

# Neurología y embarazo

## Neurology and pregnancy

David Sáez M.<sup>1,2</sup> y Paulo Fuentes S.<sup>2</sup>

*Pregnancy produces a series of physiological changes in women which may trigger several neurologic pathologies or decompensation in pre-existing diseases. There are neurologic complications in pathological pregnancies such as: Wernicke's encephalopathy; posterior reversible encephalopathy which is a form of eclampsia; previous diseases such as epilepsies that entail a high obstetric risk due to the possibility of presenting embriopathies associated to the use of antiepileptic drugs (AEDs) and also because of the risk of a convulsive crisis in the fetus; cerebrovascular diseases which are rare although with high maternal mortality; extrapyramidal pathologies which are infrequent except for the chorea gravidarum and the restless legs syndrome; cerebral neoplasms in which due to haemodynamic changes at the end of the second quarter and the increase of estrogen and progesterone many tumors may raise their volume; and peripheral alterations like myasthenia gravis (MG); intervertebral disk displacement and entrapment neuropathies like carpal tunnel syndrome and meralgia paresthetica. Anyhow because of cellular immunity in multiple sclerosis pregnancy is protected from new outbreaks.*

**Key words:** Neurology, pregnancy.

*Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2010; 48 (4): 279-291

### Introducción

El embarazo conlleva una serie de cambios en la fisiología de la mujer, que pueden ser fuente de enfermedades, ya sea activando patologías pre-existentes, favoreciendo cuadros intercurrentes o desarrollando patologías inherentes a su estado. Las dolencias de tipo neurológico, están lejos de ser excepcionales, de hecho el 50% de las pacientes embarazadas que se hospitalizan en unidades de

pacientes críticos, presentan algún síndrome de origen neurológico<sup>1</sup>.

Estas patologías se pueden agrupar en complicaciones neurológicas de enfermedades del embarazo, cuadros neurológicos favorecidos por las condiciones del embarazo y enfermedades neurológicas preexistentes que se complican con el embarazo. Dentro del primer grupo existen dos patologías que requieren una especial mención, como la encefalopatía posterior reversible y el síndrome

Recibido: 20/05/2010

Aceptado: 18/11/2010

<sup>1</sup> Servicio de Neurología Hospital Barros Luco Trudeau.

<sup>2</sup> Departamento de Neurología Campus Sur, Universidad de Chile.

de hiperperfusión reversible (angiopatía cerebral post-parto), ambas producto de la disfunción endotelial originada en una placentación anormal por lo que es necesario internalizar el concepto que estas manifestaciones son la expresión de una eclampsia y deben ser manejadas como tales.

Otro dilema dentro del quehacer clínico se relaciona con la elección de la terapia que permita alcanzar un equilibrio entre el mejor control de la patología de la madre con el menor riesgo para el feto, considerando que muchos fármacos usados en neurología son potencialmente teratogénicos.

Esta revisión tiene por objeto dar a conocer las patologías neurológicas más frecuentes asociadas al embarazo, incluyendo consideraciones sobre su manejo en las mujeres gestantes. Con un fin práctico se agruparon en: Complicaciones neurológicas del embarazo; epilepsia en la embarazada; accidentes cerebrovasculares; enfermedades extrapiramidales; esclerosis múltiple; tumores cerebrales y patología neuromuscular.

## Complicaciones neurológicas en patologías del embarazo

### *Hiperemesis gravídica y encefalopatía de Wernicke*

La hiperemesis gravídica se presenta desde la sexta a la décimo segunda semana de gestación. Se define por náuseas y vómitos persistentes y repetidos que producen pérdida de peso, deshidratación, trastornos hidroelectrolíticos y ácido-base. La Encefalopatía de Wernicke es la complicación neurológica que se asocia a esta condición, cuya causa subyacente es la inadecuada absorción de vitamina B1 (tiamina), co-factor de importantes enzimas que se relacionan con el metabolismo energético cerebral como la  $\alpha$ -ketoglutarato dehidrogenasa, piruvato dehidrogenasa (ambas del Ciclo de Krebs) y la transketolasa de la vía de la pentosa fosfato. Clásicamente el alcoholismo ha sido identificado como la principal causa de la encefalopatía de Wernicke. Sin embargo, como vemos existen otras patologías capaces de disminuir los niveles plasmáticos de tiamina, entre ellas la hiperemesis gra-

vídica. Hasta ahora sólo 49 casos han sido descritos en la literatura<sup>2-5</sup>. La forma activa de la tiamina, la tiamina pirofosfato, es una coenzima esencial para múltiples vías metabólicas del sistema nervioso central, relacionadas con el metabolismo y síntesis de mielina y neurotransmisores (ácido glutámico y GABA), aunque principalmente actúa en el metabolismo de los carbohidratos. La carencia de tiamina produce alteraciones en el metabolismo neuronal provocando una disminución global del uso de glucosa, que genera la acumulación de metabolitos deletéreos (ácido láctico, glutamato y radicales libres). La neuropatología observa congestión y microhemorragias en la sustancia gris periacueductal, en los cuerpos mamilares, vermis cerebeloso, hipotálamo y núcleo medial dorsal del tálamo. El compromiso es bilateral y simétrico<sup>5</sup>.

El síndrome de Wernicke se expresa por la triada clásica de ataxia, alteraciones de la oculomotilidad y compromiso de conciencia<sup>2,3</sup>. El 19% debuta con síntomas menos típicos como taquicardia e hipotensión, (compromiso autonómico), hipotermia (compromiso hipotalámico) y convulsiones. La ataxia está presente en el 23% de los pacientes<sup>5</sup>, que explica el compromiso cerebeloso, vestibular o la eventual coexistencia de polineuropatía. Los trastornos oculares se observan en el 29%, incluye nistagmus, paresia de musculatura ocular externa o parálisis de la mirada conjugada. El compromiso de conciencia presente en un 82% de los pacientes, por compromiso bitalámico y/o de los cuerpos mamilares y varía desde la desorientación al coma<sup>4,5</sup>.

No existen exámenes de laboratorio específicos para definir esta patología, siendo útil la medición de niveles de vitamina B1 y la resonancia magnética, que puede evidenciar las lesiones hiperintensas bilaterales y simétricas del tálamo, hipotálamo, cuerpos mamilares, piso de cuarto ventrículo y cerebelo.

El tratamiento consiste en altas dosis de tiamina parenteral, no existiendo aún consenso en las dosis y frecuencia a utilizar. Sechi y cols<sup>5</sup> sugieren dosis que van de los 250 a los 500 mg por día por tres a cinco días dependiendo de la respuesta clínica y posteriormente 250 mg intramuscular diarios por cinco días, con especial cuidado en la

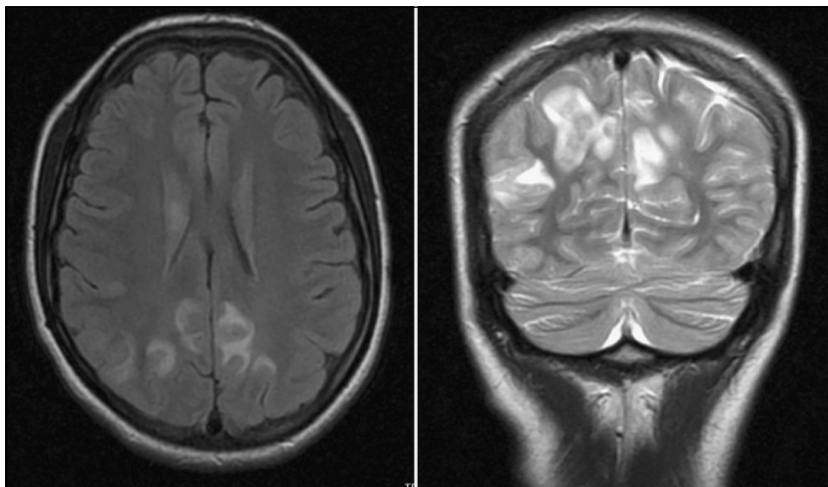
detección y manejo temprano de reacciones anafilácticas y anafilactoides que en forma ocasional se han descrito, pero dosis menores como 100 mg día también han sido exitosamente usadas, hasta que el paciente recupere la posibilidad de ingesta normal de la tiamina en la alimentación.

### ***Encefalopatía posterior reversible (PRES) y eclampsia***

Los síndromes hipertensivos del embarazo contribuyen en forma significativa a la morbimortalidad del binomio madre-hijo. En Chile afecta al 7 a 10% de los embarazos, siendo la primera causa de mortalidad materna, superando las producidas por aborto séptico<sup>6</sup>. Un amplio grupo de cuadros que incluye, la preeclampsia y la eclampsia se definen por presentar una disfunción endotelial sistémica patogénicamente atribuida a mediadores inflamatorios (interleukinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interferón  $\gamma$ , E-selectinas, molécula de adhesión celular vascular 1, molécula de adhesión intercelular 1, entre otros) que se originaría como respuesta a una placentación anormal dando como resultado alteraciones multiorgánicas. Cuando este daño endotelial afecta la microcirculación del sistema nervioso central, hablamos de eclampsia, y es la manifestación más severa de los síndromes hipertensivos del embarazo, en este caso se produce una encefalopatía capaz de producir convulsiones,

compromiso de conciencia cualicuantitativo y cualquier focalidad cerebral.

En este contexto, el edema vasogénico gesta la encefalopatía posterior reversible (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: PRES) que corresponde a una de las manifestaciones de la disfunción endotelial cerebral, que es otra forma de presentación de la eclampsia, aún en ausencia de convulsiones o compromiso de conciencia, concepto ya planteado por Raps y cols en 1993<sup>7</sup>. La RM muestra edema bilateral de la sustancia blanca generalmente del territorio posterior, que luego desaparece en los siguientes controles radiológicos<sup>2</sup>. En orden de frecuencia se comprometen las regiones parietoccipitales (holohemisférico), temporoccipitales, cerebelo, ganglios basales y circulación anterior<sup>1</sup> (Figura 1). Los mecanismos definitivos que provocan el edema son aún inciertos. La teoría clásica es que obedecería a una falla en el mecanismo de autorregulación de los vasos intracerebrales, provocando hiperperfusión por hipertensión, con exudación y edema cerebral secundario. La predilección por el sistema vertebro basilar se explicaría por una autorregulación deficitaria de estas áreas debido a su menor inervación simpática. Sin embargo, hay hechos que contradicen esta teoría como que el 23% de las pacientes son normotensas<sup>8</sup>; que estudios con SPECT paradójicamente muestran hipoperfusión; y que el edema cerebral no es propor-



**Figura 1.** Leucoencefalopatía posterior reversible. Imagen RM, ponderada en Flair (corte axial), y en T2 (corte coronal).

cional al aumento de las cifras tensionales. Como alternativa, la explicación sería un daño isquémico secundario a hipoperfusión, asociada a vasoconstricción, originada en la disfunción endotelial por la toxicidad sistémica placentaria<sup>8,9</sup>.

Habitualmente, las convulsiones focales suelen ser la primera manifestación<sup>10,11</sup>, con generalización secundaria. Luego aparece la cefalea (aguda o subaguda) y el compromiso de conciencia, que puede complementarse con defectos de campo visual y otras focalidades.

La tomografía computada (TC) o la RM muestran edema bilateral en el territorio de circulación posterior, que puede asociarse a hemorragias petequiales en sectores subcorticales, debido a la organización más compacta de la corteza<sup>10,12</sup>. La normalización radiológica varía entre los 8 días y los 17 meses<sup>12</sup>.

Considerando que el PRES es una de las manifestaciones de la eclampsia, el tratamiento incluye la interrupción inmediata del embarazo, para evitar daños irreversibles. Para el manejo de las crisis epilépticas es válido todo el arsenal terapéutico que se usa en un estado epiléptico.

## Epilepsia de la embarazada

Según cifras norteamericanas, del universo de pacientes epilépticas el 7% se embaraza en el transcurso de su vida<sup>1</sup> y del total de gestantes el 0,5% padece de crisis<sup>13</sup>, llegando a un total de 24.000 nacimientos de madres epilépticas/año<sup>14</sup>. Aunque la mayoría de estas mujeres tienen un embarazo normal, existe un riesgo materno y fetal aumentado en comparación a la población general, de ahí la importancia de una adecuada planificación preconcepcional. En el caso que el embarazo se produzca, lo más importante es lograr un control efectivo de las convulsiones idealmente con un esquema que represente un mínimo riesgo para el feto.

Es fundamental el control prenatal en mujeres que toman fármacos antiepilépticos (FAE). Muchos de los FAE son inductores del complejo citocromo P450 que también es el encargado de metabolizar hormonas sexuales, como por ejemplo, los contra-

ceptivos, de manera que aumentan su depuración provocando disminución de sus niveles plasmáticos. Los FAE que más potentemente se asocian a fallas de la anticoncepción son la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, primidona, topiramato y oxcarbamazepina, en cambio etosuximida, valproato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina y zonizamida tienen un efecto marginal. Tomando en cuenta esto, mujeres epilépticas que usen medicamentos de alta interacción deben adicionar un método de barrera para evitar embarazos no deseados.

Los efectos del embarazo en la epilepsia son impredecibles en cada paciente. Según Barrett<sup>14</sup> 22% de las pacientes suelen incrementar la frecuencia de sus crisis durante el embarazo. Sin embargo, en ese estudio el grupo que mayoritariamente hizo crisis previamente tenían un mal control de su enfermedad. Otros factores que influirían en el aumento de las crisis son el abandono del tratamiento por temor a la teratogenicidad de los FAE, la disminución de niveles plasmáticos del fármaco debido a los cambios hemodinámicos de la gestación (mayor volumen de distribución, mayor clearance renal, inducción del sistema P-450 hepático y menor absorción enteral del medicamento)<sup>1,13,15</sup>, así como la alteración del sueño y el stress psicológico. El parto aumenta hasta en nueve veces la posibilidad de convulsionar, con riesgo de bradicardia fetal y ruptura de membranas<sup>1,16</sup>.

La presencia de convulsiones en la madre no son inocuas para el feto. Las crisis tónico clónico generalizadas producen acidosis láctica, elevación de las cifras tensionales, aumento de la presión intrabdominal, hipoventilación y redistribución del flujo sanguíneo cerebral en desmedro de la circulación útero-placentaria<sup>1,15,17</sup>, que se puede traducir en injuria fetal como hemorragias intracraneales, bradicardia, abortos y muertes neonatales. El trauma que puede producirse en esta condición, también contribuye a aumentar la mortalidad perinatal por el riesgo de presentar ruptura prematura de membranas, parto prematuro e infección ovular. Se han descrito muertes maternas y fetales por estados convulsivos<sup>14</sup>.

No está claro aún como afectan al feto las crisis

no convulsivas, pero se ha comunicado un caso de contracción uterina prolongada y secundariamente desaceleraciones en el feto, en una paciente que cursaba una crisis parcial compleja<sup>18</sup>.

La epilepsia aumenta el riesgo de metrorragias, hiperémesis gravídica, anemia, eclampsia y trabajo de parto prolongado doblando la necesidad de cesáreas.

La mortalidad perinatal en embarazos de epilépticas es 1,2 a 3 veces mayor que en pacientes sin este riesgo<sup>1,14,15,17</sup> influenciado principalmente por las embriopatías asociadas al uso de FAE.

Desde este punto de vista el FAE puede producir:

a) Restricción del crecimiento intrauterino entre el 7 y 10% de los nacimientos que suelen asociarse fuertemente a la politerapia; b) Malformaciones congénitas que incluyen alteraciones que no atentan contra la vida (malformaciones menores) como malformaciones craneofaciales de la línea media o hipoplasia digital. Malformaciones de estructuras anatómicas esenciales (malformaciones mayores) como cardiopatías congénitas, labio leporino, defectos del tubo neural (asociadas a ácido valproico y carbamazepina) y urogenitales. Todos los FAE son potencialmente teratogénicos, sin embargo el ácido valproico, la carbamazepina y la fenitoína son los de mayor riesgo (OR: 4,1, 2,9 y 2,5 respectivamente). Se han descrito malformaciones mayores en monoterapia con lamotrigina (2,8-3,1%); c) El retraso mental en hijos de epiléptica es seis veces mayor que en el resto de la población. Si bien las causas podrían ser multifactoriales, los antiepilépticos parecen jugar un importante rol; d) La Microcefalia ha sido descrita asociada a politerapia, y particularmente al uso de fenobarbital y primidona; y e) Los abortos y muertes perinatales en epilépticas llegan a ser el doble en comparación a la población general.

Los mecanismos de la teratogenicidad pueden ser múltiples, siendo el más significativo el asociado a efectos antifolatos. La fenitoína, la carbamazepina, el fenobarbital y la primidona disminuyen los niveles plasmáticos del ácido fólico, en tanto que el ácido valproico y la lamotrigina interfieren en su metabolismo<sup>14</sup>. En este contexto el aporte de

folatos reduce en forma significativa la probabilidad de malformaciones fetales<sup>13,14</sup>, siendo máximo su efecto si se usa preventivamente antes de la concepción<sup>14</sup>. El American College of Obstetrician and Gynecologist recomiendan usar 4 mg/día<sup>19</sup>.

Otros mecanismos teratogénicos incluyen la síntesis de radicales libres y metabolitos oxidativos<sup>16-19</sup>, describiéndose discretos beneficios con la suplementación con 200 µg/día de selenio para evitar el daño de los radicales libres<sup>19</sup>.

En un contexto ideal, los embarazos deben ser planificados, considerando siempre su alto riesgo; y debe evaluarse, privilegiando siempre el control de las crisis a la embriopatía.

## Enfermedades cerebrovasculares en el embarazo

Los accidentes cerebro vasculares en embarazadas son infrecuentes, pero graves y pueden ser causa de muerte. Según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades sería la causa del 5% de todas las muertes maternas<sup>20,21</sup>. Con una mortalidad del 38% entre los accidentes vasculares, dependiendo del tipo de ictus. Asocia el riesgo de muerte fetal y de prematuridad<sup>20-23</sup>.

El momento de mayor riesgo corresponde a los días cercanos al parto; según Kittner<sup>24</sup>, el 62% de los eventos aparece seis semanas antes, aunque otros investigadores le adjudican al puerperio el período de mayor riesgo<sup>25</sup>.

Los factores de riesgo en el ictus del embarazo son la multiparidad, embarazos múltiples, edad materna avanzada, razas no caucásicas, infecciones, diabetes, hipertensión, entre otras.

### Infartos cerebrales

Los infartos cerebrales corresponden al tipo de ataque cerebral más frecuente en las embarazadas y representan entre el 48-62% del total de accidentes vasculares<sup>22-26</sup>, se ha observado una mayor prevalencia en mujeres afroamericanas. Dentro de las condiciones para sufrir accidentes vasculares isquémicos están las vasculopatías como la arterosclerosis que es infrecuente en jóvenes, aunque está presente en el 20% de los pacientes con infarto

menores de 45 años y en embarazadas alcanza el 25% del total.

Las disecciones arteriales se asocian al trauma que genera el trabajo de parto, y ante la presencia de enfermedades que atacan la pared de los vasos como la enfermedad de Marfan, la displasia fibromuscular y la necrosis quística de la media. El moya-moya es una vasculopatía juvenil progresiva, idiopática secundaria a otra condición como la anemia falciforme. Suele provocar múltiples áreas de estenosis en vasos intracraneales que pueden dar síntomas debido a las fluctuaciones hemodinámicas del embarazo. La arteritis de Takayasu es una causa muy infrecuente, pudiendo provocar infartos cerebrales debido a la progresiva estenosis u oclusión del arco aórtico y del origen de los vasos cerebrales extracraneales. La presencia de lupus eritematoso sistémico (LES) cuya reactivación puede provocar vasculitis de pequeños vasos. También es causa de infartos el síndrome de vasoconstricción reversible (llamada anteriormente Angiopatia cerebral post parto): enfermedad infrecuente y de causa desconocida que provoca ictus isquémicos y hemorrágicos en embarazos de término y en puérperas, originados posiblemente por toxicidad placentaria pudiendo representar otra manifestación de eclampsia, de curso más benigno, con buena respuesta a corticoides<sup>27</sup>. Los ictus cerebrales pueden tener su origen en las alteraciones hematológicas del embarazo, predisponiendo a la mujer a un estado protrombótico, que puede desencadenar coagulopatías preexistentes y provocar infartos arteriales o venosos. Estos cambios en la fisiología incluyen aumento de la estasia venosa, alteraciones de la pared de vasos, aumento de factores de la coagulación (principalmente I, VII, VIII, IX y X)<sup>1</sup>, disminución de niveles de proteína S y del activador del plasminógeno, disminución del hematocrito y finalmente alteraciones de la agregación plaquetaria.

Otras causas de ictus son las embolías cardíacas y aproximadamente el 30% de los pacientes jóvenes que presentan un ictus isquémico, tienen una fuente cardioembólica identificable, posicionándose como la etiología más frecuente de ataque cerebral en el joven. Las condiciones que las predisponen son anomalías estructurales como valvulo-

patías o miocardiopatía periparto, trastornos de la conducción como la fibrilación auricular o la insuficiencia cardíaca que puede ser secundaria a vasculopatía coronaria, disección e infarto agudo al miocardio dado por los cambios hormonales que alteran la histología de los vasos. Otras causas infrecuentes corresponden a las metástasis de coriocarcinoma y la embolia de líquido amniótico.

## **Tratamiento**

### *Antiagregantes plaquetarios:*

No está recomendado el uso de ácido acetil salicílico (categoría D) en los últimos tres meses de embarazo debido al riesgo teórico de disfunción plaquetaria en el neonato y el cierre precoz del ductus arterioso dado por la acción de las prostaglandinas. Otras alteraciones incluyen prolongación del embarazo y del trabajo de parto, aumento de los partos prematuros y bajo peso al nacer<sup>25</sup>. Sin embargo, en el estudio CLASP (25) se usaron dosis bajas de aspirina (75 mg) en el segundo y tercer trimestre sin evidencia de teratogenicidad, pero con una mayor incidencia de hemorragias en el parto. El clopidogrel se ha transformado en una alternativa segura en estas pacientes (categoría B), no se han descrito malformaciones y se desconoce si puede ser excretado por la leche.

### *Anticoagulación*

La anticoagulación con heparina o heparinoides (categoría B según la FDA: riesgo fetal posible pero muy poco probable), a diferencia de los anticoagulantes orales no atraviesan la barrera placentaria ni se excretan por la leche por lo que se consideran de elección en gestantes. Los anticoagulantes orales warfarina (X) y acenocumarol (D) no deben ser usados en el período de organogénesis por la posibilidad de malformaciones cardíacas, urinarias y de sistema nervioso central.

### *Trombolisis*

La trombolisis endovenosa no tiene una contraindicación absoluta, sin embargo, la experiencia que existe radica solamente en algunos reportes de

casos. El porcentaje de complicaciones hemorrágicas va del 1 al 6% (similar al resto de la población) y el tPA está catalogado en categoría C según la FDA, por lo que se debe usar si los beneficios en la madre, justifican potenciales riesgos en el feto. En las últimas guías clínicas de manejo de infarto cerebral no se comenta el uso de tPA en embarazadas<sup>21</sup>.

### Trombosis venosa cerebral (Figura 2)

Su incidencia varía dependiendo del estudio pero pareciera ser más común en embarazadas asiáticas que en europeas y norteamericanas<sup>1</sup>, correspondiendo al 2% del total de accidentes vasculares<sup>28</sup>. La mortalidad descrita en este grupo va del 25-30%<sup>1,29</sup>, con un no despreciable porcentaje de secuelas del 14-22%<sup>1</sup>. El estado procoagulante del embarazo favorece la aparición de coagulopatías preexistentes que pueden terminar en una trombosis venosa cerebral. Como factores de riesgo adicional se encuentra la deshidratación y la anemia. En la mayoría de los pacientes, los síntomas se desarrollan hasta tres semanas después del parto, e incluyen cefalea, alteración de conciencia y convulsiones, dependiendo del área afectada. Clásicamente el manejo se realiza con anticoagulación, con las precauciones mencionadas anteriormente<sup>30</sup>.

### Hemorragias cerebrales

Se estima que aproximadamente el 38-51% de los ataques cerebrales en el embarazo son hemorrágicos, ya sea hemorragia subaracnoidea (HSA) o hemorragias parenquimatosas (HIC). Ocurren principalmente durante el tercer trimestre y el puerperio inmediato<sup>20,22,26</sup>.

Las hemorragias subaracnoideas (HSA) corresponden al 77% de los ictus hemorrágicos, y se ubica en el tercer lugar de las causas de muertes no obstétricas en embarazadas<sup>22,31,32</sup>. En lo clínico la paciente presenta cefalea en trueno, meningismo, signología de hipertensión endocraneal y compromiso de conciencia variable. La evaluación de urgencia debe incluir TAC de encéfalo sin contraste y en el caso que no se observe sangre en la neuroimagen la está indicada la punción lumbar. Respecto del tratamiento, el uso de bloqueadores de canales del calcio como el nimodipino para el manejo del vasoespasmo tiene efecto teratogénico (categoría C). En estos casos de ser posible, debe preferirse la terapia de hemodilución hipervolumétrica (hipertensión, hipovolemia, hemodilución)<sup>22</sup>. Existen reportes con buenos resultados con técnicas endovasculares, principalmente angioplastias farmacológicas. La vía de parto en mujeres con aneurismas debe ser decidida según consideraciones obstétricas<sup>25</sup>.

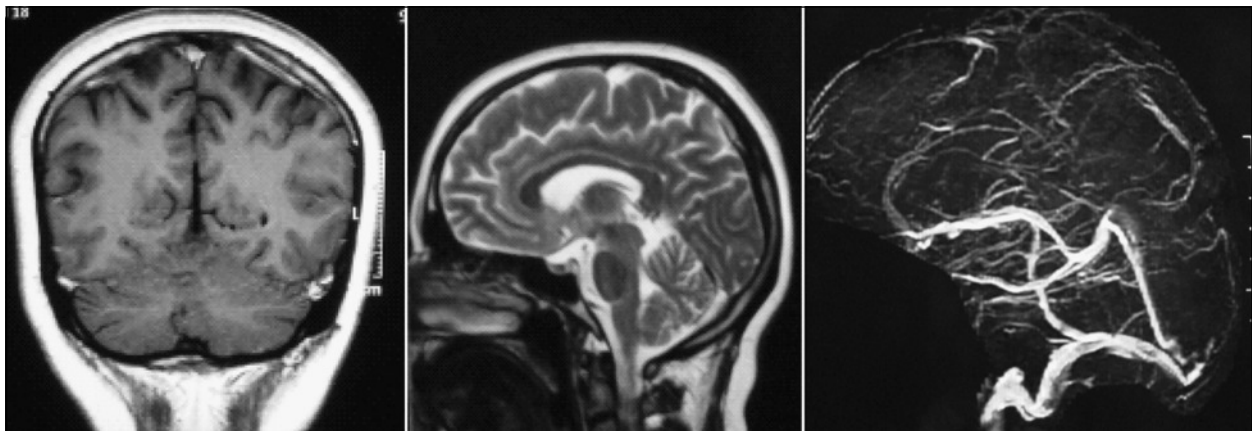


Figura 2. Trombosis seno venoso longitudinal superior. Imagen de RM ponderada en T1 sin contraste corte coronal, T2 corte sagital y angiograma fase venosa.

Las hemorragias intracerebrales (HIC) son causadas por múltiples etiologías tales como coagulopatías, transformación hemorrágica de un infarto, drogas, hipertensión arterial etc. Sin embargo, en el embarazo el sangramiento de una malformación vascular es frecuente (23%) en particular las malformaciones arteriovenosas (MAV) que se rompen por los cambios hemodinámicos del embarazo. A diferencia de los aneurismas que no cambian su frecuencia en sangrado y son similares durante el embarazo. El sangramiento de las MAV ocurre principalmente después del primer trimestre o en el período puerperal<sup>25</sup>. Respecto a la vía del parto, algunos autores son categóricos en sugerir la cesárea para evitar un aumento de presión que pueda provocar la ruptura de la MAV<sup>25</sup>.

### ***Síndrome de Sheehan***

Corresponde al compromiso isquémico o hemorrágico de la glándula pituitaria debido a trauma, hipovolemia o adenoma. Las embarazadas están particularmente expuestas a esta condición debido al crecimiento de la glándula por la acción estrogénica. Se puede presentar cefalea, vómitos, compromiso de conciencia, hemianopsia heterónima y parálisis de nervios craneales. Además orientan la presencia de alteraciones hidroelectrolíticas, insuficiencia suprarrenal aguda, hipotiroidismo, hipogonadismo e hipoprolactinemia. La neuroimagen es esencial para el diagnóstico, prefiriéndose la RM por su mayor sensibilidad y especificidad.

### ***Trastornos Extrapiramidales***

Los trastornos extrapiramidales son infrecuentes en embarazadas a excepción del síndrome de piernas inquietas y el corea gravídico.

### ***Síndrome de piernas inquietas***

El síndrome de piernas inquietas se asocia frecuentemente al embarazo, afecta al 23% de las mujeres en el tercer trimestre de gestación<sup>33,34</sup>. Predisponen a la enfermedad el déficit de hierro, los síndromes urémicos y las polineuropatías. Clínicamente se caracterizan por parestesias o disestesias que aparecen predominantemente en extremidades inferiores, acompañado de una sensación

imperiosa de moverlas. Los síntomas mejoran con la actividad y empeoran con el reposo. Se piensa que su causa en el embarazo es multifactorial, influyendo los cambios hormonales, el déficit de oligoelementos por aumento de requerimientos y, en algunos casos predisposición genética. Los agonistas dopaminérgicos son los fármacos de primera línea para el control de la patología, siendo el pergolide el medicamento de elección por su baja teratogenicidad. Como alternativas se puede utilizar anticonvulsivantes y benzodiazepinas (clonazepam). Se recomienda adicionar a la terapia 325 mg de sulfato ferroso tres veces al día y 100 mg de vitamina C para mejorar su absorción.

### ***Corea gravídico***

Es la aparición de hemicorea durante el embarazo, fuertemente asociado al corea de Sydenham previo y a enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípidos). En la mitad de las pacientes se inicia en el primer trimestre, disminuyendo su frecuencia e intensidad a medida que se acerca la fecha de parto y en la mayoría desaparece en el puerperio<sup>33</sup>. En embarazos posteriores existe una recurrencia en una de cada cinco mujeres. Su mortalidad es baja y como desaparece una vez terminado el embarazo se sugiere limitar la terapia farmacológica sólo en casos graves por el riesgo de teratogenicidad. De ser necesaria son útiles los neurolepticos como fenotiazinas o butirofenonas, prefiriéndose el haloperidol.

### ***Enfermedad de Parkinson***

Su aparición antes de los 50 años es infrecuente, sin embargo, existen algunas formas familiares que se manifiestan en jóvenes aunque no alcanzan una incidencia mayor al 4% y entre las cuales puede ocurrir un embarazo. Algunos estudios en ratas sugieren que los estrógenos cumplen un rol protector en las neuronas dopaminérgicas, evitando su apoptosis mediante la unión al receptor estrogénico subtipo  $\beta$  que se expresa en encéfalo, lo que provoca un "down regulation" de la enzima catecol-O-metiltransferasa, existen también algunos reportes de casos donde se ha descrito enlentecimiento en la progresión de la enfermedad en el



embarazo, cuando los niveles de estrógenos son más altos<sup>33</sup>.

Respecto al tratamiento, no se ha demostrado efectos teratogénicos con levodopa o pergolide, sin embargo, pueden producir restricción del crecimiento intrauterino, asimismo su uso durante la lactancia inhibe la producción de prolactina. La amantadina está contraindicada y el uso de selegilina es controversial pues en estudios con animales ha demostrado ser potencialmente teratogénico.

### **Temblor esencial**

Es de aparición infrecuente durante el embarazo y en general no requiere medicación específica.

## **Esclerosis múltiple (EM)**

El embarazo provoca una serie de cambios en el sistema inmune de la mujer con el fin de evitar el rechazo al feto, lo que finalmente favorece un estado de inmunidad humoral en desmedro de la inmunidad celular. Esto tiende a favorecer la mejoría clínica de patologías autoinmunes, mediadas celularmente como la EM y a empeorar aquellas de origen humoralmente mediadas como el lupus eritematoso sistémico. Esto ha cambiado la visión previa de que el embarazo empeoraba la enfermedad. El estudio de Runmarker y Andersen<sup>35</sup> que analizó una cohorte de 153 mujeres con EM comparó el riesgo de iniciar un brote entre mujeres embarazadas y no embarazadas, encontrando que las embarazadas tenían significativamente menos brotes y menos discapacidad a cinco años medidos por la "expanded disability status scale" (EDSS). Por otro lado, el riesgo de desarrollar la patología es mayor en mujeres multíparas que en nulíparas<sup>36</sup>. La lactancia materna jugaría también un rol protector<sup>37,38</sup>. Sin embargo, en los tres meses posteriores al parto tiende a aumentar el número de recaídas.

La EM no tiene mayores efectos en el embarazo, la fertilidad, la frecuencia de abortos, la prematuridad ni en las malformaciones en mujeres que no reciben terapia. La vía de parto debe ser elegida según consideraciones obstétricas y se puede ad-

ministrar anestesia epidural o raquídea sin mayores inconvenientes<sup>1</sup>.

Los medicamentos usados en EM podemos agruparlos en aquellos que sirven para el manejo de síntomas y los inmunomoduladores. La mayoría de estos últimos como el IFN  $\beta$ 1a y el IFN $\beta$ 1b tienen categoría C, mitoxantrona es D y solamente el acetato de glatiramer se encasilla en la categoría B. La recomendación es realizar siempre una buena planificación familiar en una paciente con EM y si se decide el embarazo suspender la terapia por al menos tres meses previos a la concepción. En caso de un brote durante el embarazo debe considerarse el uso de corticoides (categoría B) considerando los riesgos tanto sobre la madre (diabetes, aumento de peso, hipertensión, alteraciones siquiátricas) como sobre el feto (discreto aumento de la incidencia de paladar hendido en relación a la población general). Los anticuerpos monoclonales no se deben usar en el embarazo.

## **Neoplasias intracerebrales**

La evolución de un tumor intracraneal se ve agravada en el embarazo y puede hacer manifestarse a tumores subclínicos, debido a los cambios hemodinámicos (generando edema y daño perilesional) y hormonales (estimulando receptores hormonales de estrógenos y progesterona de las células tumorales). Respecto a la histopatología, existen tumores como el coriocarcinoma que es específico del embarazo, aunque considerando la edad de las mujeres, los tipos histológicos más frecuentemente encontrados son los gliomas, los meningiomas y los neurinomas acústicos<sup>39</sup>. Especial consideración merece el prolactinoma que habitualmente disminuye considerablemente de tamaño después del parto. La bromocriptina que es el tratamiento del prolactinoma puede ser administrada con seguridad durante el embarazo, permitiendo una reducción del tamaño tumoral de hasta un 50%<sup>1</sup>. Ante la sospecha clínica se deben solicitar exámenes de imágenes, priorizando la RM por su mejor resolución y para evitar efectos teratogénicos.

Con respecto al uso de corticoides para el ma-

nejo del edema cerebral, pueden ser usados en el embarazo, priorizando la prednisona sobre dexametasona por su metabolización previa al cruce de la barrera hematoplacentaria. El uso de anticonvulsivantes debe limitarse debido a su potencial riesgo teratogénico.

## Patologías neurológicas periféricas

### *Miastenia gravis (MG)*

La MG, enfermedad que aparece preferentemente en mujeres (65-70% de los casos), y particularmente en aquellas en edad fértil<sup>40</sup>, lo que la hace una patología relativamente frecuente de encontrar asociada al embarazo.

La influencia de la gestación sobre la patología es impredecible, los diferentes trabajos demuestran que los grupos de pacientes que empeoran, mejoran o se mantienen sin variación durante el embarazo son iguales<sup>1,28,40</sup>. En Chile, el grupo de mujeres que empeoran parece ser menor<sup>40</sup>. Se ha descrito además que el riesgo de crisis durante el embarazo aumenta si la gestación aparece al año del diagnóstico<sup>10</sup>, y dentro del embarazo los momentos más críticos son el tercer trimestre y el período post parto debido probablemente a la caída de la alfa-fetoproteína<sup>28</sup>. Debe tenerse en cuenta que la MG puede producir hasta en un 20% de los partos miastenia neonatal transitoria<sup>41</sup>, por el traspaso de anticuerpos anti receptor colinérgico desde la madre al feto, pudiendo en ciertos casos persistir hasta tres meses, la mayoría (80%) presentará los síntomas en los primeros días<sup>10</sup>. No existe relación demostrada entre la gravedad de la patología en la madre y la aparición de miastenia en el recién nacido.

Algunos autores recomiendan suspender la lactancia materna en mujeres que presentan una exacerbación post-parto; pues los anticuerpos pasan al niño a través de la leche materna pero no así los anticolinesterásicos. En el grupo de Perucca se describen tres muertes neonatales por MG neonatal<sup>40</sup>.

El tratamiento sintomático se mantiene, debido a que los anticolinesterásicos no cruzan la barrera placentaria, teniendo precaución con la prueba

terapéutica con efedronio por su acción sobre el músculo uterino. También considerar que en el embarazo puede haber variación en los niveles plasmáticos de los medicamentos por lo que se debe ajustar dosis según respuesta clínica. En el caso de los inmunosupresores, se debe evaluar el riesgo *versus* el beneficio del uso de corticoides considerando los efectos mencionados previamente. Los inmunosupresores tienen un conocido efecto teratogénico por lo que su uso debe reservarse a casos seleccionados. La azatioprina (categoría D) puede producir cromosomopatías, pancitopenia, restricción del crecimiento intrauterino, abortos entre otros. Existe consenso que el poder teratogénico de la ciclosporina es menor que el resto de los inmunosupresores, pero aún así se describen casos de abortos espontáneos, restricción del crecimiento intrauterino y prematuridad. El micofenolato tiene conocidos efectos teratogénicos en animales. Se describe su uso en seis embarazadas que lo usaban como tratamiento inmunosupresor post trasplante, si bien ningún recién nacido presentó malformaciones mayores, todos nacieron prematuros<sup>45</sup>. Como tratamiento en las crisis en MG se usa la plasmaféresis y la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) por su rápido efecto. Existe un riesgo teórico que la plasmaféresis podría inducir trabajo de parto prematuro por la remoción de hormonas, considerando esto parece prudente realizar un monitoreo estricto de la unidad maternofetal si es necesario su uso. No se ha investigado el uso de IGIV en embarazadas miasténicas, sin embargo, se ha descrito su uso en embarazadas con otras patologías como el síndrome antifosfolípidos, o el púrpura trombocitopénico autoinmune no describiéndose efectos adversos. Contraindicaciones para el uso de IGIV no difieren del resto de la población. La timectomía no tiene indicación en el embarazo debido a los riesgos que ésta implica para la gestación. Si se indica, se debe planificar posterior al parto<sup>42</sup>.

### *Lumbago y hernia discal*

El lumbago es común en embarazadas. La alta frecuencia de este síntoma se debe a la disfunción sacroilíaca dada por la liberación de relaxinas en las

embarazadas, hormona que favorece la elongación de ligamentos para preparar a la mujer para el parto. Una pequeña proporción corresponde a hernia discal afectando a 1 en 10.000 embarazos. En el caso de la compresión de cauda equina corresponde a una urgencia neuroquirúrgica por lo que se debe realizar tratamiento quirúrgico a la brevedad. Para la compresión de una raíz la resolución quirúrgica debe diferirse hasta después del parto manejándose en este período en forma sintomática el dolor con analgésicos y fisioterapia<sup>43</sup>.

### **Neuropatías por atrapamiento**

Son una condición más frecuente en el embarazo, principalmente hacia el último trimestre, esto debido a la generación de edema y al aumento de volumen abdominal. Lo primero favorece las compresiones a nivel principalmente del túnel carpiano y tarsal y la segunda la aparición de una meralgia parestésica. En general son cuadros no poco frecuentes, pero a menudo transitorios y benignos en su expresión. El tratamiento es en general sintomático<sup>44</sup>.

### **Resumen**

*El embarazo provoca una serie de cambios en la fisiología de la mujer lo que puede desencadenar diferentes patologías, entre ellas neurológicas y/o descompensar enfermedades previas. Existen cuadros como complicaciones neurológicas de embarazos patológicos: encefalopatía de Wernicke, la encefalopatía posterior reversible que corresponde a una forma de manifestación de eclampsia, enfermedades previas como epilepsias que conllevan un alto riesgo obstétrico; por un lado por la posibilidad de presentar embriopatías asociadas al uso de fármacos antiepilépticos (FAE) y por otro el riesgo que representa una crisis convulsiva en el feto, enfermedades cerebrovasculares, complicación rara pero con una alta mortalidad materna, enfermedades extrapiramidales, infrecuentes, salvo el corea gravídico y el síndrome de piernas inquietas, esclerosis múltiple, en que el embarazo previene la aparición de brotes, debido al predominio de la inmunidad celular, neoplasias intracerebrales en que por los cambios hemodinámicos que ocurren al final del segundo trimestre y el aumento del estrógeno y progesterona, muchos tumores pueden aumentar su masa, y alteraciones periféricas como miastenia gravis (MG), hernias discales y aparición de neuropatías por atrapamiento como el síndrome del túnel del carpo y la meralgia parestésica.*

**Palabras clave:** Neurología, embarazo.

### **Referencias**

1. Dilip R. Neurological Disorder in pregnancy. Crit Care Med 2005; 33: 362-71.
2. Chiossi G. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: Background case report and review of the literature. Obst Gynecol Survey 2006; 61: 255-68.
3. Eboué C. A rare complication of vomiting in pregnancy: Wernicke encephalopathy. Jour de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la reproduction 2006; 35: 822-82.
4. Phayphet M. Hyperemesis gravidarum: a rare cause of Wernicke encephalopathy. Presse Med 2007; 36: 1759-61.
5. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol 2007; 6: 442-55.
6. Donoso E. Reducción de la mortalidad maternal en Chile de 1990 a 2000. Rev Panam Salud Pública 2004; 15: 326-30.
7. Raps E. Delayed peripartum vasculopathy: cerebral eclampsia revisited. Ann Neurol 1993; 33: 222-5.
8. Bartinsky A. Posterior reversible encephalopathy

- syndrome: fundamental imaging and Clinical features. *AJNR* 2008; 29: 1043-9.
9. Bartinsky A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: fundamental imaging and clinical features. *AJNR* 2008; 29: 1036-42.
  10. Timothy R, Long M. Posterior reversible encephalopathy syndrome during pregnancy. *J Clin Anest* 2007; 19: 145-8.
  11. Gark R. Posterior leucoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J* 2001; 77: 24-8.
  12. Casey S. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid attenuates inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesion *AJNR* 2000; 21: 1199-2006.
  13. To W. Neurological Disorders in pregnancy. *Hong Kong Med J* 1997; 3: 400-8.
  14. Pennel P. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol Clin* 2004; 22: 799-820.
  15. Barret C. Epilepsy and pregnancy: report of an epilepsy research Foundation Workshop. *Epilepsy Res* 2003; 52: 147-87.
  16. Pennel P. Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Semin Neurol* 2002; 22: 299-307.
  17. Hilesmaa V. Pregnancy and birth in women with epilepsy. *Neurology* 1992; 42 (S 5): 8-11.
  18. Nei M. A maternal complex partial seizure in labor can affect heart rate. *Neurology* 1998; 51: 904-6.
  19. Seizures disorders in pregnancy. *Acog Education Bulletin* 231, Gynecologist Acooa, 1996.
  20. Tanya N. Stroke in pregnancy. *Neurol Clin* 2004; 22: 821-40.
  21. Cahg J. Pregnancy related mortality surveillance-United States. *MMWR* 2003; 52: 1-8.
  22. Jaigobin C. Stroke and pregnancy. *Stroke* 2000; 31: 2948-51.
  23. Wang K. Stroke complicating pregnancy and the puerperium. *Chin Med J* 1999; 62: 13-9.
  24. Kittner S, Stern B, Feeser B, Hevel J, Nagey D, Buchholz D, *et al.* Pregnancy and the risk of stroke. *NEJM* 1996; 335: 768-74.
  25. Davie C, O'Brien P. Stroke and pregnancy. *JNNP* 2008; 79: 240-5.
  26. Sharshart T. A study in public hospital of Ile de France. *Stroke* 1995; 26: 930-6.
  27. Ursell M, Marras C, Farb R, Rowed D, Black S, Perry J. Recurrent intracranial hemorrhage due to postpartum cerebral angiopathy: Implications for management 1998; 29: 1995-8.
  28. Ciafaloni E, Massey J. Myasthenia gravis and pregnancy. *Neurol Clin* 2004; 22: 771-82.
  29. Shehata H, Okosun H. Neurological disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 117-22.
  30. Cantu C, Barrinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. *Stroke* 1993; 24: 1880-4.
  31. Dias M, Sekhar L. Intracranial Hemorrhage from aneurysm and arteriovenous malformations during pregnancy and the puerperium. *Neurosurgery* 1990; 27: 855-65.
  32. Barno A, Freeman D. Maternal deaths due to spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 384-92.
  33. Marsha S, Marian L. Movements disorders in pregnancy. *Neurol Clin* 2004; 22: 783-98.
  34. Lee K, Zafke M, Baratte K. Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 335-41.
  35. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995; 118: 253-61.
  36. Van Walderveen M, Tas M, Barkhoff, Polman C, Frequin S, Hommes O, *et al.* Magnetic resonance evaluation of disease activity during pregnancy in multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 44: 327-9.
  37. Hughes M. Multiple sclerosis and pregnancy. *Neurol Clin* 2004; 22: 757-69.
  38. Stenager E, Stenager EN, Jensen K. Effect of pregnancy on the prognosis of multiple sclerosis. A 5 years follow up investigation. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 305-8.
  39. Stevenson C, Thompson R. The clinical management of intracranial neoplasm in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 24-37.
  40. Perucca E, Cuellar E, Ricci P, Altamirano R, Cuadra C, Sáez D, *et al.* Miasthenia gravis: embarazo e impacto perinatal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006; 71: 201-6.

41. Pergola P, Kancharl A. Kidney transplation during the first trimester of pregnancy: Immunosuppression with mycophenolate mofetyl, tacrolimus and prednisone. *Transplantation* 2001; 71: 994-7.
42. Ciafaloni E, Massey J. Myasthenia gravis and pregnancy. *Neurol Clin* 2004; 22: 771-82.
43. Kitchen N. Neurosurgery and pregnancy. *JNNP* 2008; 79: 745-52.
44. Briemberg H. Neuromuscular Diseases in pregnancy. *Semin Neurol* 2007; 27: 460-6.

---

Correspondencia:  
David Sáez M.  
E-mail: [davidsaez@vtr.net](mailto:davidsaez@vtr.net)