según la patología y el momento de la gestación incluido. En términos generales, según las series, ocurren entre 3,8 y 18 ictus isquémicos cada 100.000 partos, entre 8 y 12 trombosis venosas profundas de cada 100.000 partos y 8-25 hemorragias cerebrales de cada 100.000 partos. Se considera que el riesgo de ictus isquémico en la mujer se aumenta tres veces durante la gestación.

Estudios epidemiológicos en países asiáticos indican que probablemente la incidencia de ictus hemorrágicos durante el embarazo en estos países sea más alta que en los occidentales.

La trombosis venosa cerebral (TVC) representa un 2 % de todos los ictus isquémicos que ocurren durante el embarazo con una prevalencia similar al infarto: 12,5 casos por cada 100.000 partos.

Con respecto a cuál es el momento del embarazo más proclive a esta patología, todos los datos parecen indicar que el tercer trimestre de embarazo y el puerperio es el momento donde más complicaciones vasculares se producen. A la hora de delimitar el momento de mayor riesgo, los datos son dispares, pero probablemente sea desde el momento del parto hasta las dos semanas primeras del periodo posparto. En algún trabajo han estimado que el riesgo

La incidencia de la enfermedad cerebrovascular durante la gestación está aumentada. El momento más frecuente de aparición es en general durante el puerperio.

La gestación produce unos cambios fisiológicos que predisponen a la enfermedad cerebrovascular: hipercoagulabilidad, ectasis venoso, cambios hemodinámicos y lesión endotelial se encuentran entre los mecanismos que pueden inducir la patología cerebrovascular durante el embarazo.

de lesión isquémica durante el embarazo era 0,6 y que aumentaba a 5,4 durante las 6 semanas después del parto.

## ETIOPATOGENIA

Entre los factores de riesgo que se han reconocido para la ocurrencia de un ictus en la mujer embarazada se encuentran: edad > 35 años, raza negra, hipertensión, diabetes, tabaco, enfermedad cardíaca previa, lupus, enfermedad de células falciforme, parto por cesárea, abuso de sustancias tóxicas o alcohol, infección posparto, múltipara, gestación múltiple, alteración hidroelectrolítica y trombofilia.

Se ha asociado a un aumento del riesgo de ictus durante el embarazo hasta 17 veces más en mujeres con migraña. Hay que puntualizar que es posible que la presencia de cefalea en cuadros de eclampsia graves en mujeres con ictus pueda ser un factor de confusión a la hora de catalogar estas pacientes como migrañosas.

Por otra parte se ha descrito que el parto por cesárea se asocia a un riesgo entre 3 y 12 veces más de ictus. También aquí puede haber factores de confusión dado que las pacientes con ictus previo o con preclampsia/eclampsia suelen ser candidatas a cesárea y estas enfermedades pueden asociarse más a ictus.

Hoy en día lo que no está discutido es que el embarazo *per se* induce a unos cambios fisiológicos que pueden influir en una mayor tendencia a presentar una enfermedad cerebrovascular. Las alteraciones fisiológicas que ocurren durante el embarazo que pueden predisponer a ictus están enumeradas en tabla I.

El estado protrombótico inducido por la hipercoagulabilidad que se produce junto a la ectasia venosa puede favorecer la presencia de tromboembolismo, sobre todo venoso, aumentando la posibilidad de una trombosis venosa cerebral.

Los cambios hemodinámicos con aumento del gasto cardíaco y del volumen sanguíneo fundamentalmente hacia el final del embarazo pueden predisponer a la hipertensión arterial y a la embolia en pacientes con cardiopatías.

La lesión endotelial que se induce por los diversos mecanismos descritos en la tabla II puede predisponer a que se produzca una rotura de un vaso arterial o venoso (ictus hemorrágico o hemorragia subaracnoidea [HSA] perimesencefálica o cortical) o a la rotura de un aneurisma (HSA aneurismática).

**Tabla I. Cambios fisiológicos durante la gestación que predisponen a trombosis**

Efecto fisiológico	Causas
Hipercoagulabilidad	Aumento del factor de von Willebrand Aumento del factor VIII Aumento del fibrinógeno Aumento de la resistencia de la proteína C Disminución de la proteína S Aumento de los inhibidores del plasminógeno 1 y 2 Aumento de la agregación plaquetaria secundaria a la hiperprolactinemia Otras condiciones que agraven el estado protrombótico: infecciones, deshidratación
Estasis venoso	Reducción de la movilidad Compresión de las venas pélvicas por el útero gravídico
Lesión endotelial	Trauma durante el parto Caída brusca de los estrógenos tras parto induce remodelamiento capilar (pérdida de elastina y de distensibilidad vascular)
Cambios hemodinámicos	Aumento del volumen sanguíneo Aumento del gasto cardíaco

## ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR DURANTE EL EMBARAZO

Como ya hemos visto en el apartado de incidencia, la enfermedad cerebrovascular durante el embarazo y puerperio puede cursar como ictus isquémico, ictus hemorrágico y HSA y trombosis venosa cerebral (TVC).

Las causas de enfermedad cerebrovascular durante el embarazo corresponden en general a las causas de ictus en joven. Hay algunas entidades que se relacionan de manera específica con la aparición de ictus durante el embarazo y puerperio. En este capítulo nos vamos a centrar en estas.

### Ictus isquémico

#### *Preclampsia y eclampsia*

La preclampsia es una alteración propia del embarazo que afecta entre el 2 y el 10 % de todas las gestaciones y que consiste en la aparición de hipertensión arterial y proteinuria a partir de la semana 20 del embarazo. Cuando asocia la aparición de crisis convulsivas, se denomina eclampsia. La causa de esta entidad es

**Tabla II. Diferencias clínicas y radiológicas entre el síndrome de vasoconstricción reversible, la encefalopatía posterior reversible y la eclampsia**

	<b>Encefalopatía posterior reversible</b>	<b>Síndrome vasoconstricción reversible</b>	<b>Eclampsia</b>
Aparición de síntomas	En horas, más frecuente posparto	Súbito, posparto	Antes, durante o posparto
Hallazgos clínicos	Crisis convulsivas, alteraciones visuales, alteración conciencia, focalidad neurológica, cefalea continua	Múltiples episodios de cefalea tipo relámpago, ( <i>thunderclap headache</i> ), focalidad neurológica transitoria o permanente	Crisis convulsivas, alteraciones visuales, dolor abdominal, hiperproteinuria, hipertensión
Evolución de los síntomas	Si se controla con tratamiento sintomático, los síntomas se resuelven en días/semanas	Proceso dinámico: cefaleas la 1.ª semana, hemorragias 2.ª semana e ictus isquémico 3.ª semana	Puede evolucionar progresivamente
Neuroimagen	RM T2 hiperintensidad lóbulos occipitales, y otras regiones. Con/sin hemorragia	TC/RM normal. AngioTC/RM vasoconstricción arterias cerebrales segmentaria y difusa	En la mayoría, similar a la encefalopatía posterior reversible

RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

desconocida: se cree que el primer fenómeno es un malfuncionamiento placentario con aparición de citotrofoblastos en las arterias placentarias que conlleva a la aparición de una placenta isquémica que segrega factores solubles que inducen una disfunción endotelial, siendo esta el origen fisiopatológico de esta entidad.

La complicación neurológica más frecuente de la eclampsia son las crisis convulsivas. En cuanto al ictus, se cree que entre un 25 y un 45 % de los ictus que ocurren durante el último periodo del embarazo y el puerperio están relacionados con esta entidad. Estos ictus pueden ser isquémicos (hasta un 40 % según las series), hemorrágicos (17-40 %) o producir una TVC (0-38 %). Dentro de las lesiones cerebrales isquémicas se puede encontrar encefalopatía posterior reversible, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible o lesiones focales, tanto isquémicas como hemorrágicas.

La causa de la eclampsia que justifica la posible aparición de toda esta sintomatología cerebral es el edema cerebral. Probablemente, varios factores influyen en la aparición de este edema: en primer lugar, la alteración en la autorregulación cerebral en respuesta a la hipertensión mantenida puede dar lugar a isquemia cerebral; esta

pérdida de la autorregulación en capilares y arteriolas da lugar a la aparición de disfunción endotelial que finalmente produce edema citotóxico. Este edema citotóxico es el que se relacionaría directamente con la aparición de crisis convulsivas, encefalopatía posterior reversible, o indirectamente por la producción de vasoconstricción e isquemia regional, un síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, infarto cerebral, hemorragia intraparenquimatosa o HSA.

La eclampsia se puede dividir en temprana (anteparto) o tardía (cuando aparece después de la semana 28 o posparto). La patología cerebrovascular se ha relacionado más con la eclampsia tardía.

Un porcentaje bajo de los pacientes con preclampsia pueden asociar hemólisis, alteración hepática y trombocitopenia (síndrome de HELLP), cuya causa de mortalidad más frecuente es el ictus.

Hay evidencia científica reciente que indica que las mujeres con preclampsia tienen más riesgo cardiovascular posterior a lo largo de su vida, habiéndose descrito aumento de los ictus, de la isquemia cardíaca y diabetes tipo II<sup>1</sup> en mujeres con historia previa de preclampsia. Sería necesario un buen control de los factores de riesgo vascular en mujeres con historia previa de preclampsia.

### ***Encefalopatía posterior reversible***

La encefalopatía posterior reversible (PRES: del inglés *posterior reversible encephalopathy syndrome*) consiste en un cuadro de cefalea, crisis convulsivas y encefalopatía que asocia una imagen de edema reversible en la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) cerebral.

Es una entidad que puede aparecer en el contexto de una hipertensión arterial (HTA) severa, eclampsia/ preclampsia, sepsis, enfermedad renal severa, otras enfermedades graves o relacionada con fármacos (inmunosupresores y otros). Clínicamente consiste en un cuadro de aparición aguda que se instaura en un máximo de 48 horas, que suele comenzar con cefalea, visión borrosa y aparición de crisis convulsivas (hasta en un 90 % de los pacientes) seguido o no de otros síntomas de focalidad neurológica.

La TC muestra las lesiones cerebrales en un 60 % de los pacientes, pero está indicado realizar una RM cerebral para visualizar mejor las lesiones. El edema aparece en la mayoría de los pacientes en la región parietoccipital (esto explica la presencia de síntomas visuales hasta en un 40 % de los pacientes). El edema suele respetar la región medial de los lóbulos occipitales y la cisura calcarina, y hasta

un tercio de los pacientes presentan lesiones edematosas en otras localizaciones. Normalmente, los síntomas visuales se resuelven en 2-3 días y las lesiones desaparecen de la RM en un periodo más largo variable en cada paciente.

En las pacientes embarazadas la encefalopatía posterior reversible puede aparecer a veces fuera del contexto de una eclampsia y ser provocada por otras alteraciones (por ejemplo, fármacos). En un estudio reciente<sup>2</sup> se compararon los pacientes que tenían un síndrome de encefalopatía posterior reversible en el contexto de una eclampsia con otros cuya etiología era diferente, y se concluyó que los sujetos con eclampsia asocian una forma más benigna de encefalopatía posterior reversible, que posee menos alteración del nivel de conciencia y menos cefalea de inicio, así como menos afectación del tálamo y del tronco por el edema, con una resolución de las lesiones edematosas más rápida y con menos lesiones estructurales residuales.

### ***Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible***

La RVCS (del inglés *reversible vasoconstriction cerebral syndrome*) es el término actual que se utiliza para englobar las siguientes entidades: síndrome de Call-Fleming, síndrome de cefalea tipo trueno asociada a vasoespasmo reversible, angiopatía benigna del sistema nervioso central (SNC), angiopatía cerebral posparto, vasoespasmo migrañoso, angeítis migrañosa y arteritis inducida por drogas. Consiste en la aparición de episodios de cefalea tipo trueno asociados o no a crisis convulsivas u otra focalidad neurológica que asocia una vasoconstricción segmentaria reversible en las arterias intracraneales. El cuadro suele consistir en la aparición de una cefalea tipo trueno aguda asociada a síntomas vegetativos, confusión, fotofobia y visión borrosa. Característicamente, los episodios de cefalea se repiten durante las semanas siguientes (hasta en el 94 % de los pacientes aparecen episodios de cefalea tipo trueno durante 1-2 semanas). El síndrome es autolimitado en el tiempo y se resuelve espontáneamente. Las complicaciones precoces (en la primera semana) son HSA no aneurismática en la convexidad (22 %), crisis convulsivas (3 %) y hemorragia intraparenquimatosa (6 %). El infarto cerebral y el ataque isquémico transitorio suelen ser complicaciones tardías (segunda semana) que aparecen en un 4 % de los pacientes.

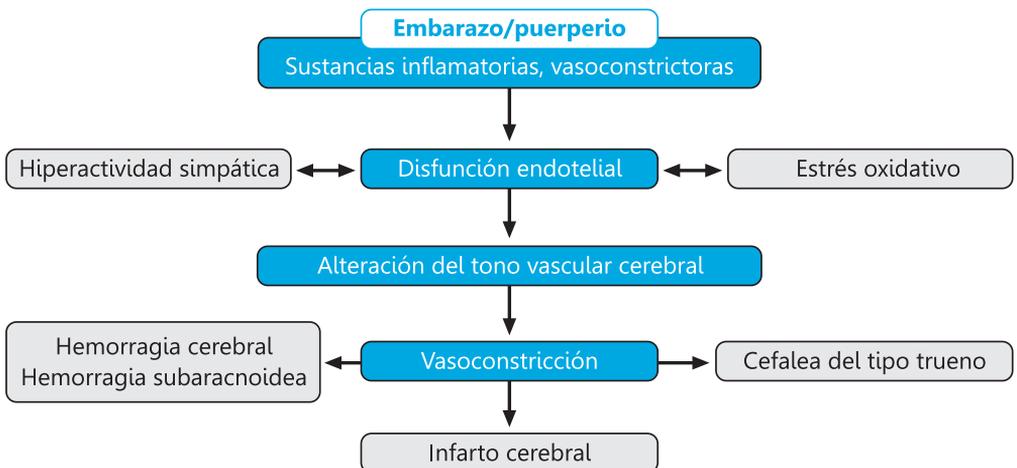
En la tabla II se muestra el diagnóstico diferencial entre este síndrome, la encefalopatía posterior reversible y la eclampsia.

El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible se divide hoy en día en primario o secundario. Aproximadamente, en un 60 % se considera secundario siendo lo más frecuente que aparezca aso-

ciado a drogas vasoactivas (triptanes, inhibidores de la recaptación de la serotonina, cocaína, cannabis, vasoconstrictores nasales); por otra parte, la segunda causa es el posparto.

La fisiopatología de esta entidad es desconocida y probablemente multifactorial: se cree que distintos estímulos podrían producir una lesión endotelial que ayudada por hiperactividad simpática y el estrés oxidativo produciría una alteración transitoria del tono vascular cerebral, dando lugar a una vasoconstricción segmentaria y múltiple. Para algunos autores<sup>3</sup> la presencia en la pared de los vasos de una innervación rica en receptores del dolor (primera rama del trigémino) explicaría los episodios de cefalea tipo trueno acompañantes. El resto del proceso iría en cascada: la alteración del tono vascular podría producir una ruptura de la autorregulación y dar lugar a la hemorragia cerebral, y la vasoconstricción produciría hipoperfusión mantenida y sería la causa del infarto cerebral tardío (fig. 1).

Si aplicamos este esquema fisiopatológico al síndrome de vasoconstricción cerebral reversible posparto habría que buscar posibles relaciones entre esta entidad, la eclampsia y la encefalopatía posterior reversible. El hecho de que en algunos casos hayan coexistido ambas entidades (vasoconstricción y encefalopatía) en el contexto de la eclampsia ha hecho hipotetizar a algunos autores que estas tres entidades puedan compartir una base fisiopatológica en la producción del daño cerebral. En el caso de la eclampsia, los factores de crecimiento (del inglés *placenta growth factor* [PGF] y otros) que hoy se sabe que están implicados en la génesis de la enfermedad



**Figura 1. Fisiopatología del síndrome de vasoconstricción cerebral reversible en el embarazo.**

podrían inducir la sobreactivación simpática y colaborar con la disfunción endotelial y así poner en marcha toda la cascada de procesos descrita. Por otro lado, la presencia de vasoconstricción cerebral en la angiografía en algunos casos de encefalopatía posterior reversible y de lesiones edematosas típicas de encefalopatía posterior en pacientes puérperas con vasoconstricción cerebral reversible también ha hecho hipotetizar una base fisiopatológica común y que la hipertensión mantenida podría inducir una vasoconstricción y una hiperactividad simpática que al final indujera todo el proceso.

El diagnóstico necesita la constatación de la vasoconstricción cerebral multifocal y reversible en el plazo de 1-3 meses. Se puede diagnosticar con angio-resonancia magnética (angioRM) o angiotomografía computarizada (angioTC), donde se visualiza la vasoconstricción hasta en el 90 % de los casos, aunque a veces puede no verse de manera precoz. La prueba patrón de oro sigue siendo la angiografía cerebral. De manera general, en estos pacientes hay que hacer el diagnóstico diferencial con la vasculitis primaria del SNC, aunque en el contexto del posparto es menos necesario.

El pronóstico es menos benigno que lo que al principio se creía, dada la posible asociación con fenómenos isquémicos o hemorrágicos cerebrales. En una serie pequeña (18 pacientes) de pacientes con vasoconstricción reversible posparto publicada recientemente<sup>4</sup>, el pronóstico fue peor de lo descrito hasta el momento con una mortalidad del 22 % y secuelas en el 28 % de las pacientes, debido sobre todo a la presencia de complicaciones hemorrágicas o isquémicas.

### ***Miocardopatía peripartum***

La miocardopatía periparto es una entidad de etiología desconocida que ocurre en el periodo del periparto que consiste en signos de insuficiencia cardíaca debida a fallo del ventrículo izquierdo en mujeres en las que no existía previamente una enfermedad cardíaca. Los criterios diagnósticos se enumeran en la tabla III. Sigue siendo un diagnóstico de exclusión, por lo que otras causas de insuficiencia cardíaca tienen que ser excluidas.

Entre los factores predisponentes a esta cardiopatía se encuentran: multiparidad, edad materna avanzada, preclampsia, hipertensión gestacional, raza negra americana y uso prolongado de tocolíticos.

La fisiopatología es desconocida: se barajan varias teorías: afectación del estrés oxidativo de la prolactina, mecanismos autoinmunes e inflamatorios, procesos víricos y susceptibilidad genética.

**Tabla III: Criterios de miocardiopatía periparto****Clásicos**

- Insuficiencia cardíaca en el último mes del embarazo o dentro de los 5 meses tras el parto
- Ausencia de causa identificable de insuficiencia cardíaca
- Ausencia de enfermedad cardíaca reconocible antes del último mes de embarazo

**Adicional**

- Disfunción del ventrículo izquierdo demostrado por criterios ecográficos clásicos

La clínica consiste en síntomas de insuficiencia cardíaca con fallo del ventrículo izquierdo. En el 78 % de las enfermas, el cuadro comienza dentro de los cuatro primeros meses tras el parto, un 9 % comienza en el último mes de embarazo y en el 13 % restante es variable. La presencia de un trombo en el ventrículo izquierdo es frecuente, y los fenómenos de tromboembolismo son más habituales en esta entidad que en otras causas de miocardiopatía: la incidencia de ictus isquémico en la miocardiopatía se estima en torno al 5 %.

El pronóstico a largo plazo de estas pacientes es variable, hay pacientes que recuperan la función cardíaca y hay otras en las que no. Los factores que se asocian a buen pronóstico son: función del ventrículo izquierdo conservada en el momento del diagnóstico, ausencia de trombo en el ventrículo izquierdo, ausencia de elevación de tropoina al inicio y factores raciales (que no sea de raza afroamericana).

**Otras causas**

Otras enfermedades que pueden producir ictus isquémico durante el embarazo son las disecciones arteriales, tanto carotídeas como vertebrales, que se producen a veces por traumatismos leves en las arterias del cuello durante el parto, o el embolismo paradójico de líquido amniótico, que es un cuadro clínico raro que llega a ocasionar focalidad neurológica en caso de encefalopatía. Un embolismo paradójico por un *foramen ovale* permeable puede ser una causa de ictus isquémico durante el embarazo. Las metástasis de un coriocarcinoma, que son un cáncer de tejido trofoblástico, debutan en ocasiones como una hemorragia cerebral. Otras enfermedades raras que pueden producir isquemia cerebral en mujeres gestantes son la púrpura trombótica trombocitopénica, o una coagulopatía intravascular diseminada, que podría asociar una hemorragia intracraneal. Por último, se han descrito trombo-sis de arteria cerebral media en el contexto del síndrome de hiperestimulación en el tratamiento de la infertilidad.

## Trombosis venosa cerebral

Siendo la TVC una causa rara de enfermedad cerebrovascular en general, en la mujer embarazada, se considera una complicación importante. En algunos registros el embarazo es el factor desencadenante más frecuente en la aparición de una TVC. Algunos casos pueden aparecer durante el primer trimestre de embarazo y se asocian a mujeres con trombofilias previas, pero hasta el 75 % aparecen durante el puerperio y posparto.

La presencia de una TVC durante el puerperio se asocia a: deshidratación, parto por cesárea, anemia durante el parto, hiperhomocistinemia y presión de apertura de líquido cefalorraquídeo baja durante la inducción anestésica. Se ha descrito con más frecuencia como complicación del embarazo en niveles socioeconómicos bajos por la mayor tasa de deshidratación e infección.

La clínica de este cuadro va a depender de la localización y de la extensión de la trombosis y puede ir desde cefalea tipo relámpago o cefalea progresiva aislada o acompañada de alteración de conciencia, focalidad neurológica transitoria o definitiva y crisis convulsivas. La clínica también va a depender de la asociación de la trombosis a un infarto venoso o a una complicación hemorrágica.

El diagnóstico se realiza con TC o RM, que permiten ver las complicaciones isquémicas o hemorrágicas y la angioTC o angioRM en fase venosa para visualizar la trombosis en el seno venoso.

En un estudio clásico sobre la TVC asociada al embarazo, se observó que, comparadas con las TVC de otras causas<sup>5</sup>, se daba en pacientes más jóvenes y el comienzo suele ser más agudo sin que haya diferencias en el resto de los hallazgos clínicos ni de neuroimagen. Con respecto al pronóstico, la TVC asociada al embarazo se asocia a un mejor pronóstico, al presentar una mejor resolución clínica y una mortalidad más baja que cuando se asocia a otras etiologías.

## Ictus hemorrágico

El riesgo relativo de la hemorragia intraparenquimatosa durante el embarazo y 6 semanas posparto se ha estimado 5,6 veces mayor que en la mujer no embarazada. La mayoría de los ictus hemorrágicos durante el puerperio ocurren debido a crisis hipertensivas asociadas con el embarazo (eclampsia/preclampsia), y un porcentaje pequeño se deben a rotura de malformaciones arteriovenosas o aneurismas, alteraciones de la coagulación o infartos hemorrágicos venosos en el contexto de una TVC. La clínica suele

ser similar a la que presentan las hemorragias intracraneales en otros contextos, y las pruebas diagnósticas que se han de realizar corresponden a la del estudio de hemorragia en joven (TC/RM/angioRM/angioTC o angiografía).

### Hemorragias subaracnoideas

La HSA durante el embarazo/puerperio puede ocurrir por rotura aneurismática, HSA perimesencefálica no aneurismática y HSA de la convexidad no aneurismática. Estas dos últimas entidades suelen aparecer en el contexto de una crisis hipertensiva durante la eclampsia/preclampsia o en el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible.

Clásicamente, se creía que la HSA se producía con frecuencia durante el embarazo: en los últimos años, un estudio de casos control ha indicado que no hay mayor riesgo de rotura aneurismática durante el embarazo, parto o puerperio<sup>6</sup>. Hacen falta estudios más exhaustivos para intentar aclarar esta relación: para algunos autores lo que ocurre es que la HSA no aneurismática (perimesencefálica) es la que está aumentada durante el tercer trimestre del embarazo y puerperio.

Hay varios factores que pueden influir en el riesgo de HSA durante el embarazo: factores hemodinámicos (aumento del gasto cardíaco y del volumen sanguíneo durante el tercer trimestre del embarazo); mayor inestabilidad de la pared de los vasos durante el embarazo debido a la hiperplasia de la musculatura lisa y pérdida de la capa elástica de los mismos y otros factores endocrinos y hormonales.

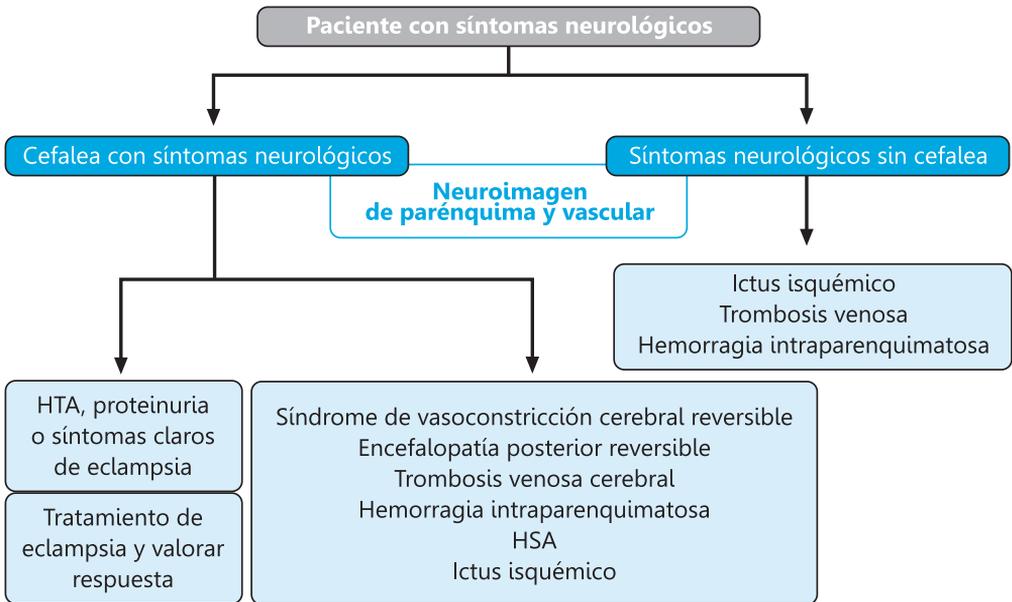
De la misma manera que existe controversia sobre el aumento del riesgo de HSA durante la gestación, también la hay en cuanto al pronóstico: para algunos estudios clásicos la HSA era una causa importante de mortalidad materna durante el embarazo, mientras que otros más recientes indican que el pronóstico de la HSA a lo largo de dicho periodo es más benigno que la HSA fuera del mismo: probablemente esto puede ser debido a la mayor frecuencia de etiología no aneurismática en estas pacientes<sup>7</sup>.

## MANEJO DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN LA EMBARAZADA

### Enfoque general

En la figura 2 viene detallado cuál sería la actitud a seguir en una paciente con focalidad neurológica súbita durante el embarazo, parto o puerperio.

**Los ictus isquémicos y la TVC se encuentran entre las etiologías más frecuentes de enfermedad cerebrovascular. La eclampsia se puede relacionar hasta con un 25-45 % de los ictus del embarazo/puerperio.**



**Figura 2. Manejo de una paciente embarazada con focalidad neurológica.**  
HTA: hipertensión arterial; HSA: hemorragia subaracnoidea.

Con respecto al manejo general de una paciente embarazada con un ictus, se deben seguir las recomendaciones generales que se hacen en estos pacientes, tanto si la etiología es isquémica como hemorrágica, y tratar de manera adecuada la tensión arterial, glucemia e hipertermia, además de las medidas de soporte vital y de mantenimiento habituales recomendadas en las diferentes guías.

En relación al uso de ácido acetilsalicílico (AAS) para la prevención del ictus en las mujeres embarazadas, parece que a dosis bajas puede ser seguro en el segundo y tercer trimestre de embarazo, pero se asocia a complicaciones teratogénicas en el primer trimestre. En las pacientes con alto riesgo de preeclampsia (HTA, diabéticas, obesas, mayor edad, etc.) podría estar indicado el uso de AAS para disminuir las posibles complicaciones. Las últimas recomendaciones del American College of Chest Physicians<sup>8</sup> indican que el ASS puede ser utilizado durante el primer trimestre de embarazo si la indicación es clara y no hay alternativa terapéutica.

### Decisión sobre neuroimagen

A la hora de elegir la prueba de neuroimagen más apropiada para estos pacientes, hay que tener en cuenta una serie de consideraciones. Primero se ha de comentar cada caso con el radiólogo

para convenir de manera conjunta qué prueba es la más apropiada en cada caso, teniendo en cuenta la seguridad, la etiología sospechada y el momento de la gestación en la que aparece la clínica. Hay que planificar previamente todas las secuencias que se quieren realizar para evitar repetición de pruebas. Segundo: el riesgo de radiación al feto por una TC craneal simple es inapreciable<sup>9</sup>, aunque sí que aumenta cuando se trata de una TC de perfusión, donde las dosis de radiación son mayores y llevan añadida la necesidad de contraste. Tercero: se desconoce si la exposición a campos magnético de la RM es teratogénica, aunque en estudios experimentales confirman que la RM podría ser lesiva si la exposición es muy alta: con la poca evidencia que existe hasta hoy, siempre es preferible realizar una RM como neuroimagen frente a la TC. Cuarto: en la mayoría de las etiologías que forman parte del diagnóstico diferencial de las embarazadas, es más útil una RM que una TC (excepto en la HSA), por lo que es normalmente más apropiado realizar esta prueba.

Con respecto al contraste, se debe intentar evitar tanto el contraste yodado como el gadolinio en la mujer embarazada. El uso de contraste yodado puede tener un efecto lesivo en el feto y estudios en animales han mostrado un efecto teratogénico del gadolinio pero, si hay que elegir, según algunos autores quizá sea más apropiado el contraste yodado porque, aunque no hay estudios definitivos, se cree que es más seguro que el gadolinio. Cualquiera de los dos se puede utilizar en casos de lactancia materna, ya que ambos atraviesan de manera inapreciable la barrera mamaria. Obviamente, todas estas consideraciones hay que valorarlas de manera individualizada en cada paciente y sopesando el beneficio/riesgo en cada caso.

### Manejo de las distintas etiologías específicas

De manera general se utilizarán los tratamientos etiológicos habituales según el ictus, aunque en algunas etiologías hay que hacer unas consideraciones especiales:

- *Preclampsia y eclampsia*. El único tratamiento definitivo de la preclampsia/eclampsia es la finalización del embarazo y el tratamiento de la hipertensión, habitualmente hidralazina y de las crisis convulsivas con sulfato de magnesio para prevenir el espasmo vascular.
- *Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible*. Dado que el proceso se acompaña de vasoconstricción, los antagonistas de calcio como nimodipino podrían tener un papel terapéutico. En algunas series, se ha asociado el tratamiento con nimodipino a

La neuroimagen de elección en la embarazada en general es la RM cerebral sin contraste. El tratamiento de los ictus isquémicos y hemorrágicos durante el embarazo no difiere mucho del manejo habitual de esta enfermedad.

Si el tratamiento con ácido acetilsalicílico como prevención del ictus o de la eclampsia está claramente justificado y no hay alternativa, está indicado darlo incluso en el primer trimestre.

La anticoagulación en estas pacientes, cuando es necesaria como tratamiento o prevención de la patología isquémica, se realiza con heparina de bajo peso molecular.

mejoría clínica, por lo que, de manera habitual, se suele instaurar por vía oral (30-60 mg/4 horas) o intravenosa (0,5-2 mg/horas). Los antagonistas de calcio pueden tener un riesgo teratogénico: luego habrá que sopesar el riesgo/beneficio.

- *Síndrome de encefalopatía posterior reversible*. El tratamiento específico consistirá en el tratamiento de la eclampsia/HTA acompañante y tratamiento sintomático (medidas antiedema).
- *Miocardíopatía peripartum*. Desde el punto de vista cardiológico, debe ser tratada con los tratamientos habituales para insuficiencia cardíaca, utilizando aquellas drogas con menos efectos secundarios para el embarazo. Se han utilizado de manera experimental tratamientos con inmunosupresores, inmunoglobulinas con resultados no definitivos; bromocriptina y pentoxifilina han mostrado una posible utilidad en series pequeñas y requieren estudios más amplios. Desde el punto de vista de prevención, dado el alto riesgo de embolismo cardíaco, se debe anticoagular a la paciente en el momento del diagnóstico, sobre todo si la fracción de eyección (FE) es < 35 %. La anticoagulación se debe realizar con heparina de bajo peso molecular durante el embarazo, siguiendo las últimas recomendaciones del American College of Chest Physicians.
- *TVC*. El tratamiento de la TVC requiere anticoagulación utilizando heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular, siguiendo las recomendaciones habituales hasta 6 semanas después del parto como mínimo.
- *Hemorragia intraparenquimatosa y HSA*. El tratamiento de la hemorragia intraparenquimatosa y HSA debe ser el mismo que se realizaría en condiciones normales, siempre valorando los posibles riesgos teratogénicos de las drogas empleadas (manitol, antiepilépticos, etc.). Se ha publicado la seguridad tanto del tratamiento quirúrgico como endovascular durante el embarazo en estas pacientes y se ha asociado a mejor evolución clínica de la madre y el feto. Existe una discusión sobre la indicación de cesárea o no en los pacientes con aneurisma cerebral o malformación arteriovenosa y, en los distintos trabajos publicados, parece que no hay diferencias en complicaciones maternas tanto en parto vaginal como en cesárea.
- *Tratamiento con activador recombinante del plasminógeno tisular (rTPA) y trombectomía*. No hay en la actualidad datos de ensayos clínicos controlados sobre la seguridad del uso de fibrinolíticos o trombectomía en pacientes embarazadas. El rTPA no cruza la placenta y, en principio, no se ha descrito riesgo teratogénico en estudios experimentales. Hasta el momento se han publicado 8 casos de tratamiento con rTPA i.v. en embarazadas y solamente uno presentó hemorragia y complicación uterina. Complicaciones maternas hemorrágicas se han descrito en el

8 % de tratamiento trombolítico sistémico. En principio, estos datos apoyarían la idea de que el riesgo del rTPA es bajo durante el embarazo y no sería una contraindicación absoluta. De la misma manera se han publicado casos anecdóticos con la trombectomía en pacientes embarazadas. En conclusión, hasta que no tengamos más datos, de manera individualizada y teniendo en cuenta cuidadosamente los riesgos beneficios, se puede considerar la terapia con rTPA i.v. o trombectomía en mujeres con ictus agudo durante la gestación.

**El tratamiento del ictus agudo con rTPA o trombectomía en la mujer embarazada no se puede considerar una contraindicación absoluta: hay que valorar según el riesgo.**

## PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN LA EMBARAZADA

La enfermedad cerebrovascular es una complicación importante del embarazo dado que es una de las causas de mortalidad materna durante el embarazo y puede producir discapacidad permanente. Dentro de las etiologías posibles la hemorragia cerebral, es una causa frecuente de mortalidad siendo responsable de un 5-20 % de la mortalidad materna. Con respecto a la discapacidad, también va a depender de la etiología de la lesión, siendo de nuevo la hemorragia cerebral la más incapacitante. Según un estudio francés, el 33 % de las pacientes con un ictus durante la gestación quedaron con Rankin 1-2 mientras que un 50 % de las pacientes con ictus hemorrágico quedaron con Rankin 1-3.

Con respecto a la recidiva de ictus en general y durante subsiguientes gestaciones, hay muy poco descrito sobre esto. En un trabajo francés publicado<sup>10</sup> de 489 mujeres con ictus previo durante el embarazo o el puerperio durante un seguimiento de 5 años, solo presentaron un ictus recurrente 13 y, de ellas, únicamente dos en la siguiente gestación: y eran de enfermedades bien definidas (trombocitemia y síndrome antifosfolípido). En otras series más pequeñas de mujeres con ictus durante el embarazo tampoco se observó recurrencia en las siguientes gestaciones o durante el puerperio.

**El ictus durante un embarazo previo no es una contraindicación para el siguiente embarazo.**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007; 335(7627): 974.
2. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Scheel M, Endres M, Siebert E. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing diseases. *Eur J Neurol*. 2012; 19: 93-43.

3. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med.* 2007; 146(1): 34-44.
4. Fugate JE, Ameriso SF, Ortiz G, Schottlaender LV, Wijdicks EF, Flemming KD, Rabinstein AA. Variable presentations of postpartum angiopathy. *Stroke.* 2012; 43(3): 670-6.
5. Cantu C, Barinagarrementaria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and the puerperium: a review of 67 cases. *Stroke.* 1993; 24: 1880-4.
6. Tiel Groenestege AT, Rinkel GJ, van der Bom JG, Algra A, Klijn CJ. The risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy, delivery, and the puerperium in the Utrecht population: Case-crossover study and standardized incidence ratio estimation. *Stroke.* 2009; 40: 1148-51.
7. Bateman B, Olbrecht V, Berman M, Minehart R, Schwamm L, Leffert L. Peripartum subarachnoid hemorrhage: Nationwide Data and Institutional Experience. *Anesthesiology.* 2012; 116(2): 324-33.
8. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest.* 2008; 133(6 Suppl): 844S-886S.
9. Klein JP, Hsu L. Neuroimaging during pregnancy. *Semin Neurol.* 2011; 31: 361-73.
10. Lamy C, Hamon JB, Coste J, Mas JL. Ischemic stroke in young women: risk of recurrence during subsequent pregnancies. *Neurology.* 2000; 55(2): 269-74.

### Bibliografía recomendada

- Chen SP, Fuh JL, Wang SJ. Reversible vasoconstriction syndrome: current and future perspectives. *Expert Rev Neurother.* 2011; 11(9): 1265-76.
- Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, Tibbles CD. Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and post-partum women. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 175-85.
- Shah T, Ather S, Bavishi C, Bambhroliya A, Ma T, Bozkurt B. Peripartum miocardiopathy: a contemporary review. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2013; 9(1): 38-43.
- Tate J, Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women. *Womens Health (Lond Engl).* 2011; 7(3): 363-74.
- Treadwell SD, Thanvi D, Robinson TG. Stroke in pregnancy and the puerperium. *Postgrad Med J.* 2008; 84: 238-45.
- Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Costa P, Padovani A, Pezzini A. Ischemic Stroke during Pregnancy and Puerperium. *Stroke Research and Treatment Volume.* 2011:1-13

# 4. EPILEPSIA Y MUJER

Rosa Ana Saiz Díaz

## OBJETIVOS DOCENTES

- Conocer las características diferenciales de la epilepsia y su tratamiento en la mujer a lo largo de las distintas etapas de su vida.
- Explicar la interacción bidireccional entre hormonas sexuales y epilepsia. Entre ellas, destacar la epilepsia catamenial.
- Repasar los aspectos más importantes sobre anticoncepción en mujeres con epilepsia.
- Hacer especial énfasis sobre la atención a la mujer con epilepsia durante el embarazo, lo que incluye conocer la teratogénesis y efectos sobre el desarrollo cognitivo y conductual de los fármacos antiepilépticos y las posibles complicaciones de la mujer durante la gestación.
- Aportar los datos disponibles sobre el comportamiento de las crisis durante la menopausia y el papel del tratamiento hormonal sustitutivo, así como el efecto de los fármacos antiepilépticos sobre la osteoporosis.

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad neurológica frecuente y habitualmente crónica, que puede aparecer a cualquier edad y que en la mujer tiene unas implicaciones especiales, que obligan a considerar múltiples aspectos. Desde hace tiempo, se conoce la influencia que las hormonas ejercen en la evolución de la epilepsia: un ejemplo típico son las crisis catameniales. Más recientemente se ha prestado atención a los cambios que la epilepsia puede producir sobre la situación hormonal de la mujer y que afectan a su fertilidad, función endocrina y sexual. No solo las crisis, sino también los fármacos antiepilépticos (FAE), son responsables de estos cambios. En una importante proporción de casos, nos encontraremos con pacientes epilépticas en edad reproductiva, donde la anticoncepción y el embarazo serán factores importantes a tener en cuenta en su manejo y tratamiento, especialmente si prestamos atención a la posible teratogénesis de los FAE y sus efectos sobre el desarrollo cognitivo y conductual del niño. Los cambios hormonales de la menopausia y la osteoporosis serán otros puntos a considerar en una mujer con epilepsia.

Por todo lo anterior y dadas las distintas alternativas terapéuticas actuales, conseguir las mejores condiciones en el manejo de la

**Las hormonas sexuales tienen un efecto neuromodulador. Los estrógenos disminuyen el umbral para crisis y la progesterona lo aumenta.**

mujer con epilepsia, a cualquier edad, es una meta tanto para el neurólogo, como para el ginecólogo y el médico de familia.

## EFFECTO DE LAS HORMONAS SOBRE LAS CRISIS

### Mecanismos

El efecto de las hormonas esteroideas sobre la epilepsia se produce a múltiples niveles. Las principales moléculas esteroideas que modulan la excitabilidad cerebral en la mujer son los estrógenos y la progesterona. Los efectos de los estrógenos sobre la excitabilidad neuronal se deben a dos tipos de mecanismos. El primero de ellos se produce de manera inmediata y está mediado por su acción sobre la membrana neuronal a través de receptores tipo ácido gamma-aminobutírico (GABA) A y como agonista de receptores de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) en la región CA-1 del hipocampo, estimulando la excitación. El segundo mecanismo actúa de manera diferida, ya que los estrógenos también tienen un efecto genómico, incrementando la síntesis de receptores de NMDA en el hipocampo<sup>1</sup>. Por todo ello, los estrógenos tienen un efecto pro convulsivo. En el otro lado, la progesterona tiene un efecto neuroinhibidor, fundamentalmente a través de su metabolito alopregnanolona, que actúa como modulador alostérico positivo de la conductancia GABA<sup>1</sup>.

### Epilepsia catamenial

Aunque los estrógenos tienen un efecto excitatorio modesto a concentraciones fisiológicas, cambios bruscos en sus concentraciones, como los que se producen durante la ovulación, pueden ser responsables de su efecto pro convulsivo. Tal es así que se han descrito incrementos en las crisis coincidiendo con determinadas fases del ciclo menstrual hasta en el 70 % de las mujeres. La epilepsia catamenial (*katamenios* en griego significa mensual) se define como aquella en la que el 75 % de las crisis de la mujer ocurren en una fase específica del ciclo menstrual. Lo más frecuente es que sea perimenstrualmente, entre el día 24 de un ciclo y el 6 del siguiente. Esto sucede en aproximadamente el 12 % de las mujeres<sup>1</sup>. Para otros autores no existe un patrón único, sino que la epilepsia catamenial puede seguir un patrón perimenstrual que coincide con el descenso marcado de la progesterona, un patrón periovulatorio que se debe al pico de estrógenos asociado a la ovulación, y un patrón luteal, característico de las mujeres con ciclos anovulatorios, en los que las crisis se producirían pasada la fase folicular (tras los 10 primeros días).

Sumado al efecto de las variaciones relativas de los neuroesteroides, los FAE también pueden variar sus niveles durante el ciclo menstrual. El aumento de los niveles de estrógenos durante la fase lútea puede inducir la metabolización hepática de fármacos, lo que provocaría el incremento de las crisis. Este efecto se ha visto especialmente con la fenitoína y lamotrigina.

Ante toda mujer joven con una epilepsia mal controlada que no esté recibiendo un tratamiento hormonal (como anticonceptivos) debemos valorar la posibilidad de que exista una epilepsia catamenial. Para ello es imprescindible realizar, durante varios meses, un calendario de crisis que recoja también los ciclos menstruales. Existen varias opciones terapéuticas. Solo disponemos de dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo<sup>1</sup>. Uno de ellos se ha realizado con progesterona natural a dosis de 200 mg/12 horas durante la fase lútea y mostró eficacia en la reducción de crisis solo en las mujeres con empeoramiento premenstrual de sus crisis; la respuesta era mejor cuanto mayor fuera la proporción de crisis en este periodo. El otro ensayo se realizó con clobazam y mostró eficacia a dosis de 20-30 mg/día empleado durante los días de empeoramiento de las crisis, fuera cual fuera su patrón.

Si los ciclos de la paciente son regulares y se trata de una epilepsia focal con empeoramiento perimenstrual, se puede intentar tratamiento con progesterona natural en la segunda fase del ciclo, empezando con una dosis inicial de 200 mg/12 horas y reduciéndola hasta suspenderla en los días previos a la menstruación. Otra alternativa es el empleo de clobazam durante 10 días. Para aquellos casos de epilepsia catamenial con patrón periovulatorio o luteal, existen otras opciones además del empleo de clobazam, como son la acetazolamida a dosis de 250-500 mg/día previa a la menstruación durante una semana o realizar un incremento puntual de la dosis de los FAE que recibe a la paciente coincidiendo con las fases de empeoramiento. En el caso de pacientes con ciclos irregulares, se puede valorar el empleo de anticonceptivos orales (ACO). En último lugar, para casos severos o si no funcionan los previos, el empleo de acetato de medroxiprogesterona intramuscular produce una supresión de los ciclos.

## EFFECTO DE LA EPILEPSIA Y SUS TRATAMIENTOS SOBRE LA FUNCIÓN REPRODUCTIVA

En mujeres epilépticas se producen alteraciones hormonales del eje hipotálamo-hipofisario y de las hormonas esteroideas sexuales con consecuencias sobre la fertilidad. La aparición de estos tras-

**Debemos valorar la posibilidad de una epilepsia catamenial en toda mujer joven. Es conveniente realizar un calendario de crisis y de ciclos menstruales durante varios meses.**

tornos es multifactorial: por un lado están los efectos de las crisis sobre la secreción de prolactina, gonadotropinas y cambios en los niveles de hormonas sexuales y, por otro, y en gran medida, por la acción de los FAE. No se puede tampoco obviar el papel de factores psicológicos y socioeconómicos.

Durante las crisis se alteran las aferencias al eje hipotálamo-hipofisario desde la corteza cerebral, amígdala e hipocampo (sistema límbico). Dependiendo de la zona cerebral que origina la descarga, el hipotálamo es estimulado o inhibido. Se ha constatado que en mujeres epilépticas hay alteraciones en la secreción de hormona reguladora de las gonadotropinas (GnRH) que varían según la localización y lateralización de la actividad epileptiforme y la frecuencia de descargas epileptiformes ictales frente a interictales. Por ejemplo, epilepsias temporolímbicas izquierdas se han asociado con síndrome de ovario poliquístico (SOP) y epilepsias temporolímbicas derechas con amenorrea hipotalámica. Es conocido que la secreción de prolactina aumenta tras las crisis epilépticas, sobre todo de tipo generalizado y parcial con afectación del lóbulo temporal. La prevalencia de hiperprolactinemia funcional se ve aumentada en mujeres epilépticas<sup>1,2</sup>.

En cuanto al efecto de los FAE, en general, todos aquellos fármacos inductores del metabolismo del citocromo P450 pueden producir una alteración de los niveles de hormonas sexuales. Además inducen la producción de globulina ligadora de hormonas sexuales, que lleva a una reducción de la fracción libre (activa) de hormonas en suero. El ácido valproico (VPA), inhibidor del citocromo hepático, produce un incremento de las concentraciones de testosterona y un estado de hiperandrogenismo en la mujer<sup>1</sup>.

### Síndrome del ovario poliquístico

En los últimos años se ha puesto en relación la epilepsia y el tratamiento con algunos FAE, especialmente VPA, con el desarrollo de SOP. Consiste en una forma de anovulación crónica hiperandrogénica que produce ciclos anovulatorios, hirsutismo, obesidad troncal, acné, elevación de lípidos, colesterol y niveles de insulina. Su frecuencia en población general es del 4-7 % mientras que se eleva hasta el 25-40 % en algunas series de pacientes epilépticas, especialmente en aquellas que recibían tratamiento con VPA. La causa de las alteraciones endocrinas y reproductivas de las pacientes epilépticas que reciben VPA todavía no se conoce bien<sup>2</sup>. El VPA no incrementa la secreción androgénica del ovario regulada por gonadotropinas. Sin embargo, como inhibidor del sistema citocromo P450 hepático, produce un incremento de las concentraciones

de testosterona y un estado de hiperandrogenismo en la mujer. Se ha comprobado que, en pacientes con SOP, la retirada del VPA producía una remisión del cuadro. En cualquier caso, parece que tanto la epilepsia como el empleo de VPA sean factores que favorecen el desarrollo de un SOP<sup>1,2</sup>.

## Fertilidad

En relación con las anomalías antes comentadas, se explican las cifras de mayor infertilidad de mujeres epilépticas, entre uno y dos tercios mayor que en población general. Este hecho se debe a la unión de varios factores. Entre las causas orgánicas está la mayor frecuencia de ciclos anovulatorios (30 % frente al 10 % de población sana), sobre todo en pacientes con epilepsias generalizadas y especialmente si reciben tratamiento con VPA<sup>2</sup>. La amenorrea de causa hipotalámica (hipogonadismo hipogonadotrópico) producida por disminución de hormona luteinizante (LH) por alteración en la GnRH, causa amenorrea u oligomenorrea e infertilidad en ausencia de signos de hiperandrogenismo. Puede aparecer hasta en el 12 % de mujeres con epilepsia temporal frente al 1,5 % de la población general<sup>2</sup>. Por otro lado existe todavía un cierto estigma social que hace que el índice de matrimonios y embarazos sea menor en epilépticas.

Por tanto, teniendo en cuenta las posibles alteraciones que pueden producirse, se debe preguntar de forma rutinaria a la mujer con epilepsia acerca de los ciclos menstruales, infertilidad, ganancia excesiva de peso, hirsutismo y galactorrea. En caso de detectar anomalías, debemos valorar la realización de determinaciones hormonales, ecografía pélvica y neuroimagen hipofisaria. La paciente deberá ser estudiada conjuntamente con endocrinología y ginecología si es preciso. Si la causa del problema se pone en relación con FAE, se planteará una alternativa terapéutica teniendo en cuenta las posibilidades de control de crisis frente a efectos secundarios.

## ANTICONCEPCIÓN Y EPILEPSIA

En principio todos los métodos anticonceptivos pueden ser utilizados por personas con epilepsia. La decisión sobre el mejor método anticonceptivo debe individualizarse teniendo en cuenta edad, frecuencia de relaciones sexuales, la existencia o no de otras enfermedades concomitantes y el tratamiento antiepiléptico que esté tomando la paciente. De todos ellos, los hormonales son los más eficaces en la mayoría de las mujeres. Si la anticoncepción se plantea como permanente, el método más seguro es la ligadura de trompas.

La epilepsia puede modificar el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario y ser causa de amenorrea y disminución de la fertilidad. Algunos FAE también favorecen estas alteraciones.

Dentro del grupo hormonal, los ACO son el método más cómodo, seguro y eficaz. A pesar de la influencia de las hormonas esteroideas sobre las crisis, no se ha demostrado de forma convincente que se produzca un empeoramiento de las mismas por el uso continuado de ACO. Probablemente se debe a que los esteroides sintéticos utilizados en los ACO son inhibidores y excitadores menos potentes que los esteroides endógenos.

Se han descrito fallos de la anticoncepción con el uso concomitante de algunos FAE y anticoncepción hormonal, tanto ACO, como formas inyectables o implantes. Es importante informar a las pacientes de este riesgo (aproximadamente 6 % de fallos de la anticoncepción oral con FAE inductores enzimáticos). Fármacos como el fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, eslicarbazepina, rufinamida, topiramato (dosis superiores a 200 mg/día) y oxcarbazepina (dosis mayor a 1.000 mg/día) producen una inducción enzimática sobre el citocromo P450 hepático, lo cual se traduce en un descenso de los niveles de las hormonas esteroideas con el fallo subsiguiente del bloqueo de la ovulación de los anticonceptivos. El valproato y el felbamato inhiben el sistema microsomal hepático y no modifican, incluso aumentan, los niveles de las hormonas esteroideas de los ACO. Otros fármacos como gabapentina, lamotrigina, tiagabina, vigabatrina, zonisamida, levotiracetam, pregabalina, lacosamida y retigabina no afectan a las concentraciones séricas de los ACO<sup>1</sup>.

Al igual que sucede durante el embarazo<sup>3</sup>, el metabolismo hepático de la lamotrigina se ve incrementado por estrógenos endógenos y sintéticos y sus niveles pueden caer entre el 25-70 % cuando se administran de manera simultánea con ACO, con el consiguiente empeoramiento de crisis.

En la práctica diaria, si una paciente con epilepsia utiliza uno de los fármacos que producen inducción enzimática, se debe prescribir un ACO que contenga como mínimo 50 microgramos de etinilestradiol. Si su tratamiento es con lamotrigina se deben monitorizar los niveles de este fármaco y ajustar dosis según precise. Durante los primeros meses del uso de ACO y hasta estar seguros de la supresión de la ovulación, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos complementarios.

**Debemos optimizar el tratamiento anticonceptivo si una paciente recibe FAE inductores. El uso concomitante de lamotrigina y ACO puede obligar a aumentar la dosis de lamotrigina.**

## EMBARAZO Y EPILEPSIA

La atención a la paciente con epilepsia durante la edad fértil debe perseguir administrar el menor número de fármacos posible em-

pleando aquel que mejor controle las crisis, con menores dosis y efectos secundarios. No hay en la actualidad evidencias suficientes que aconsejen el uso de un fármaco en concreto, por lo que debemos guiarnos en función del síndrome epiléptico de la paciente, método anticonceptivo elegido, posibles efectos adversos que pueden comprometer un correcto cumplimiento terapéutico y, por último, de los efectos teratógenos de los mismos. De manera ideal, el embarazo deberá ser planificado con la suficiente antelación de forma que nos permita optimizar el tratamiento de la paciente o incluso, si es posible, plantear su retirada antes de la gestación. No obstante, una retirada "forzada" o precipitada del mismo, muchas veces realizada por la paciente al saberse embarazada, suele ser contraproducente. Es por ello muy importante tratar previamente con ella todas las cuestiones que plantee la gestación y ofrecer la máxima información sobre los posibles riesgos del embarazo, los cambios en las crisis y los efectos de los fármacos sobre el feto.

**El embarazo deberá ser planificado con la suficiente antelación de forma que nos permita optimizar el tratamiento antiepiléptico de la paciente seleccionando el FAE más adecuado, a ser posible en monoterapia y empleando la menor dosis.**

### Complicaciones de la epilepsia durante el embarazo

Son relativamente pocos los estudios que han evaluado la repercusión que el embarazo tiene en la evolución natural de la epilepsia. Recientemente se han publicado los resultados sobre los cambios en la frecuencia de las crisis durante el embarazo recogidas en el European Concerted Action on the Teratogenesis of Antiepileptic Drugs (EURAP), un registro prospectivo multicéntrico de gestantes con epilepsia<sup>4</sup>. En este estudio, el 58,3 % de las mujeres no tuvieron crisis durante la gestación. Tomando como referencia el primer trimestre no se producían cambios durante el resto del embarazo en un 63,6 %, mejoraban en un 15,9 % y empeoraban un 17,3 %. Como factores relacionados con el aumento del número de crisis están el tratamiento en politerapia y epilepsias focales. La aparición de estatus se describe en un 1,8 % sin ningún factor asociado. Las recomendaciones de la Academia Americana de Neurología<sup>5</sup> no encuentran evidencia que indique que la frecuencia de las crisis o estatus epiléptico cambie de manera significativa durante el embarazo. Aquellas pacientes libres de crisis en los 9 meses previos al embarazo tienen una alta probabilidad de no presentar ninguna durante la gestación.

En principio, las crisis parciales simples o las crisis mioclónicas (excepto si se produce trauma) no afectan negativamente al embarazo o al desarrollo del feto. Por otra parte, las crisis generalizadas tónico-clónicas, las parciales complejas y el estatus pueden afectar al feto<sup>6</sup> por disminución de la oxigenación y, en algunos estudios, aumentan el riesgo de abortos y partos prematuros, aunque otros, como el EURAP no confirman estos hallazgos<sup>5</sup>.

**En general, la frecuencia de las crisis no cambia de manera significativa durante el embarazo.**

**Es recomendable monitorizar los niveles de FAE durante la gestación, de manera especialmente estrecha con la lamotrigina y ajustar su dosis.**

## **Cambios en los fármacos antiepilépticos durante la gestación**

Entre las causas que pueden llevar al incremento de las crisis durante el embarazo se postulan la reducción en los niveles de FAE, tanto por la disminución de su unión a proteínas como por un aumento en su metabolización debida a variaciones hormonales y metabólicas, como el aumento de estrógenos y la retención hídrica. Otros motivos que favorecen las crisis son la disminución de las horas de sueño en la mujer embarazada, la presencia de vómitos y, sobre todo, el incumplimiento terapéutico.

Diferentes trabajos analizan la variación de niveles plasmáticos de FAE durante el embarazo, encontrando que se produce un aumento marcado en el aclaramiento de lamotrigina que da lugar a un incremento de crisis. Aunque no claramente relacionados con empeoramiento, sí que se ha constatado una reducción de los niveles de carbamazepina, fenitoína, levetiracetam y el metabolito activo de la oxcarbazepina<sup>3</sup>. No disponemos de datos suficientes sobre otros FAE. Por todo ello, es recomendable monitorizar los niveles de FAE durante la gestación, de manera especialmente estrecha con la lamotrigina y adecuar la dosis<sup>3</sup>.

## **Complicaciones del embarazo en pacientes con epilepsia**

Tradicionalmente se ha considerado que las mujeres con epilepsia presentan un riesgo ligeramente mayor de tener complicaciones obstétricas durante el embarazo. Diferentes series incluyen como más frecuentes hemorragias vaginales, hiperémesis gravídica, embarazos ectópicos, abortos espontáneos y mayor riesgo de partos prematuros. En los últimos años y a medida que la asistencia a las mujeres epilépticas embarazadas ha mejorado, han disminuido este tipo de complicaciones. Una revisión de la literatura<sup>5</sup> encuentra que es posible una mayor frecuencia de cesáreas y, aunque no parece haber mayor frecuencia de parto prematuro, hay más riesgo de recién nacidos con bajo peso gestacional. La frecuencia de parto prematuro sí que aumenta en mujeres epilépticas fumadoras en tratamiento con FAE. No se encuentran más casos de sangrado tardío en mujeres que reciben FAE. No hay datos concluyentes sobre si se producen cambios en la frecuencia de preclampsia, hipertensión arterial o aborto.

## Teratogénesis de los fármacos antiepilépticos. Efecto sobre el desarrollo cognitivo y conductual de niños expuestos durante el embarazo.

Los hijos de madres epilépticas tienen un riesgo global de entre el 4 % y el 8 % de presentar malformaciones congénitas mayores (MCM), aproximadamente dos veces más que el de la población general. Además de otros muchos factores, como los genéticos, existen muchas evidencias que implican de forma directa a los FAE. Cada vez disponemos de más datos procedentes de los distintos registros prospectivos internacionales de gestaciones de mujeres con epilepsia que están en curso<sup>4,6-8</sup>. Aunque estos presentan grandes diferencias metodológicas, podemos obtener algunas conclusiones:

- Existe un mayor porcentaje de MCM en hijos de mujeres con epilepsia tratadas durante el primer trimestre del embarazo que en aquellas que no habían recibido tratamiento.
- Los hijos de madres tratadas con varios FAE presentan una mayor frecuencia de MCM que las que reciben tratamiento con un único fármaco. El tratamiento con FAE en politerapia es uno de los factores de riesgo de MCM más claramente demostrado<sup>6-8</sup>.
- El uso en monoterapia de VPA y también de fenobarbital en el primer trimestre, se relaciona especialmente con mayor frecuencia de MCM que el empleo de otros FAE. El uso en politerapia de VPA incrementa el riesgo de manera muy significativa<sup>6-8</sup>.
- Existe una relación entre las dosis de FAE y riesgo de desarrollo de MCM. Esto es de especial importancia para el VPA dado su mayor potencial teratogénico. Dosis por debajo de 700 mg/día de VPA no parecen dar lugar a mayor frecuencia de malformaciones que otros FAE como son carbamazepina a dosis de 400-1.000 mg/día, lamotrigina por debajo de 300 mg/día o fenobarbital en dosis menores a 150 mg/día<sup>7</sup>.
- La experiencia con los nuevos FAE en seres humanos todavía es limitada, tan solo la lamotrigina acumula el suficiente número de embarazos en los distintos registros prospectivos como para sacar conclusiones válidas<sup>7,8</sup>.
- Los datos disponibles, tanto de subanálisis de los registros prospectivos de embarazo, como de estudios diseñados para valorar los efectos cognitivos y conductuales de los niños expuestos a FAE durante la gestación, concluyen que aquellos precisamente expuestos a VPA presentan menores puntuaciones en escalas de inteligencia y más problemas de neurodesarrollo que los hijos de madres tratadas con carbamazepina o lamotrigina. No obstante, las valoraciones se hacen a edades tempranas y será necesario confirmar estos datos con análisis posteriores<sup>6,7,9</sup>.

**Los hijos de madres epilépticas tienen un riesgo dos veces mayor que la población general de presentar MCM. Se relaciona fundamentalmente con el uso de FAE en politerapia y de manera dosis-dependiente. El VPA parece presentar mayor riesgo de teratogenicidad que otros FAE a partir de ciertas dosis.**

Las malformaciones congénitas relacionadas con FAE observadas con más frecuencia son el paladar hendido, el labio leporino, los defectos del tabique cardíaco y los defectos de cierre del tubo neural. Aunque se han descrito algunos síndromes fetales por anticonvulsivantes, realmente muchas de sus malformaciones también aparecen en niños no expuestos a FAE, por lo que todavía no se puede atribuir una malformación dada a un FAE concreto. No obstante, la exposición a carbamazepina y a VPA se relaciona con mayor frecuencia de defectos de cierre del tubo neural. En algunos registros prospectivos se ha encontrado mayor proporción de paladar hendido en relación con lamotrigina y labio leporino con topiramato. También se ha vinculado la presencia de hipospadias con la exposición a VPA<sup>78</sup>.

### Lactancia

El uso de FAE no debe ser una razón para prohibir o desaconsejar la lactancia. En general, los beneficios nutricionales, inmunológicos y afectivos de la lactancia superan a los posibles efectos secundarios de los fármacos.

Cada FAE tiene un índice de transmisión a la leche diferente, que va en razón inversa a su unión a proteínas. FAE con alto grado de difusión a leche son el levetiracetam y primidona. También es significativo el paso de lamotrigina, gabapentina y topiramato. Valproato, fenitoína, fenobarbital y carbamazepina pasan en cantidades bajas<sup>3</sup>. Deben observarse unas precauciones mínimas durante la lactancia, como son fraccionar la dosis total de FAE en varias tomas, dar el pecho tras unas horas de haber tomado la medicación y vigilar en el neonato posibles signos de intoxicación. Por otra parte, raramente se producen complicaciones hematológicas y/o hepáticas en el recién nacido inducidas por los FAE.

## MENOPAUSIA Y EPILEPSIA

### Fallo ovárico prematuro

Se ha observado una influencia de la epilepsia sobre la edad de inicio de menopausia, que puede ser más temprana independientemente del tipo de epilepsia, tratamientos recibidos y duración de ambos. También se ha visto que las mujeres con un patrón catamenial de crisis tienden a tener menopausias más precoces. Es probable que se produzca un fallo ovárico primario como consecuencia de una alteración del eje hipotálamo-hipofisario secundaria a las crisis<sup>1,10</sup>.

**El uso de FAE no debe ser una razón para prohibir o desaconsejar la lactancia.**

## Cambios en las crisis

Aunque los resultados de los estudios son dispares, algunos trabajos han encontrado una relación entre menopausia, perimenopausia y epilepsia. Según ellos, las mujeres que presentan un patrón catamenial de crisis son las que con mayor frecuencia experimentan un empeoramiento durante la fase perimenopáusica y una mejoría una vez establecida la menopausia<sup>1,10</sup>.

## Tratamiento hormonal sustitutivo

Los resultados de un ensayo prospectivo aleatorizado, que valoraba los efectos de terapia hormonal sustitutiva durante la menopausia en pacientes con epilepsia, demostraron que la administración de preparados de estrógenos conjugados equinos con acetato de medroxiprogesterona incrementaba de manera significativa el número de crisis. Por ello, dichos preparados están formalmente desaconsejados. Si es preciso, se pueden valorar fórmulas que contengan progesterona natural asociadas a componentes estrogénicos como el 17b-estradiol<sup>1,10</sup>.

## Osteoporosis

La osteoporosis es un problema habitual en la mujer posmenopáusica que puede agravarse especialmente cuando recibe tratamiento con FAE (osteoporosis secundaria). Varios estudios encuentran una reducción significativa de la densidad de masa ósea (BMD) en costillas, vértebras, cabeza de fémur y cadera. En algunos de ellos, la severidad estaba relacionada con el tiempo de tratamiento<sup>10</sup>, pero esto no es un hallazgo consistente. Parece claro que existe un incremento en el riesgo de fracturas en mujeres con epilepsia, siendo las vertebrales y de cadera las relacionadas con mayor morbimortalidad. No solo el mal control de las crisis con golpes o caídas producidas por las mismas, sino el uso de FAE se relaciona como factor independiente de riesgo de fracturas.

El catabolismo aumentado de la vitamina D, que produce hipocalcemia con la consiguiente elevación de la hormona paratiroidea que moviliza el calcio del hueso, es el principal factor implicado en la osteoporosis debida a FAE, y se ha relacionado con todos los FAE clásicos inductores del citocromo P450 hepático (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina). No obstante, estudios recientes también encuentran descenso de BMD en pacientes que reciben valproato, un inhibidor del citocromo P450. La fenitoína además disminuye la absorción intestinal de calcio y estimula la reabsorción ósea. Carbamazepina y fenitoína inhiben, *in vitro*, la proliferación de osteo-

**El tratamiento crónico con FAE, especialmente sin son inductores enzimáticos, incrementa el riesgo de osteoporosis y fracturas durante la menopausia.**

blastos<sup>10</sup>. Estos y otros mecanismos explican hallazgos de estudios en los que los pacientes, pese a tener una osteoporosis inducida por FAE, no siempre presentan niveles bajos de vitamina D.

La politerapia con FAE se asocia, en varios estudios, con mayor alteración ósea que la monoterapia. No se ha determinado una combinación específicamente peor aunque siempre se encontró que al menos uno de los fármacos implicados era un inductor enzimático<sup>10</sup>. Apenas se dispone de evidencia sobre la acción de los nuevos FAE sobre el hueso: hay datos preliminares que sugieren que no se produce con lamotrigina y gabapentina y resultados contradictorios con topiramato y zonisamida.

Por tanto, debemos ser conscientes del riesgo aumentado de padecer osteoporosis y fracturas secundarias de la paciente epiléptica posmenopáusica respecto a población general. Aunque se desconoce el tiempo necesario para que los FAE produzcan daño óseo, varios estudios encuentran cambios en el recambio óseo y BMD después de un año de tratamiento. Como medida general es recomendable medir BMD después de 5 años de tratamiento con FAE y antes de iniciarlo en mujeres posmenopáusicas. Debe identificarse situaciones de mayor riesgo (tratamiento prolongado con FAE inductores, politerapia, inmovilización, tratamiento esteroideo, historia previa de fracturas, etc.) para realizar controles más frecuentes. Para pacientes que reciban FAE inductores y VPA se recomienda un aporte de calcio (1.000-1.500 mg/día) y vitamina D (400 UI/día). Si se detecta una pérdida de masa ósea mayor de dos desviaciones estándar de la media se deben valorar otros tratamientos<sup>10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Harden CL, Pennell PB. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. *Lancet Neurol.* 2013; 1: 72-83.
2. Morrel MJ, Montouris GD. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleve Clin J Med.* 2004; 71 (Suppl 2): S19-24.
3. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy: III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Epilepsia.* 2009; 50(5): 1247-55.
4. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology.* 2006; 66(3): 354-60.

5. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Allen Hauser W, et al. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy: I. Obstetrical complications and change in seizure frequency. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009; 50(5): 1229-36.
6. Meador KJ, Pennell PB, Harden CL, Gordon JC, Tomson T, Kaplan PW, et al. Pregnancy registries in epilepsy. A consensus statement on health outcomes. *Neurology*. 2008; 71: 1109-1117.
7. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012; 9: 803-13.
8. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy: II. Teratogenesis and perinatal outcome. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009; 50(5): 1237-46.
9. Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf*. 2010; 33(1): 73-9.
10. Erel T, Guralp O. Epilepsy and menopause. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284: 749-55.

### Bibliografía recomendada

- Forcadas MI, Martínez M. *Epilepsia y Mujer*. 2.ª Ed. Madrid: Harcourt; 2002.
- Harden CL, Thomas SV, Tomson T. *Epilepsy in women*. Chichester: John Wiley and Sons; 2013.
- <http://www.aesnet.org/practice/practice-tools/epilepsy-and-women/epilepsy-pregnancy-registries> [Última visita el 5 de junio de 2013].
- <http://www.eurapinternational.org/registry/publication.php> [Última visita el 5 de junio de 2013].
- Peña P, Martínez M. Tratamiento antiepiléptico crónico en la mujer en edad fértil. Mercadé J, Sancho J, Mauri JA, López-González F, Salas J, editores. En: *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012*. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Madrid: Luzán 5 ediciones; 2012; pp. 119-28.



# 5. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y MUJER

Rocío García Ramos

## OBJETIVOS DOCENTES

- Conocer la epidemiología de las principales enfermedades neurodegenerativas que nos podemos encontrar en la mujer.
- Estudiar la influencia de los cambios hormonales de la mujer en las diferentes enfermedades neurodegenerativas.
- Profundizar en la influencia del embarazo en las enfermedades neurodegenerativas.
- Descubrir las diferencias clínicas de la mujer en las principales enfermedades neurodegenerativas.

## INTRODUCCIÓN

Las posibles diferencias en las frecuencia o manifestaciones clínicas de las enfermedades neurodegenerativas en función del sexo podrían ser consecuencia de la diferente exposición hormonal a la que están sometidas, pero también a las diferencias estructurales del cerebro, porque hay evidencias de que el cerebro de las mujeres es distinto al de los hombres.

Las influencias de las hormonas durante el periodo neonatal es el mayor determinante del desarrollo cerebral y comportamiento diferencial entre hombres y mujeres. Las áreas implicadas en el procesamiento visual son las más involucradas en las diferencias de comportamiento entre ambos sexos. Los hombres tienen el cerebro más grande que las mujeres pero la proporcionalidad se mantiene. Las mujeres tienen neuronas más grandes y en menor número que los varones, que las tienen más pequeñas y numerosas. La amígdala y el hipocampo son más grandes en los hombres.

La vida de la mujer está marcada por los cambios hormonales y precisamente por esto no se puede obviar su influencia en las enfermedades que padecen. El desarrollo sexual femenino se caracteriza por tres etapas: infancia, madurez y senectud. Los límites entre ellas están marcados por la pubertad y el climaterio, que son por tanto periodos de transición, y cursan con importantes cambios hormonales y físicos. Como las enfermedades neurodege-

**La transmisión materna de la enfermedad de Huntington no produce amplificación génica.**

nerativas aparecen en cualquier momento de la vida de la mujer, no solo es importante la influencia de las hormonas en ellas, sino también la de las enfermedades en sus hitos biológicos.

En este capítulo, vamos a revisar las consideraciones más importantes a tener en cuenta en las enfermedades neurodegenerativas en todas las etapas vitales de la mujer, en lo que respecta a los aspectos diferenciales respecto al sexo masculino. Debido a que estas abarcan un amplio abanico de enfermedades, nos vamos a centrar principalmente, por su prevalencia o por su gravedad, en la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

## INFANCIA Y ADOLESCENCIA

En la infancia, las enfermedades neurodegenerativas tal como las consideramos en el adulto son diferentes. Partimos de un desarrollo físico y motor incompleto sobre el que una enfermedad produce un deterioro intelectual y neurológico progresivo. La mayoría de las enfermedades neurodegenerativas tienen síntomas inespecíficos como epilepsia, ataxia, deterioro intelectual o físico, y son muy difíciles de diagnosticar. Muchas de estas enfermedades de la infancia se deben a problemas metabólicos y hay más de 200 dolencias que incluyen aminoacidopatías, alteraciones de la creatina, mitocondriales, lisosomales y peroxisomales y otras enfermedades congénitas que pueden tener su debut también a edades más tardías (ataxia de Friedreich [AF], enfermedad de Huntington [EH], Creutzfeldt-Jacob, etc.). En estas, salvo la diferencia de expresividad por la genética, al no existir influencias hormonales no hay diferencias valorables.

La EH de inicio en la infancia se produce entre los 5 y 10 años, aunque la juvenil se refiere a aquellos heredados en menos de 20 años. La mayoría son niños con alelos patológicos heredados del padre. El síntoma más frecuente es el deterioro cognitivo en los de inicio más precoz, y la disfunción oro-faríngea en los de inicio más tardío. Las crisis epilépticas y el síndrome parkinsoniano son frecuentes y la corea y distonía muy tardías en el debut. Al igual que en la EH de inicio más tardía, también tiene trastornos conductuales y de la marcha. La transmisión desde el padre a los hijos está asociada con amplificación génica; en cambio, la transmisión materna, no, e incluso hay estudios en los que se observa una contracción del número de repeticiones.

## PUBERTAD Y EDAD FERTIL

La pubertad es la primera fase de la adolescencia y de la juventud. La edad exacta en la cual un niño ingresa a la pubertad depende de muchos factores diferentes, como los genes, la nutrición y el sexo de la persona. Durante la pubertad, las glándulas endocrinas producen hormonas que causan cambios corporales y el desarrollo de las características sexuales secundarias. En las niñas, los ovarios comienzan a incrementar la producción de estrógenos (estradiol) y otras hormonas femeninas y, en los niños, los testículos aumentan la producción de testosterona.

Los estrógenos tienen un papel beneficioso sobre el cerebro pues son antioxidantes, favorecen la plasticidad sináptica, la neurotransmisión y el crecimiento axonal y modulan múltiples neurotransmisores (dopamina en la vía nigroestriatal, acetilcolina y glutamato).

En un análisis que estudia las características de la menarquía en mujeres con EP y controles sanos, se observa que la edad de la menstruación es más tardía en mujeres con EP que los controles pero dentro del rango normal. Las pacientes parkinsonianas tienen menos hijos que los controles. En las mujeres con inicio de la EP antes de la menopausia estas mujeres tienen más síndrome premenstrual y hay cierto empeoramiento de los síntomas motores antes de la menstruación<sup>1</sup>.

En otro estudio<sup>2</sup> se objetiva que las mujeres que tienen los embarazos separados por más de 30 meses tienen más riesgo de EP que las que los tienen menos separados. La edad de la menarquía y la paridad, por lo tanto, no parecen estar relacionadas con el riesgo de EP pero sí estar relacionado con un mayor riesgo el tener una duración de la edad reproductiva menor de 36 años. En cambio hay algún otro estudio que no encuentra relación ni con la edad de la menarquía, número de embarazos, duración de la edad fértil, pero en cambio sí que encuentra asociación con la utilización de ACO. Por tanto, en el caso del sistema dopaminérgico, hay datos contradictorios sobre si la modificación que ejercen los estrógenos es beneficiosa o no. Hay datos experimentales que encuentran acciones en los dos sentidos, por lo que parece que estos actúan en distintos *target* en diferentes fases de la vida de la mujer, de modo que la interacción en cada momento cambia probablemente el efecto que producen.

Recientemente se ha descrito que en el cerebro de pacientes menores de 30 años sanos se encuentra proteína TAU anormal no patológica en núcleos con proyecciones sobre el córtex. La patología encontrada es proteína TAU en la zona proximal de los axones de

Las características de la menarquía no influyen en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Hay datos que apuntan que en la EP la duración del periodo reproductivo así como la toma de anticoagulantes orales (ACO) sí que podrían favorecer el desarrollo de la enfermedad.

La patología Alzheimer ya aparece en pacientes con menos de 30 años. A mayor número de hijos, más riesgo de padecerla.

Es necesario hacer consejo genético en mujeres con enfermedades neurodegenerativas hereditarias.

**El embarazo produce un empeoramiento motor en las pacientes con EP.**

**En la distonía se debe valorar el beneficio-riesgo de realizar un tratamiento durante el embarazo por los posibles efectos secundarios del mismo.**

**La enfermedad de Wilson aumenta el riesgo de abortos espontáneos.**

**Las pacientes con AF y ELA pueden tener un embarazo y niños sin complicaciones.**

las neuronas del *locus ceruleus*. Estas lesiones no se convierten en ovillos neurofibrilares<sup>3</sup>. Por tanto, probablemente los hábitos de vida y los condicionantes genéticos ya influyen en el ulterior desarrollo de la EA desde etapas muy tempranas de la vida.

En pacientes con Alzheimer, el número de hijos vivos nacidos se ha correlacionado positivamente en mujeres con la extensión de la neuropatología. De hecho, otro estudio muestra que el número de embarazos también es mayor en pacientes con EA. La duración del periodo reproductivo no parece estar relacionada con el riesgo de demencia tipo Alzheimer.

En la ELA la edad de la menarquía, paridad, duración periodo fértil e incluso uso de ACO no se ha asociado a la ELA<sup>4</sup>.

Un aspecto importante a tener en cuenta en la edad fértil de mujeres con enfermedades neurodegenerativas hereditarias es el consejo genético. En las mujeres diagnosticadas es importante que estén informadas de la posibilidad de transmisión de la enfermedad a su descendencia así como las opciones reproductivas que tienen. En los casos con herencia dominante, las opciones que se les recomiendan son: embarazo natural, fertilización *in vitro* con donante de óvulo, fertilización *in vitro* con diagnóstico genético preimplantacional o adopción. El resto de los casos precisan un consejo genético más individualizado.

## EMBARAZO

En las enfermedades neurodegenerativas el embarazo como evento importante ocurre de forma infrecuente, pues el debut de estas enfermedades suele ser en edades más tardías. De todas formas, es importante conocer una serie de consideraciones que, en caso de que se nos presente nos podemos plantear, principalmente relativo a: influencia de las enfermedades y sus tratamientos en el feto, influencia del embarazo en la propia enfermedad, necesidad de consejo genético en las enfermedades hereditarias y las consecuencias que en el cuidado de un niño puede producir la enfermedad.

Las enfermedades neurológicas que como complicación del embarazo pueden aparecer con más frecuencia son: ataxia como consecuencia de la encefalopatía de Wernicke por hiperémesis gravídica; el síndrome de piernas inquietas producida por el déficit de hierro; efectos agudos extrapiramidales farmacológicos, que son más frecuentes en esta época de la vida; y la corea *gravidarum*. Pero enfermedades neurodegenerativas como tales, el embarazo no las

suele precipitar, aunque el efecto de este sobre las principales enfermedades neurodegenerativas es importante conocerlo.

La ataxia de Friedreich (AF) suele ser la única ataxia hereditaria que afecta a la mujer en la edad fértil y permite que los pacientes estén suficientemente bien para plantearse un embarazo. Las mujeres con AF y embarazo no tienen más tasa de abortos, malformaciones o partos no vaginales. La enfermedad no parece empeorar durante el embarazo. El riesgo que tienen durante el mismo es consecuencia de las alteraciones cardíacas y la diabetes que suelen padecer estas pacientes, por lo que requieren un control estrecho.

La edad media de debut de la distonía es los 27 años, por lo que su periodo fértil vital puede verse afectado. En las series de casos de pacientes con distonía no hay evidencia de que el curso clínico de esta se modifique, aunque hay descritos casos con exacerbaciones y otros con remisiones. El riesgo del embarazo en las pacientes con distonía con respuesta a levodopa (DYT-5) es analizado en una serie de 6 pacientes que tienen 9 embarazos, de los cuales, a término y sin complicaciones resultan: 6 en pacientes tratadas con levodopa-carbidopa y 3 terminan en aborto (2 con levodopa-carbidopa y uno sin tratamiento). Por ello, se concluye que las que padecen distonía sensible a la levodopa pueden tener embarazos sin complicaciones y niños sin problemas.

El problema más frecuente que nos plantearemos en alguien con distonía y embarazada será el tratamiento que se puede administrar. Solo se hará siempre que resulte imprescindible y a las dosis mínimas eficaces. En la tabla I se enumeran las características de seguridad de los fármacos más usados en la distonía. Una mención especial requiere la toxina botulínica, según la Food and Drug Administration es de recomendación C y solo debe utilizarse si el beneficio compensa al riesgo. Los estudios en animales embarazados son limitados y sugieren que la toxina botulínica no atraviesa la placenta. Hay casos descritos de botulismo en mujeres embarazadas en las cuales esta enfermedad no afecta al feto. Se sabe que la toxina botulínica A puede difundir aunque de forma subclínica a sitios lejanos de donde se infiltra. A pesar de ello, hay series descritas de mujeres embarazadas en las que se infiltra toxina botulínica A (Botox®) hasta dosis de 300 U sin complicaciones<sup>5</sup>.

La enfermedad de Wilson, en cambio, es una condición especial que se comporta de forma muy diferente en el embarazo. Este no parece afectar el curso de la dolencia pero en cambio la enfermedad produce abortos de repetición. La acumulación de cobre en la placenta y la disfunción sistémica que a veces padece la madre, entre

**Tabla I. Fármacos utilizados en las enfermedades degenerativas y su grado de recomendación en el embarazo**

Fármaco	Grado de recomendación embarazo	Grado de recomendación lactancia	Informaciones demostradas en humanos
Levodopa + carbidopa	C	No seguro	
Pramipexol	C	Desconocido	
Rotigotina			
Ropirinol	C	Desconocido	Malformaciones digitales
Pergolida	B	Desconocido	
Bromocriptina	B	No seguro	
Rasagilina	C	Desconocido	
Selegilina	C	Desconocido	
Amantadina	C	Desconocido	Malformaciones cardíacas
Entacopona	C	Desconocido	
Toxina botulínica A y B	C	Desconocido	
Penicilamina	C	Desconocido	Cutis laxa, micrognatia, hernias inguinales
Riluzola	C	Desconocido	

otras, está considerada como la causa de estos. Aunque la penicilamina a bajas dosis parece no tener en las series publicadas efectos teratogénicas, está considerada como recomendación grado C. Se recomienda, si es necesario tratar a las mujeres con enfermedad de Wilson durante el embarazo, utilizar sulfato de zinc únicamente.

La EP de inicio joven es aquella que comienza con menos de 40 años, por lo que suele afectar a las mujeres en su periodo fértil. En las series de casos y en los casos únicos publicados, parece evidente un deterioro de la situación motora de la paciente definido por la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), sintomatología y requerimientos terapéuticos. Además, estos síntomas luego no regresan a su situación basal. A pesar de eso, los datos disponibles son

escasos<sup>6</sup>. En la tabla I se muestran la evidencia de recomendación de los fármacos disponibles para esta enfermedad. Hay casos de una mujer con un estimulador cerebral profundo y con un embarazo que transcurre sin complicaciones. La amantadina se debe evitar por ser muy teratogénica. Ante una mujer fértil y un deseo de embarazo se debe advertir de la posibilidad de empeoramiento de la situación motora y de los posibles efectos sobre el feto de la medicación.

Son muy pocos los casos descritos de pacientes con ELA y embarazadas. El embarazo puede transcurrir sin complicaciones y asimismo el feto puede llegar a término y nacer sin anomalías. No está claro si la enfermedad materna puede empeorar durante el embarazo debido al aumento de los requerimientos energéticos, pero hay casos descritos que así lo refieren.

## CLIMATERIO

La menopausia es un momento de la vida de la mujer caracterizado por el cese de la menstruación, y que inicia una etapa de la vida que se conoce como climaterio. Esta etapa representa la transición entre el periodo fértil y la vejez. Se produce porque la mujer comienza a perder progresivamente su función ovárica y, por tanto, baja la producción de las hormonas femeninas, los estrógenos y progesterona.

Ante las posibles evidencias de que las características de la menopausia podrían tener un posible papel modificador de la neurodegeneración, se han realizado muchos esfuerzos para intentar encontrar un factor que influya en el inicio y debut de las enfermedades neurodegenerativas. Desde el punto de visto neuroepidemiológico en la ELA, no se ha encontrado ninguna influencia del tipo de menopausia y edad con el desarrollo posterior de la enfermedad y hay un estudio que, aunque con limitaciones, muestra una tendencia a mayor frecuencia de ELA en las mujeres sometidas a THS.

En la EP no se ha encontrado asociación entre tipo y edad de la menopausia, según algunos estudios. En cambio algunos otros, como el de Ragonese *et al*<sup>7</sup>, han encontrado una asociación entre riesgo de EP y menopausia iatrogénica precoz. Según un estudio realizado por Popat *et al*<sup>8</sup>, la asociación de EP y THS depende del tipo de menopausia, pues en mujeres con histerectomía precoz con o sin ooforectomía, el uso de THS está asociado a un incremento del riesgo de EP e incrementan en función de la duración de su utilización; en cambio, en mujeres con menopausia natural no encuentran esta asociación.

**En la prevalencia EP no influye el tipo de menopausia ni se recomienda terapia hormonal sustitutiva.**

**El tratamiento con terapia hormonal sustitutiva (THS) los 5 primeros años desde el inicio de la menopausia disminuye el riesgo de demencia un 30 %.**

En los años 90, estudios observacionales hallaron una tendencia consistente en que el uso de estrógenos (THS) en la menopausia reducía el riesgo de demencia y enlentecía el declive cognitivo, pero esta asociación no mostraba resultados homogéneos. En estudios de animales se ha observado repetidamente que el tratamiento hormonal sustitutivo previene el riesgo de deterioro cognitivo. En 1996, se publica en *Lancet*<sup>7</sup> un estudio prospectivo llevado a cabo en Nueva York; se concluye que las mujeres en THS desarrollan más tarde la EA. Posteriormente, se llevaron a cabo muchos estudios en los que pareció observarse que el THS, no solo no protegía, sino que aumentaba el riesgo de demencia o deterioro cognitivo en las mujeres, principalmente el WHIMS<sup>8</sup>. El Cache que es observacional prospectivo de 11 años de duración ha concluido que la THS, si se inicia en los primeros 5 años tras la menopausia, reduce al menos un 30 % el riesgo de demencia, principalmente si se usa por más de 10 años. En cambio, en mujeres que usan el tratamiento después de 5 años de inicio de la menopausia, no se reduce el riesgo. A esto es a lo que se le denomina ventana terapéutica.

## SENECTUD

A partir de los 50 años se inicia un periodo que se denomina senectud. Esta es la edad de inicio de la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas. Estimar la incidencia y prevalencia de estas es importante, no solo como fuente de información epidemiológica, sino también para planificar recursos. Las estimaciones de prevalencia e incidencia de dichas dolencias en todo el mundo varían en los diferentes estudios, debido principalmente a diferencias metodológicas pero también a las genéticas y ambientales de las diferentes poblaciones estudiadas. Desde el punto de vista metodológico, los principales contrastes se deben a desiguales criterios diagnósticos, edad de la población a estudio y métodos de selección de casos.

La EA es más frecuente en mujeres.

La EP es menos frecuente en mujeres y tiene una evolución más benigna.

La ELA de inicio bulbar es más frecuente en mujeres: no hay diferencias de pronóstico en esta según sexos.

La EA es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente. Son muchos los estudios epidemiológicos que han intentado demostrar una diferencia por sexos. Los de EEUU no muestran discrepancias por sexos, en cambio los europeos sí. En una reciente revisión en España realizada por Jesús de Pedro<sup>9</sup>, aparece una prevalencia de EA superior en mujeres que en hombres, que aumenta también con la edad, pues ellas tienen más esperanza de vida.

Se ha atribuido a los estrógenos parte de las diferencias en la prevalencia por sexos dado que, a partir de la menopausia, las mujeres tienen menos concentración de estrógenos que los varo-

nes. El cerebro tiene receptores estrogénicos y, por tanto, influyen directamente en él. Aparte de los efectores antioxidantes y moduladores sobre el cerebro, hay evidencias en animales de que los estrógenos aumentan el factor neurotrófico derivado del cerebro (*brain-derived neurotrophic factor* [BDNF]), el cual está directamente implicado en la plasticidad de las neuronas de la memoria y ha demostrado *in vitro* que tiene un efecto directo antiapoptótico mediado por  $\beta$ -amiloide. Igualmente, el aumento de factores de riesgo cardiovascular en mujeres respecto a hombres puede favorecer estas diferencias.

Hay otros estudios que muestran una menor reserva funcional cerebral en mujeres que en hombres, pues al mismo grado de deterioro neuropsicológico la alteración del metabolismo de la glucosa medida por PET es menor en varones. Además, hay autores que apoyan la hipótesis de que un mismo grado de patología de Alzheimer se expresa con más frecuencia como EA en mujeres que en varones. A esto podría corresponder una diferencia intrínseca entre sexos de la cito-arquitectura cerebral, pues las mujeres tienen un menor número neuronas total corticales. Todas estas hipótesis podrían estar implicadas en la mayor prevalencia de Alzheimer en mujeres.

En cambio la EP es 1,5-2 veces más frecuente en varones. En los estudios de prevalencia realizados en España, se confirma esta tendencia, a pesar de que en otros estudios europeos los resultados son contradictorios.

En la EP encontramos diferencias clínicas entre ambos sexos. La EP en mujeres tiene una edad media de inicio superior a la de los varones, razón por la que se atribuye un efecto protector de los estrógenos. Ser mujer disminuye la protección que ejerce la cafeína sobre el riesgo de EP y, cuando aumenta la proporción de fumadoras, disminuye la frecuencia de EP (esto no ocurre en varones). Se ha encontrado en un estudio que ser zurdo aumenta el riesgo de EP en un 62 % solo en mujeres. Las mujeres con EP tienen menos riesgo de desarrollar trastorno de control de impulsos con el tratamiento, y en caso de desarrollarlos, suelen hacer compras compulsivas e hiperfagia a diferencia de los varones que suelen hacer ludopatía e hipersexualidad.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los estudios descriptivos muestran una mayor frecuencia de fenotipo tremórico en mujeres que en varones. Otras características clínicas de las mujeres parkinsonianas son: mayor frecuencia y menos tiempo hasta la aparición de discinesias y complicaciones motoras, mayor frecuencia

de depresión, menor trastorno de conducta del sueño REM y de otros trastornos del sueño. Estas características clínicas diferenciales apuntan a una manifestación más benigna de la enfermedad en las mujeres respecto a los varones<sup>10</sup>.

El porcentaje de hombres que se someten a estimulación cerebral profunda en el mundo es superior que el de mujeres (63 % vs. 37 %). De los que se someten a DBS, las características clínicas, evolutivas y edad de inicio son iguales. Aunque los resultados clínicos, reducción tratamiento y efectos secundarios son similares en hombres y mujeres, la mejoría de la calidad de vida es mayor en el género femenino. A tenor de estos resultados podemos concluir que como la EP, según las características clínicas señaladas, es algo más benigna en mujeres que varones, son menos las que llegan a DBS, pero tras recibir el mismo tratamiento los resultados son similares en ambos sexos.

La ELA, según estudios epidemiológicos, es menos frecuente en mujeres que en hombres y en estas tiene una edad de inicio superior. En la familiar no hay diferencias por sexos. El inicio bulbar es más frecuente en mujeres, en cambio el inicio en extremidades es menos frecuente. El sexo en la ELA no es factor predictor de la supervivencia. El deterioro cognitivo tampoco predomina por género. Entre los pacientes que deciden someterse a ventilación mecánica solo 1/3 son mujeres.

La explicación epidemiológica de estas diferencias en la ELA no está clara: se ha publicado que puede tener relación con diferente exposición ambiental a tóxicos, ejercicio extenuante e incluso al tabaco. En cuanto a la exposición al tabaco, se ha visto que las mujeres tienen el doble de riesgo de desarrollar ELA si están expuestas que los varones. En este caso, más que un papel protector de los estrógenos se cree que influye el papel neurotóxico de los andrógenos. Las razones que soportan esta teoría son que la enfermedad de Kennedy se produce por una mutación en el receptor androgénico; se ha observado una mayor afectación clínica de las neuronas con receptores androgénicos, y en animales estos han demostrado ser neurotóxicos.

## CONCLUSIONES

Las enfermedades neurodegenerativas abarcan un amplio abanico de dolencias. Pero realmente las diferencias de las manifestaciones en la mujer respecto a los hombres son muy pequeñas. El embarazo, por las posibles consecuencias en la madre y el hijo,

así como la menopausia, por la posibilidad de administrar o no THS para modificar el curso de estas enfermedades, son los dos periodos claves.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ragonese P, D'Amelio M, Salemi G, Aridon P, Gammino M, Epifanio A, et al. Risk of Parkinson disease in women. *Neurology*; 62: 2010-4.
2. Nicoletti A, Nicoletti G, Arabia G, Annesi G, de Mari M, Lamberti P, et al. Reproductive factors and Parkinson's disease: a multicenter case-control study. *Mov Disord*. 2011; 26: 2563-6.
3. Braak H, del Tredici K. Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer's disease begin? *Curr Opin Neurol*. 2012; 25: 708-14.
4. Popat R, van den Eeden S, Tanner C, Bernstein A, Bloch D, Leimpeter A, et al. Effect of Reproductive Factors and Postmenopausal Hormone Use on the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2006; 27: 117: 121.
5. Morgan JC, Iyer SS, Moser ET, Singer C, Sethi KD. Botulinum Toxin A during pregnancy: a survey of treating physicians. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 117-9.
6. Scott M, DPhil MC. Pregnancy in Parkinson Disease: Unique case report and review of the literature. *Mov Disord*. 2005; 20: 1078-9.
7. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1996; 348: 429-32.
8. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289: 2651-62.
9. De Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol*. 2009; 9: 55.
10. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJG, Leenders KL, Eshuis S, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 819-24.

## Bibliografía recomendada

- Czlonkowska A, Ciesielska A, Gromadzka G, Kurkowska-Jastrzebska I. Gender Differences in Neurological Disease. *Endocrine*. 2006; 29: 243-56.

- Hines M. Sex-related variation in human behavior and the brain. *Trends Cogn Sci.* 2010; 14: 448-56.
- Kranick SM, Mowry EM, Colcher A, Horn S, Golbe LI. Movement Disorders and Pregnancy: A Review of the Literature. *Mov Disord.* 2010; 25: 665-71.
- Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, Wang J, Hayden K, Wengreen H, et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia. New findings from the Cache County Study. *Neurology.* 2012; 79: 1846-52.
- Víña J, Lloret A. Why women have more Alzheimer's disease than men: gender and mitochondrial toxicity of amyloid- $\beta$  peptide. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2010; 20: S527-33.

# ANEXO. VADEMÉCUM DE LA MUJER EMBARAZADA

Lidia Gómez Vicente

## INTRODUCCIÓN

El embarazo es una situación especial en la vida de la mujer, donde el uso de fármacos debe ser valorado detenidamente debido al riesgo de efectos adversos en el feto. Desde la embriogénesis, el periodo de mayor riesgo de teratogénesis, hasta las últimas semanas de embarazo, en las que se pueden alterar los mecanismos del inicio y trabajo de parto así como del bienestar fetal, debemos tener en cuenta un adecuado balance riesgo-beneficio como máxima en la utilización de cualquier medicación.

## CLASIFICACIÓN DE LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

La clasificación más empleada en nuestro medio para la estadificación de riesgo de uso de fármacos durante el embarazo es la de la Food and Drug Administration (FDA). Esta clasificación divide a los fármacos en las siguientes categorías A, B, C, D, X.

**Tabla I. Clasificación de la FDA**

<b>A</b>	Sin riesgos aparentes	No hay evidencia de riesgo fetal en estudios controlados en mujeres embarazadas
<b>B</b>	Sin riesgos aparentes	No existen pruebas de riesgo en la especie humana. Se incluyen dos situaciones: <ul style="list-style-type: none"><li>- Estudios en animales no han mostrado riesgo para el feto aunque no se dispone de estudios controlados en mujeres embarazadas</li><li>- Estudios en animales han mostrado efectos adversos no confirmados por estudios en embarazadas durante el primer trimestre de gestación y sin evidencia de riesgo en trimestres posteriores</li></ul> Probablemente seguro
<b>C</b>	Riesgo no detectable	No se puede descartar la existencia de riesgo Existen dos supuestos: <ul style="list-style-type: none"><li>- Existen estudios en animales que revelan riesgo sobre el feto y no existen estudios en mujeres embarazadas</li><li>- No existen estudios ni en animales ni en el ser humano</li></ul> Solo deben usarse cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos fetales. Evitarlos si existe otra alternativa

<b>D</b>	Riesgo demostrado	Existen indicios de riesgo fetal Datos de riesgo para el feto humano en estudios de investigación o poscomercialización Los beneficios potenciales en la mujer embarazada pueden sobrepasar el riesgo de su empleo, como situaciones que amenacen la vida de la mujer o en enfermedad grave Evitarlos si existe otra alternativa
<b>X</b>	Contraindicado	Estudios realizados en animales y/o en humanos o investigaciones poscomercialización han mostrado la aparición de anomalías fetales (teratogénesis) El riesgo que supone la utilización de estos fármacos en embarazadas supera claramente el posible beneficio Uso contraindicado si hay embarazo o posibilidad del mismo

En relación a esta clasificación, pueden emplearse durante el embarazo los fármacos de la categoría A y B con seguridad. La categoría C podría utilizarse siempre que el beneficio para la madre pueda justificar un posible riesgo para el feto. El uso de fármacos de la categoría D debe reservarse para situaciones con riesgo para la vida o enfermedad grave. Los fármacos de categoría X están contraindicados en cualquier situación.

Sin embargo, pese a ser una de las clasificaciones más utilizadas en nuestro medio y a nivel mundial, en muchas ocasiones puede resultar ambigua. La mayoría de los fármacos están incluidos en la categoría C (no existen estudios en humanos ni evidencia de riesgo de uso durante el embarazo) y existen fármacos, como los AINE, que pueden cambiar de clasificación según el trimestre de embarazo. También hay que tener en cuenta que los estudios en animales no son siempre extrapolables al ser humano. Fármacos con seguridad demostrada en mujeres embarazadas han mostrado riesgo teratogénico en animales, y la talidomida, un teratogénico comprobado en humanos, no mostró dicho efecto en ensayos animales.

El especialista debe, por lo tanto, ajustar el uso de fármacos en la mujer embarazada valorando adecuadamente el riesgo y el beneficio potencial, con la mínima dosis pero eficaz y durante el menor tiempo posible. Se debe evitar caer en el nihilismo terapéutico en este grupo de pacientes por miedo a los efectos adversos, y huir del “mejor no tomar nada” teniendo en cuenta que patologías no graves como la migraña pueden alterar la calidad de vida de la paciente y su tratamiento puede ser seguro y eficaz.

## FÁRMACOS MÁS UTILIZADOS EN NEUROLOGÍA DURANTE EL EMBARAZO

A continuación, se presenta el listado de los fármacos más frecuentemente utilizados en el ámbito de la Neurología durante el embarazo. Se clasifican por indicación, posología y riesgo de utilización.

## Cefalea

**Tabla II. Tratamiento de la crisis**

Principio activo	Posología	Categoría FDA	Observaciones
Paracetamol	1 g/6-8 horas; máx. 4 g/día	B	
AINE			Contraindicados en 3. <sup>er</sup> trimestre de embarazo, por cierre prematuro del <i>ductus</i> arterioso, aumento del riesgo de hemorragia materno-fetal y posible disminución de la contractilidad uterina
Metamizol	500-575 mg/6-12 horas 2 g/8 horas i.m. profunda o i.v. lenta	ND	No recomendado en 1. <sup>er</sup> ni en 3. <sup>er</sup> trimestre
Naproxeno	Crisis agudas de migraña: 825 mg al inicio, y ½ horas después 275 mg si persisten síntomas Dolor: 500 mg, seguir con 250 mg/6-8 horas; máx. 1.250 mg/día	B (D)	Seguro excepto en el 3. <sup>er</sup> trimestre que está contraindicado
Ibuprofeno	200-400 mg/4-6 horas o 400 mg/6-8 horas; máx. 1.200 mg/día o 600 mg/6-8 horas; máx. 2.400 mg/día	B (D)	Estudio reciente con discreto aumento de riesgo de aborto Seguro excepto en el 3. <sup>er</sup> trimestre que está contraindicado
AAS	500 mg/4-6 horas; máx. 4 g/día	C(D)	Ver antiagregantes
Otros AINE			No existen datos suficientes
Dexketoprofeno	12,5 mg/4-6 horas o 25 mg/8 horas; máx. 75 mg/día i.m., i.v. Ads.: 50 mg/8-12 horas, si es necesario repetir a las 6 horas; máx. 150 mg/día, no más de 2 días	B (D)	
Ketoprofeno	50 mg/8-12 horas, máx. 200 mg/día	B (D)	No recomendado en el 1. <sup>er</sup> y 2. <sup>o</sup> trimestre

Principio activo	Posología	Categoría FDA	Observaciones
Ketorolaco	Oral: 10 mg/4-6 horas, máx. 40 mg/día i.m. (lenta y profunda en el músculo) o i.v. Inicial: 10 mg seguidos de 10-30 mg/4-6 horas	C (D)	Contraindicado por el fabricante
Diclofenaco	Dolor moderado: 25 mg seguido de 12,5 o 25 mg/4-6 horas; máx.: 75 mg/día i.m.: máx. 2 días, continuar con v.o. o v.r.	C	Contraindicado por el fabricante en el 3.º trimestre
Indometacina	Oral. Formas no <i>retard</i> : recomendada: 50-200 mg/día (2-4 tomas)	C (D)	No se recomienda su uso Puede reducir la diuresis fetal
Piroxicam	20 mg/día	C (D)	
Procinéticos			
Domperidona	10-20 mg 3-4 veces/día	C	
Metoclopramida	2-10 mg/kg/día en varias dosis o parenteral (i.m., i.v. o perfusión i.v.)	B	
Triptanes			
Sumatriptán	50-100 mg v.o.; o 10-20 mg intranasal; o 6 mg s.c.	C	Mayor experiencia Sin aumento de teratogenicidad en estudios poscomercialización Riesgo de atonía uterina y hemorragia si uso en 2.º o 3.º trimestre
Otros		C	Sin anomalías fetales en series de casos con rizatriptán y naratriptán Sin experiencia suficiente
Ergóticos			
Ergotamina (formulación disponible combinada con cafeína)	Inicial 2/200 mg, si no hay mejoría. Administrar 1/100 mg cada ½ hora, máx. 6 mg/día	X	Contraindicado

Principio activo	Posología	Categoría FDA	Observaciones
Dihidroergotamina	1-2 mg/8 horas	X	Actividad uterotónica y efectos vasoconstrictores sobre placenta y cordón umbilical
Corticoides	De elección MTP		Ver corticosteroides (*)
Metilprednisolona	En estatus migrañoso: 250 mg en bolo i.v. En general, 12-80 mg/día, según patología a tratar	C	La 6-metilprednisolona atraviesa la barrera placentaria
Otros			
Clorpromazina	En estatus migrañoso: 12,5-25 mg i.v. lentamente	C	De forma puntual y sin uso continuado, en tercer trimestre se han comunicado reacciones extrapiramidales y síndrome de abstinencia fetal
Magnesio, sulfato	En estatus 1-4 g i.v.	D	Hipotonía, hiporreflexia, hipotensión y depresión respiratoria en neonato
Opioides			
Codeína (combinación con ibuprofeno/paracetamol)	30 mg/4-6 horas; máx. 120 mg/día	C (D)	La utilización cercana al parto y a dosis altas puede provocar depresión respiratoria neonatal

Tabla III. Tratamiento preventivo

Principio activo	Posología	Categoría FDA	Observaciones
Magnesio (lactato)	600 mg/día	B	De elección
β-bloqueantes			Evitar en el 1.º trimestre del embarazo. Si es posible, interrumpir su administración unos días antes del parto para reducir la incidencia de bradicardia fetal
Propranolol	40-240 mg/día en tres dosis	C	De elección
Nadolol	40-120 mg/día en dosis única	C	

Principio activo	Posología	Categoría FDA	Observaciones
Atenolol	50-100 mg/día en dosis única	D	
Metoprolol	100-200 mg/día en dos dosis	C	
Antidepresivos			
Amitriptilina	25-100 mg/día en dosis única nocturna	D	Teratógena en el 1.º trimestre
Mirtazapina	15-30 mg/día en dosis única nocturna	C	
Neuromoduladores			
Topiramato	25-100 mg/día en dos dosis	C	Contraindicado durante el embarazo para profilaxis de migraña
VPA	300-1.500 mg/día, en dos dosis	D	Contraindicado durante el embarazo para profilaxis de migraña
Calcioantagonistas			
Verapamilo	160-360 mg día, en tres tomas	C	
Flunarizina	2,5-10 mg/día en dosis única nocturna	C	Las mujeres en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas
IECA/ARA II			Uso en 2.º-3.º trimestre: contraindicados. Induce fetotoxicidad (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso en osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) 1.º trimestre no recomendados por riesgo de alteraciones congénitas
Lisinopril	5-20 mg/día	C (D)	
Candesartán	8-32 mg/día	C (D)	
Otros			
Litio	600-900 mg/día	D	Contraindicado durante el embarazo, especialmente en el 1.º trimestre
Toxina botulínica tipo A	100-200 U	C	Contraindicado
Acetazolamida	250/1.000 mg día repartidos en varias tomas	C	Contraindicado en el 1.º trimestre

Pueden utilizarse AINE en el tratamiento de las crisis de migraña durante el 1.º y 2.º trimestre.

En el 3.º trimestre se recomienda paracetamol, con asociación de un procinético.

El magnesio y el propranolol son los tratamientos preventivos de elección.

## Patología vascular

**Tabla IV. Tratamiento de la patología vascular**

Principio activo	Posología	Categoría FDA	Observaciones
<b>Trombolíticos</b>			
Alteplasa	0,9 mg/kg	C	Experiencia muy limitada. Evaluar beneficio/riesgo. En animales no se observan efectos teratogénicos tras infusión i.v. de dosis farmacológicamente efectivas
<b>Antiagregantes</b>			
AAS	100-300 mg/día	C (D)	Riesgo de abortos y malformaciones cardíacas y gastrosquisis en 1.º trimestre 2.º trimestre: usar a dosis bajas Contraindicado en el 3.º trimestre por contribuir al sangrado materno y neonatal y al cierre prematuro del ductus arterial
Clopidogrel	75 mg/día	B	No se recomienda su administración
Dipiridamol	250 mg/12 horas	B	
Triflusal	600-900 mg/día	ND	No hay datos clínicos de exposición durante el embarazo Estudios en animales no indican efectos nocivos
Ticlopidina	500 mg/día	B	
<b>Anticoagulantes</b>			
HBPM		B	No atraviesan la placenta Contraindicada anestesia epidural
Heparina sódica		C	No atraviesa la placenta

Principio activo	Posología	Categoría FDA	Observaciones
Acenocumarol	Individualizar para INR deseado Dosis habitual 1-3 mg/día	D	Contraindicado, especialmente entre la 6. <sup>a</sup> y la 12. <sup>a</sup> semana de gestación, donde ha demostrado teratogenicidad
Dabigatrán	2,5 mg/12 horas	C	No hay datos, no recomendado
Apixabán	110-150 mg/12 horas	C	Sin experiencia
Rivaroxabán	10-20 mg/12 horas	C	Contraindicado por el fabricante. Atraviesa la placenta
Estatinas		X	Riesgo de toxicidad fetal por reducción de síntesis de colesterol y precursores

De elección heparinas de bajo peso molecular y AAS a dosis bajas si alto riesgo trombotico o necesidad de anticoagulación (el AAS puede sustituirse por HBPM a dosis profilácticas durante el 1.<sup>er</sup> trimestre).

## Epilepsia

**Tabla V. Tratamiento de la epilepsia**

Principio activo	Posología	Categoría FDA	Observaciones
Ácido valproico	20-30 mg/kg día	D	FAE con mayor riesgo: induce defectos del tubo neural y se asocia a síndrome hemorrágico en el neonato. Si es necesario, se ha de utilizar en monoterapia, a mínima dosis eficaz en varias tomas, con determinación de AFP y ecografía estructural en el 2. <sup>o</sup> trimestre Suplementar con folatos
Carbamazepina	200-1.600 mg/día	D	Menor dosis eficaz
Clobazam	20-40 mg/día	C	
Clonazepam	Inicial 1,5 mg/día en 3 tomas; dosis mantenimiento, 3-6 mg/día; máx. 20 mg/día	D	A altas dosis en el último trimestre o parto, provoca irregularidades del latido fetal, hipotermia, hipotonía, depresión respiratoria y disminución de la capacidad de succión en el neonato

Principio activo	Posología	Categoría FDA	Observaciones
Etosuximida	500-2.000 mg/día	C	Durante el 2. <sup>o</sup> -3. <sup>er</sup> trimestre
Eslicarbazepina	400-1.200 mg/día		No hay datos Suplemento de ácido fólico Prevenir trastornos hemorrágico con vitamina K en las últimas semanas
Fenitoína	100-400 mg/día	D	No recomendada Produce malformaciones congénitas; no utilizar como elección en el embarazo Prevenir riesgo de sangrado en madre y neonato administrando vitamina K
Fenobarbital	1-3 mg/kg/24 horas en 2 tomas; después adaptar hasta dosis de mantenimiento	D	Produce síndrome de abstinencia y síndrome hemorrágico en el neonato
Gabapentina	900-3.600 mg/día en tres dosis	C	
Lacosamida	50-200 mg/12 horas	C	
Lamotrigina	100-400 mg/día en dos dosis	C	Se debe ajustar la dosis en embarazo. Menor dosis eficaz
Levetiracetam	500-3.000 mg/día en dos dosis	C	Estudios recientes hablan de seguridad en monoterapia
Oxcarbazepina	600-2.400 mg/día	C	
Pregabalina	150-600 mg/día	C	Menor dosis eficaz
Topiramato	100-400 mg/día en dos tomas	D	Efectos teratogénicos en animales Riesgo de malformaciones congénitas si exposición en 1. <sup>er</sup> trimestre Se ha detectado prevalencia más alta de bajo peso al nacer
Vigabatrina	1.000-3.000 mg/día	C	
Zonisamida	100-500 mg/día	C	Utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y 1 mes después

En la mujer embarazada con epilepsia lo ideal es planificar el embarazo, con un adecuado control de crisis en monoterapia con la mínima dosis eficaz.

Utilizar suplementos de ácido fólico como profilaxis de defectos del tubo neural.

## Psicofármacos

Tabla VI. Psicofármacos

Principio activo	Posología	Categoría FDA	Observaciones
Benzodiacepinas Alprazolam Bromazepam Clordiazepóxido Diazepam Lorazepam Lormetazepam		D Excepto flurazepam, quazepam, temazepam (X)	Se han relacionado con defectos de fusión de la cavidad oral (fisura o hendidura palatina y/o labio leporino) Depresión neurológica y síndrome de abstinencia en el recién nacido Mayor experiencia de uso diacepam
Hipnóticos			Evitar en 3. <sup>er</sup> trimestre por riesgo de síndrome de abstinencia en el recién nacido
Zolpidem	10 mg/día	B	
Zopiclona	7,5 mg/día	C	
Otros			
Doxilamina	12,5-25 mg/dosis nocturna	B	
Melatonina	2 mg/dosis nocturna	ND	Sin datos clínicos. Evitar
Tricíclicos			Experiencia. Poco riesgo fetal, pero mayor índice de toxicidad fatal
Amitriptilina	10-50 mg/día en dosis nocturna	D/C	Sin estudios controlados Posible asociación con aumento de malformaciones craneofaciales y de los miembros
Nortriptilina	25-50 mg/día en dosis nocturna	C	Se ha asociado con retención urinaria en neonatos y teratogenia
Mirtazapina	15-30 mg/día dosis nocturna	C	Sin datos. Si se utiliza a término, monitorizar en el recién nacido Posibles efectos de abstinencia

Principio activo	Posología	Categoría FDA	Observaciones
ISRS		D	Pueden incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, especialmente tras la 20. <sup>a</sup> semana de gestación Riesgo de síndrome serotoninérgico y/o retirada en el neonato en su uso a término
Fluoxetina	20-60 mg/día	C	Mayor experiencia, vida media larga Riesgo de defectos cardiovasculares durante el 1. <sup>er</sup> trimestre
Citalopram/ escitalopram	20-40 mg/día 10-20 mg/día	C	
Sertralina	50-100 mg/día	C	Vida media corta
Paroxetina	20-60 mg/día	D	Posible relación con defectos cardíacos septales durante el 1. <sup>er</sup> trimestre
ISRSN			No hay datos
Venlafaxina	75-375 mg/día	C	Mayor riesgo de HTA en dosis altas
Duloxetina	30-120 mg/día	C	
Otros			No hay datos
Bupropión	150-300 mg/día	C	
Agomelatina	25-50 mg/día en dosis nocturna	C	
Trazodona	50-600 mg/día	C	
IMAO		C	Contraindicados
Antipsicóticos			Recién nacidos expuestos a antipsicóticos durante el 3. <sup>er</sup> trimestre de embarazo tienen peligro de sufrir síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia
Haloperidol	1-10 mg/día	C	
Pimozida	1-10 mg día Máx. 20 mg/día	C	Se ha asociado a focomelia en su uso en el 1. <sup>er</sup> trimestre
Clozapina	50-300 mg/día	B	Asociada a agranulocitosis

Principio activo	Posología	Categoría FDA	Observaciones
Quetiapina	50-300 mg/día	C	
Olanzapina	5-20 mg/día	C	Evitar 3. <sup>er</sup> trimestre
Risperidona	0,25-4 mg/día	C	

La depresión y otros trastornos psiquiátricos durante el embarazo pueden asociarse a un riesgo importante para la madre y el feto.

No se recomienda el uso de BZP. Si es necesario (epilepsia y ansiedad que no responda a otras medidas), se debe usar durante un corto espacio de tiempo y elegir fármacos de vida media corta.

Se dispone de mayor experiencia con fluoxetina, pero la sertralina podría ser de elección debido a su vida media más corta, con menor riesgo de exposición fetal.

Es recomendable planificar el embarazo en pacientes que están tomando paroxetina y retirar el fármaco, por su asociación con defectos cardíacos congénitos.

No se recomienda uso de antipsicóticos si no es estrictamente necesario.

## Fármacos inmunomoduladores

Tabla VII. Inmunomoduladores

Principio activo	Posología	Categoría FDA	Observaciones
Corticoides			Puede aumentar el riesgo de ruptura prematura de membranas y el CIR. En la madre, puede aumentar el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, diabetes gestacional, osteoporosis e infecciones
Prednisona	0,2-1 mg/kg/día	B	Atraviesa la placenta. De elección
Metilprednisolona	12-80 mg/día Pulsoterapia: 1 g/24 horas en 3-5 días	C	La 6-metilprednisolona atraviesa la barrera placentaria

Principio activo	Posología	Categoría FDA	Observaciones
Dexametasona	10-20 mg repartidos en 2-4 dosis v.o., i.m. o i.v.	C	Altas concentraciones en feto y vida media larga. Se debe evitar La dexametasona se ha utilizado en el parto prematuro (26-34 semanas) para mejorar la madurez pulmonar del recién nacido Se ha observado incremento de CIR
Betametasona	i.v., i.m., intrarticular, intralesional, ads.: inicial hasta 8 mg	C	Vida media larga, altas concentraciones en el feto Evitar
Inmunosupresores			
Azatioprina	100-200 mg/día	D	Mayor experiencia. En principio preferida al resto de IS
Ciclosporina	5 mg/kg/día	C	Relativamente seguro, valorar riesgo-beneficio
Metotrexato	7,5-25 mg/semanal	X	Puede provocar muerte fetal, embriotoxicidad, aborto o efectos teratogénicos
Micofenolato	500-100 mg/12 horas	D	Menor experiencia. Evitar Se han notificado casos de malformaciones congénitas en combinación con otros inmunosupresores
Tacrolimus	0,15 mg/kg/día	C	Pocos datos No parece ser teratogéno
Ciclofosfamida	500 mg/m <sup>2</sup> mes o 2-3 mg/kg/día	D	Evitar
Inmunomoduladores			
Interferón β 1a-1b	Según producto	C	Contraindicado
Acetato de glatirámero	20 mg/día	B	Evitar
Fingolimod	0,5 mg/ 24 horas	C	Estudios en animales han mostrado toxicidad
Natalizumab	300 mg/mes i.v.	C	No recomendado
Mitoxantrona	12 mg/m <sup>2</sup> /3 meses	D	Riesgo potencial para el feto
Inmunoglobulina humana	2 mg/kg en 5 días i.v.	C	Sin evidencia de daño fetal Atravesan la placenta con mayor probabilidad tras la semana 30 de gestación

Evitar terapia inmunosupresora durante el embarazo.

Si es necesario administrar prednisona a dosis bajas.

En patologías graves, se puede plantear azatioprina, ciclosporina e inmunoglobulina i.v.

En EM, planificar el embarazo y suspender tratamiento inmunomodulador 3 meses antes.

## Miscelánea

**Tabla VIII. Otros fármacos**

Principio activo	Posología	Categoría FDA	Observaciones
Antiácidos y protectores de mucosa gástrica			
Antagonistas H <sub>2</sub> Ranitidina Famotidina		B	
Ibuprofeno		C	Sin experiencia Omeprazol ha sido aprobado en Reino Unido para tratamiento de pirosis en la embarazada
Sucralfato	2 g/12 horas o 1 g/6 horas	B	Absorción mínima de Al
Misoprostol	200 mg/8-12 horas	X	Teratógeno en 1.º trimestre. Produce contracciones, sangrado uterino y aborto
Anticolinesterásicos			
Piridostigmina	30-60 mg/4 horas	C	No cruza la barrera placentaria. Puede producir aumento de la contractilidad uterina
Neostigmina	0,5 mg/2-3 horas s.c., i.v., i.m.	C	
Miorrelajantes			
Baclofeno	30-75 mg/día en tres tomas	C	
Tizanidina	2-24 mg/día; máx. 36 mg/día	C	

Principio activo	Posología	Categoría FDA	Observaciones
Psicoestimulantes			Posible genotoxicidad Notificada toxicidad neonatal, específicamente taquicardia fetal y distrés respiratorio No recomendados
Metilfenidato	5-60 mg/día	C	
Modafinilo	200-400 mg/día	C	

### Listado de abreviaturas

**AAS:** ácido acetilsalicílico.

**AFP:** alfafetoproteína.

**AINE:** antiinflamatorio no esteroideo.

**ARA:** antagonista del receptor de la angiotensina.

**BZP:** benzodiazepinas.

**CIR:** crecimiento intrauterino retardado.

**EM:** esclerosis múltiple.

**HBPM:** heparinas de bajo peso molecular.

**i.m.:** intramuscular.

**i.v.:** intravenosa.

**IECA:** inhibidor del enzima conversor de la angiotensina.

**IMAO:** inhibidores de la monoaminooxidasa.

**INR:** *international normalised ratio*.

**IS:** inmunosupresores.

**ISRS:** inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

**ISRSN:** inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

**MTP:** metilprednisolona.

**ND:** no disponible.

**s.c.:** subcutánea.

**v.m.:** vía muscular.

**v.o.:** vía oral.

**v.r.:** vía rectal.

**VPA:** ácido valproico.





