

## **PATOLOGIA NEUROLOGICA CRITICA DURANTE EL EMBARAZO**

*El presente artículo es una actualización al mes de agosto del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)*

En distintas publicaciones referentes a la patología crítica del embarazo que requiere asistencia en terapia intensiva se destaca que hasta el 50% de los ingresos se asocian con patologías neurológicas. Las manifestaciones neurológicas pueden resultar de una variedad de enfermedades obstétricas, incluyendo eclampsia, hígado graso agudo del embarazo y embolismo de líquido amniótico. En algunas pacientes, la preexistencia de patologías médicas tales como hipertensión arterial, desordenes autoinmunes o neoplasias intracraneales puede asociarse con un agravamiento durante el embarazo o puerperio, resultando en una descompensación aguda. El embarazo por sí predispone a algunas condiciones médicas que también pueden ocurrir en la mujer no grávida pero que pueden aumentar su severidad o frecuencia: trombosis de los senos venosos cerebrales, hepatitis viral E, y en algunos países, malaria cerebral.

### **SINDROMES NEUROLOGICOS**

#### **Alteraciones de la conciencia y coma**

La alteración del estado de conciencia es la manifestación neurológica más frecuente observada en pacientes obstétricas en UTI. Al menos dos estudios han demostrado que la magnitud del compromiso de conciencia definido por la Escala de Coma de Glasgow (GCS) es un predictor independiente de mortalidad materna. Mujeres con fallo neurológico, definido por un GCS  $\leq 8$  presentan un *odds ratio* de 4,7 para riesgo de muerte, en comparación con pacientes cuyo score es  $> 8$ . Las causas habituales de coma se indican en la Tabla 1. La presencia de trastornos neurológicos focales y/o signos de irritación meníngea contribuyen al diagnóstico clínico de la causa del coma.

Tabla 1.- Causas comunes de alteración del estado de conciencia y coma durante el embarazo.

|  |                            |
|--|----------------------------|
| Vasculares   | Infecciones                |
| Infarto de cerebro                                       | Meningitis bacteriana      |
| Hemorragia intracerebral                                 | Encefalopatía séptica      |
| Trombosis de los senos venosos                           | Malaria cerebral           |
| Hemorragia subaracnoidea                                 | Masas ocupantes de espacio |
| Encefalopatía hipertensiva                               | Gliomas                    |
| Desordenes metabólicos                                   | Meningiomas                |
| Hipoglucemia   | Tumores pituitarios        |
| Encefalopatía hepática: hígado graso agudo del embarazo, | Tuberculoma                |
| hepatitis viral  | Drogas y toxinas           |
| Hiponatremia y otros desordenes electrolíticos           | Sulfato de magnesio        |
| Misceláneas  | Sobredosis de sedantes     |
| Epilepsia  | Etanol                     |
| Eclampsia  | Drogas ilícitas            |
| Púrpura trombocitopénica trombótica                      |                            |
| Necrosis hipofisaria (Síndrome de Sheehan)               |                            |

Las patologías comunes que producen coma con déficits neurológicos focales son el infarto cerebral, la hemorragia intracerebral, la trombosis de los senos venosos, el absceso cerebral y las neoplasias cerebrales. El coma con signos de irritación meníngea puede estar presente en la meningitis bacteriana, tuberculosa, viral o fúngica y en la hemorragia subaracnoidea. Los exámenes complementarios indispensables en estas circunstancias son los que permiten el diagnóstico por imágenes: tomografía axial computada o resonancia magnética por imágenes; y el examen del líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar. La ausencia de déficits focales y de signos meníngeos en una paciente con alteración del estado de conciencia sugiere una causa metabólica o tóxica o la presencia de una infección sistémica.

### **Convulsiones**

La causa más común de convulsiones durante el embarazo es la preexistencia de una epilepsia. La presencia de convulsiones *de novo* en una paciente que no presenta hipertensión arterial debe conducir a la investigación de una patología parenquimatosa cerebral, una infección del sistema nervioso central o un trastorno metabólico tal como la hipoglucemia. La presencia de hipertensión, proteinuria y convulsiones en el embarazo define el estado de eclampsia. La falla hepática fulminante debida al hígado graso agudo del embarazo o a la hepatitis viral aguda también puede cursar con convulsiones y coma.

### **Parálisis**

El comienzo agudo de debilidad muscular puede ser consecuencia de una patología de la médula espinal, de los nervios periféricos o de la unión neuromuscular. El compromiso medular puede ser consecuencia de un trauma o de una enfermedad desmielinizante (esclerosis múltiple o

mielitis transversa aguda). La neuropatía periférica debida a un síndrome de Guillain-Barré o a una porfiria puede reconocerse durante el embarazo, así como una exacerbación de una miastenia gravis preexistente. Estos desordenes pueden ser graves, requiriendo asistencia respiratoria mecánica. Por otra parte, la debilidad muscular también puede interferir con los esfuerzos maternos durante el parto.

## **PATOLOGIAS NEUROLOGICAS COMUNES DURANTE EL EMBARAZO**

### **Epilepsia**

Se estima que el 7% de las pacientes epilépticas se embarazan, y el 0,5% de todos los embarazos se complican con convulsiones. En un estudio de Helsinki, el 22% de 784 pacientes con epilepsia tipo gran mal presentaron al menos una convulsión durante el embarazo (Barret y col.). En el estudio EURAP, que incluyó el análisis del control y tratamiento de las convulsiones en 1.882 pacientes embarazadas con epilepsia, el 58,3% de las mismas no presentaron convulsiones durante el embarazo. Sólo el 1,8% de las embarazadas presentaron un *status epilepticus*.

Aproximadamente un tercio de las pacientes presentan un deterioro en el control de la epilepsia durante el embarazo; las pacientes con mal control antes del embarazo es más probable que presenten un aumento de la frecuencia de convulsiones durante el embarazo. Esto es debido al estrés psicológico, alteración de la disposición de las drogas, o una restricción a la medicación debido al miedo a la teratogenicidad. El nivel elevado de estrógenos puede reducir el umbral convulsivo. Los niveles séricos de drogas antiepilépticas pueden disminuir durante el embarazo debido al gran volumen de distribución, la reducción de la unión a las proteínas, el aumento del clearance renal, a la inducción enzimática hepática y a la disminuida absorción intestinal.

Las convulsiones en la madre se asocian con acidosis láctica severa, aumento del volumen minuto cardiaco, elevación transitoria de la presión arterial y de la presión intraabdominal, y redistribución del flujo sanguíneo hacia el cerebro y los músculos, con la subsecuente disminución en el flujo sanguíneo hacia el útero. Aunque una convulsión aislada en la madre no parece tener efectos adversos directos sobre el feto, el *status epilepticus* se asocia con elevada mortalidad materna y fetal. En una serie de 29 pacientes, nueve madres y 14 fetos murieron durante o inmediatamente después de un episodio de *status epilepticus* (Pennel y col.).

La mortalidad perinatal es 1,2 a 3 veces mayor en pacientes con epilepsia. Otras complicaciones fetales en pacientes con convulsiones epilépticas incluyen feto de bajo peso, prematuridad, anomalías congénitas, enfermedad hemorrágica en el recién nacido, hemorragia intracraneal y bajo score de Apgar. Las mujeres con epilepsia tienen una mayor incidencia de *hiperemesis gravidarum*, preeclampsia, trabajo de parto prematuro, y operación cesárea. Otros estudios, sin embargo, no comprueban un aumento significativo de complicaciones ni intervenciones obstétricas en este grupo de mujeres (Richmond y col.).

El riesgo de desarrollar una convulsión durante el trabajo de parto es nueve veces mayor que durante el resto del embarazo. Una convulsión durante el trabajo de parto puede resultar en bradicardia fetal profunda que persiste por al menos 20 minutos. Estos recién nacidos presentan hipoxia perinatal y bajo score de Apgar. El trauma asociado con las convulsiones puede provocar ruptura de membranas o *abruptio placentae*.

Las convulsiones durante el embarazo deben ser tratadas agresivamente. La paciente debe ser colocada en posición lateral izquierda para aumentar el flujo sanguíneo uterino y prevenir la aspiración. Se debe administrar oxígeno. La droga de elección es el lorazepam, administrado por vía intravenosa en bolos de 2 mg, repetidos cada cinco minutos si se requiere. Una alternativa es el diazepam en bolos de 5-10 mg. Se deben obtener muestras de sangre para la determinación de los niveles de glucosa, electrolitos, calcio y drogas antiepilépticas. Se debe administrar dextrosa al 50% y tiamina si se sospecha alcoholismo o hipoglucemia. En forma simultánea se debe administrar una dosis de carga de fenitoina (18 mg/kg intravenoso a una velocidad no mayor de 50 mg/min) en pacientes que no están recibiendo esta medicación. Si las convulsiones se asocian a una eclampsia la droga de elección es el sulfato de magnesio (ver capítulo de Emergencias hipertensivas del embarazo). Si las convulsiones persisten, puede ser necesario recurrir a una infusión continua de benzodiazepina o fenobarbital, en cuyo caso la paciente debe ser estrictamente controlada por el riesgo de depresión respiratoria.

Alrededor de uno en 200 embarazos están expuestos a drogas anticonvulsivantes (DAC). Los niños que han estado expuestos a DAC *in utero* tienen un mayor porcentaje de malformaciones que aquellos que no han estado expuestos. Se ha comprobado que los niños expuestos a más de un tipo de droga durante el embarazo tienen un riesgo mayor de malformaciones, por lo que es recomendable la monoterapia. Estas malformaciones pueden afectar diversos sistemas orgánicos, incluyendo el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal y el aparato cardiovascular. Una malformación de particular interés es el defecto del desarrollo del tubo neural. Se ha comprobado que el ácido fólico está involucrado en el proceso de cierre del tubo neural, y se sabe que tres DAC comunes, la carbamacepina, la fenitoina y el valproato de sodio, interfieren con el metabolismo del ácido fólico. El valproato en particular, se ha asociado con un riesgo del 1-2% de espina bífida. Las drogas de segunda línea (gabapentin, camotrigin, lamotrigina, tiagabina y levatiracetam), no parecen tener efectos teratogénicos en animales, pero existen muy pocos estudios en mujeres embarazadas.

Las mujeres epilépticas embarazadas deben ser informadas sobre la posibilidad de cambios en la frecuencia de las convulsiones durante el embarazo, el mayor riesgo de malformaciones fetales, y el riesgo de transmisión genética de la epilepsia. Se debe enfatizar el cumplimiento con el régimen terapéutico instaurado, evitándose el cambio de tratamiento. El tratamiento más seguro es aquel que consigue un control óptimo de las convulsiones con los menores efectos colaterales, siendo preferible la monoterapia a la politerapia.

### **Eclampsia**

La eclampsia se define como el desarrollo de convulsiones durante el embarazo o en el periodo posparto en una paciente con preeclampsia. Aunque la preeclampsia afecta al 6 al 8% de los

embarazos, la incidencia de eclampsia en los países desarrollados ha disminuido al 0,04-0,1%. En los países en desarrollo, la incidencia es mucho mayor, alcanzando al 14% en hospitales públicos de la India.

El mecanismo exacto de las convulsiones en la eclampsia no es claro. Los mecanismos propuestos incluyen vasoespasmo cerebral, encefalopatía hipertensiva, alteración de la autorregulación cerebral, edema cerebral, microhemorragias cerebrales y encefalopatía metabólica. La eclampsia representa una de las complicaciones de la preeclampsia severa.

Es difícil predecir que paciente con preeclampsia desarrollará convulsiones. La presencia de cefalea occipital o frontal precede a las convulsiones en el 50 al 75% de las pacientes; y el 20 al 30% presentan trastornos visuales o ceguera cortical. El 50% de las pacientes desarrollan las convulsiones en el periodo anteparto, el 20% durante el trabajo de parto, y el 11 al 44% en el posparto inmediato. El diagnóstico se realiza por la presencia de hipertensión, proteinuria y convulsiones luego de las 20 semanas de embarazo. Se debe tener en cuenta que el 15% de las pacientes no presentan hipertensión, y la proteinuria está ausente en el 14% de los casos.

El estudio por imágenes del cerebro en las pacientes con eclampsia revela edema cerebral. Algunas pacientes presentan la imagen clásica de la leucoencefalopatía reversible posterior, caracterizada por la presencia de edema simétrico bilateral de la sustancia blanca en la porción posterior de los hemisferios cerebrales, especialmente en las regiones parietooccipitales.

Las pacientes con eclampsia requieren cuidados intensivos por las manifestaciones neurológicas y por la presencia eventual de otras condiciones, incluyendo *abruptio placentae*, coagulación intravascular diseminada, edema agudo de pulmón, insuficiencia renal aguda, síndrome HELLP, hemorragia intracranial y neumonía por aspiración.

El tratamiento de la paciente eclámpica requiere una asistencia multidisciplinaria, con participación del obstetra, intensivista, neonatólogo y neurólogo. En el capítulo de Emergencias hipertensivas del embarazo se encuentra una descripción detallada del tratamiento.

### **Accidente cerebrovascular**

El accidente cerebrovascular durante el embarazo es raro, pero se convierte en un evento devastador. Aparte de su mortalidad estimada entre el 8 y el 15%, las sobrevivientes pueden presentar una marcada discapacidad futura. James y col. evaluaron una extensa base de datos en EE.UU., que incluyó más de 9.000.000 de nacimientos, constatando una incidencia de accidentes cerebrovasculares de 34,2 por 100.000 nacimientos en este grupo. La mortalidad alcanzó al 1,4 por 100.000. Casi la mitad de los episodios se produjeron en el periodo postparto, el 11% durante el embarazo, y el 41% durante el trabajo de parto. Los accidentes isquémicos fueron responsables del 27% de los episodios, los accidentes hemorrágicos del 25%, eventos cerebrovasculares relacionados con el embarazo del 46%, y la trombosis de los senos venosos del 2%. En general, el riesgo de ACV aumenta con la edad, pero fue mayor en mujeres de menos de 20 años de edad que en aquellas con edades comprendidas entre 20 y 34 años. En mujeres de más de 35 años de edad, el riesgo aumenta en forma significativa. Los factores asociados más frecuentes fueron migraña,

trombofilias, lupus, enfermedades cardiacas y anemia. Martin y col., por su parte, comprobaron que en pacientes con preeclampsia severa que desarrollan un ACV, el factor independiente más importante es el valor de presión arterial sistólica, que se encontró por encima de 155 mm Hg en el 100% de los casos.

La asociación entre el ACV periparto y la trombosis venosa cerebral con la operación cesárea en parte puede reflejar una alta incidencia de partos por cesáreas en mujeres que han padecido un ACV durante el embarazo, en particular en presencia de hipertensión, o si el evento fue una hemorragia intracraneal. En contraste, la asociación de ACV posparto con la operación cesárea sugiere que ésta puede aumentar el riesgo de eventos trombóticos.

Las muertes por eventos cerebrovasculares durante el embarazo y el puerperio se producen en general como consecuencia de episodios hemorrágicos o de hipertensión maligna. Las muertes maternas asociadas con lesiones isquémicas son infrecuentes, particularmente en la trombosis venosa, y cuando ocurren, habitualmente resultan de una hemorragia intracraneal secundaria.

### **Hemorragia subaracnoidea**

La hemorragia intracraneal es una patología rara pero grave que justifica aproximadamente el 1% de las admisiones de mujeres embarazadas a UTI, asociándose con una mortalidad del 40 al 70%. Las causas habituales incluyen ruptura de un aneurisma cerebral o malformación arteriovenosa, hemorragia intracerebral hipertensiva, eclampsia, efecto de anticoagulantes, trastornos de la hemostasia y rara vez sangrado en un tumor cerebral o intoxicación por cocaína.

El riesgo relativo de hemorragia intracerebral durante el embarazo y las seis semanas que siguen al parto es 5,6 veces mayor que en la mujer no embarazada. El riesgo relativo de sangrado durante el embarazo es de 2,5 y aumenta al 18,2 en el periodo posparto inmediato.

La hemorragia subaracnoidea acompaña a uno o dos de 10.000 embarazos. Existe un riesgo por tres de hemorragia subaracnoidea durante el embarazo, y más del 85% de las hemorragias subaracnoideas se produce en el segundo o tercer trimestre. El riesgo de sangrado continúa en el periodo puerperal.

Se han propuesto distintas explicaciones para justificar el riesgo aumentado de hemorragia durante el embarazo, incluyendo un aumento en el volumen sanguíneo, en el volumen de eyección y en el volumen minuto cardiaco. Aunque no existe un factor único involucrado, es obvio que los cambios hormonales y hemodinámicos del embarazo exponen a la túnica media de las arterias a un nuevo estrés y pueden inducir alteraciones específicas en la organización y contenido de la pared arterial. Los mediadores implicados son los estrógenos, progesterona, HCG, y más importante aún, la relaxina, debido a que predispone potencialmente a la formación, agrandamiento y ruptura de los aneurismas. En el embarazo, la exposición a estas hormonas se asocia con un aumento del riesgo de sangrado.

Las manifestaciones clínicas y el curso de la hemorragia subaracnoidea durante el embarazo son los mismos que en la mujer no embarazada. Clásicamente, el síntoma inicial luego de la ruptura de un aneurisma cerebral es una cefalea severa y súbita localizada en la región occipital o frontal. La cefalea se acompaña por náuseas y vómitos, eventualmente visión borrosa, rigidez de nuca y fotofobia. Puede acompañarse de un rápido deterioro del nivel de conciencia. La mitad de estas pacientes pueden haber experimentado una cefalea menos intensa horas o días antes del episodio que conduce a la consulta (cefalea centinela). La rigidez de nuca está presente en aproximadamente el 90% de los casos. Es común la presencia de déficits neurológicos focales, como resultado de la injuria parenquimatosa directa por el sangrado o en forma secundaria al aumento de la presión intracraneana causado por la formación de un hematoma, hidrocefalia y edema.

La metodología de diagnóstico de la mujer embarazada con sospecha de hemorragia subaracnoidea no difiere de la de la mujer no grávida. Se debe iniciar la evaluación con una tomografía de cráneo sin contraste, realizada con protección del feto contra las radiaciones. La protección durante una TAC de cráneo limita la exposición fetal a aproximadamente 2 mR. La TAC sin contraste tiene una sensibilidad del 93% en la detección de una hemorragia subaracnoidea en el día de la ruptura, pero disminuye a sólo el 76% y el 58% luego de dos y cinco días, respectivamente (Fig. 1). La TAC también es útil para establecer el diagnóstico diferencial con otras patologías intracraneanas (Fig. 2). Si la sospecha de hemorragia subaracnoidea es elevada, una TAC negativa o dudosa debe ser seguida por una punción lumbar. La presencia de xantocromía en el líquido cefalorraquídeo, como resultado de la degradación de la hemoglobina, confirma el diagnóstico. La angiografía es el método definitivo para establecer las características del aneurisma; la misma puede ser realizada con una exposición mínima a la radiación, la que disminuye más aún si se utiliza la técnica de sustracción digital.

El tratamiento implica el clipado del aneurisma, aceptándose en la actualidad que el mismo debe ser realizado lo antes posible, en particular en pacientes con escaso o nulo compromiso neurológico. Las pacientes con déficits neurológicos severos deben ser tratadas con terapia de soporte hasta que mejore la condición, debido a que la mortalidad operatoria es extremadamente alta en esta población.

El vasoespasmio secundario puede ser tratado con nimodipina, aunque su seguridad en el embarazo no es conocida. Cuando se utiliza en la embarazada la terapéutica de la triple H (hemodilución, hipertensión, hipervolemia) se debe tener en cuenta que estas pacientes ya presentan un aumento del volumen intravascular y se debe ejercer una vigilancia extrema para evitar la sobrecarga hídrica.

En la década pasada, el tratamiento endovascular de los aneurismas mediante *coils* metálicos y radiología intervencionista se ha utilizado con creciente frecuencia en la población general. La experiencia con esta técnica en mujeres embarazadas es limitada debido a los riesgos de la exposición fetal a los rayos X.

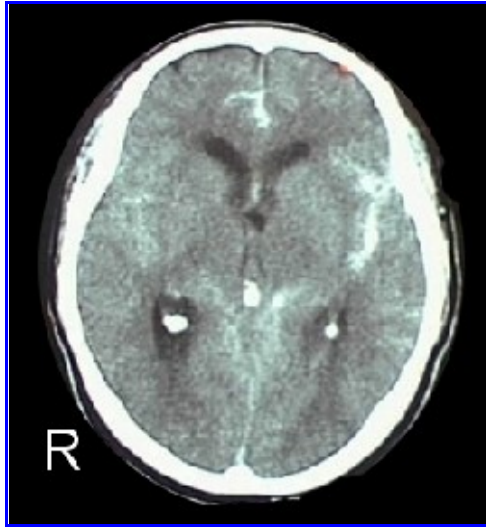


Fig. 1.- TAC de cráneo. Hemorragia meníngea en el tercer mes de embarazo.

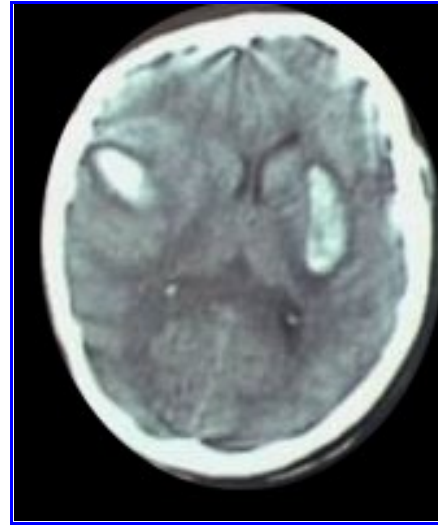


Fig. 2.- TAC de cráneo. Hematomas múltiples en el posparto inmediato.

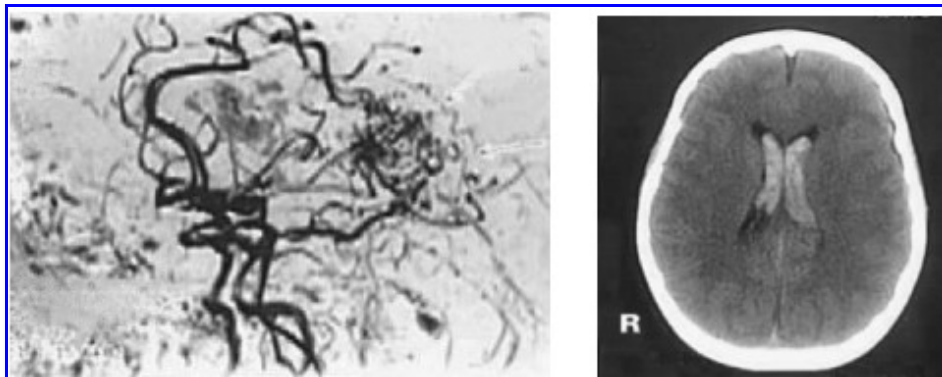


Fig. 3.- Angiografía y TAC de cráneo en paciente con hemorragia ventricular por ruptura de una malformación arteriovenosa cerebral durante el trabajo de parto.

El sangrado a partir de una malformación arteriovenosa cerebral es otra causa importante de hemorragia intracranial en el embarazo (Fig. 3). Mientras que las malformaciones arteriovenosas son responsables de sólo el 4 al 5% de las hemorragias intracraniales en pacientes no embarazadas, son responsables del 50% de las hemorragias intracerebrales durante el embarazo. El riesgo de ruptura es máximo durante el primer embarazo, y la hipertensión debida a la preeclampsia puede ser un factor de riesgo adicional. Si se ha producido un sangrado antes del embarazo, el riesgo de

resangrado durante el embarazo es del 30%. El diagnóstico se realiza por TAC o angioresonancia. El tratamiento inmediato consiste en la administración de drogas antiepilépticas y medidas destinadas a reducir la presión intracraneana. El tratamiento definitivo es la excisión quirúrgica. El momento de la cirugía en la mujer embarazada es controvertido, y una reciente revisión sugiere que la cirugía de urgencia puede beneficiar a las pacientes comatosas con grandes hematomas. Las pequeñas hemorragias pueden ser tratadas en forma conservadora y diferir la excisión quirúrgica hasta después del parto.

### **Trombosis venosa cerebral**

La trombosis venosa cerebral, habitualmente asociada con la trombosis de los senos duros, se ha relacionado habitualmente con el embarazo. En una serie de 624 pacientes con trombosis de los senos venosos cerebrales, el 12% correspondieron a pacientes embarazadas (Ferro y col.). La trombosis de los senos venosos cerebrales parece más común en Asia que en Norteamérica y en Europa. No es claro si ello es debido a diferencias étnicas o al cuidado médico subóptimo durante el embarazo y el parto.

Los factores de riesgo asociados con la trombosis de los senos venosos asociada con el embarazo son la edad materna, la presencia de hiperemesis, parto por cesárea, infección intercurrente e hipertensión materna. En un informe reciente, Jeng y col. observaron que el 64% de las pacientes con trombosis venosa cerebral durante el embarazo presentaban un estado hipercoagulable. Se reconoce que durante el embarazo se produce un aumento del 120 al 300% de los niveles de factores de coagulación circulantes. Los niveles de factores II, VII y X están aumentados; los niveles de proteína S están disminuidos, y existe una inhibición del sistema fibrinolítico. Este estado hipercoagulable, asociado con condiciones que produzcan deshidratación durante el parto y el puerperio, puede ser responsable de las complicaciones trombóticas del embarazo.

Sólo una pequeña proporción de pacientes desarrollan trombosis de los senos venosos cerebrales durante el embarazo; y el 66 al 80% de los casos se produce durante el puerperio. La cefalea es el síntoma más común, afectando al 95% de las pacientes. Otras manifestaciones incluyen convulsiones focales, paresias, edema de papila, alteración de la conciencia e hipertensión intracraneana aislada. El diagnóstico se realiza por tomografía de cráneo con contraste, donde se puede observar el clásico signo de la trombosis del seno sagital superior o signo delta vacío, además de la presencia de áreas de isquemia o hemorragia en relación a los vasos afectados. La resonancia magnética por imágenes con venografía y la angiografía cerebral pueden brindar un diagnóstico de certeza (Fig. 3).

El tratamiento de la trombosis de los senos venosos cerebrales se realiza con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, que es efectiva aun en pacientes con hemorragia intracranial. En pacientes que se encuentran en coma o cuya condición se deteriora a pesar del tratamiento con heparina, se puede utilizar tratamiento fibrinolítico local mediante microcatéteres posicionados en el seno dural trombosado.

La mortalidad hospitalaria en pacientes embarazadas con trombosis de los senos venosos cerebrales alcanza al 25-30%. Un estudio de mujeres embarazadas y pacientes sin embarazo seguidos por una media de 16 meses demostró que el 57% están libres de síntomas, el 22% presentan déficits menores, el 5% presentan déficits moderados o severos y el 8% fallece. El 14% de los pacientes desarrollan convulsiones recurrentes como secuela tardía. La recurrencia en embarazos sucesivos es muy baja.

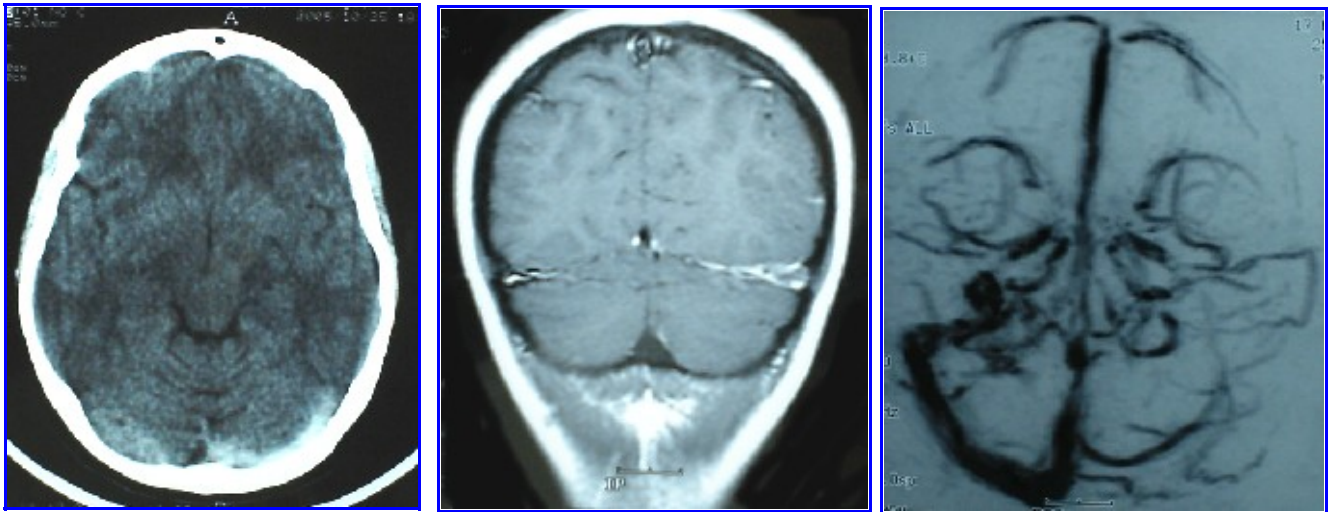


Fig. 3.- Trombosis venosa del seno transverso izquierdo. A la izquierda, TAC de cráneo en la que se observa el refuerzo posterior provocado por la trombosis venosa. En el centro, RMI donde se observa la tinción con gadolinio de la vena trombosada. A la izquierda, imagen de sustracción de la angioresonancia donde se observa la ausencia del retorno venoso en el seno transverso izquierdo.

### **Tumores cerebrales**

Los tumores cerebrales son la quinta causa de muerte de origen neoplásico en las mujeres en edad fértil. En un análisis retrospectivo llevado a cabo en hospitales de California en el periodo entre 1978 y 1998, se reconoció una incidencia de tumores cerebrales malignos en mujeres embarazadas de 3,2 por 100.000 nacimientos en esta población. El estudio excluyó los tumores intracraneales benignos más frecuentes tales como el meningioma, el neurinoma del acústico y los adenomas pituitarios. Los diferentes tipos de tumores cerebrales reconocidos en las mujeres embarazadas tienen la misma frecuencia relativa observada en mujeres de la misma edad no embarazadas (Tabla 2). Los gliomas representan la mayoría de los tumores sintomáticos, seguidos por los meningiomas y los neurinomas del acústico.

Tabla 2.- Distribución de las neoplasias intracraneales primarias en mujeres embarazadas y no embarazadas (se excluyen tumores pituitarios).

| Tumores                | Mujer embarazada | Mujer no embarazada |
|------------------------|------------------|---------------------|
| Glioma                 | 38%              | 36%                 |
| Meningioma             | 28%              | 29%                 |
| Neurinoma del acústico | 14%              | 15%                 |
| Astrocitoma pilocítico | 7%               | 5%                  |
| Meduloblastoma         | 3%               | 3%                  |

Las alteraciones hormonales y fisiológicas que se producen en el embarazo tienen profundos efectos sobre el crecimiento y la conducta tumoral, exacerbando los síntomas neurológicos y precipitando emergencias obstétricas. El edema peritumoral puede agravarse como resultado del aumento generalizado en el fluido intra y extracelular en el segundo y tercer trimestre. Por otra parte, el 70 al 80% de los meningiomas expresan receptores de alta afinidad para la progesterona. Los cambios hormonales del embarazo pueden promover el crecimiento tumoral actuando sobre estos receptores.

Todos los tumores cerebrales primarios o metastásicos presentan una sintomatología común que incluye cefaleas, náuseas y vómitos, y otros síntomas no específicos de déficits neurológicos focales tales como hemiparesia y defectos del campo visual. Los síntomas comunes de aumento de la presión intracraneana, incluyendo náuseas y vómitos, pueden confundirse con patologías comunes del embarazo, tal como la hiperemesis gravídica.

Los síntomas no focales tales como cefaleas, náuseas y vómitos, y cambios visuales inespecíficos son primariamente debidos al efecto de masa local en el cerebro y pueden ser indicativos de un aumento de la presión intracraneana. La cefalea es el síntoma inicial en el 36 al 90% de los pacientes con tumores cerebrales. Las convulsiones son un signo común en pacientes con tumores cerebrales. Las convulsiones de reciente comienzo pueden ser el síntoma inicial en el 20% de los pacientes con un tumor cerebral primario. Estas convulsiones en general tienen un inicio focal, reflejando la localización de la masa responsable. Las convulsiones que aparecen en la segunda mitad del embarazo habitualmente se asocian con la eclampsia, en cuyo caso son habitualmente generalizadas y se acompañan de hipertensión y proteinuria. La localización del tumor puede definir signos y síntomas particulares tales como trastornos cognitivos, hemiparesia contralateral, afasia, ceguera cortical, etc.

El diagnóstico de cualquier neoplasia intracraneal requiere de un método de diagnóstico por imágenes, del cual el preferido es la resonancia magnética por imágenes. Es el método más sensible, y en adición, es particularmente útil en la mujer embarazada porque no utiliza radiaciones ionizantes. El gadolinio, material de contraste utilizado durante la RMI, es seguro en el embarazo.

Los prolactinomas son los tumores pituitarios más comunes en la paciente embarazada, y pueden aumentar considerablemente de tamaño durante el embarazo, o presentar hemorragia en su

interior. Los macroadenomas pueden causar compresión sintomática del quiasma óptico y de los nervios ópticos. La bromocriptina, un agonista de la dopamina, puede disminuir el tamaño del tumor hasta en un 50% y puede administrarse durante el embarazo. La resección transesfenoidal del tumor puede llevarse a cabo durante el embarazo, cuando se considera que la permanencia del mismo puede comprometer la visión de la paciente.

La mayoría de los tumores intracraneales son tratados por excisión quirúrgica. En los tumores benignos tales como el meningioma y el neurinoma del acústico, así como en los tumores malignos de bajo crecimiento, la cirugía puede diferirse hasta después del parto. Los síntomas debido a aumento de la presión intracraneal pueden reducirse con el empleo de corticoides. Se deben administrar anticonvulsivantes para prevenir las convulsiones. Si la paciente continúa deteriorándose pese al tratamiento adecuado, se debe realizar una resección quirúrgica del tumor. Los gliomas de alto grado, por su parte, deben ser operados aun durante el embarazo.

La presión intracraniana puede aumentar durante el segundo estadio del trabajo de parto, pudiendo contribuir al desarrollo de una hernia cerebral en pacientes con tumores cerebrales con aumento de la presión intracraneana. Ciertos expertos consideran contraindicado el parto vaginal en pacientes con esta patología.

### **Síndrome de Sheehan**

La glándula hipófisis normal aumenta de volumen durante el embarazo, como resultado de una hiperplasia inducida por los estrógenos. Por esta razón, la glándula es susceptible al daño isquémico y a la necrosis en pacientes que sufren una severa hemorragia posparto. El hipopituitarismo subsecuente a la necrosis por hemorragia posparto constituye el Síndrome de Sheehan.

Los factores de riesgo para hemorragia posparto son numerosos y pueden ser divididos en factores de riesgo anteparto tales como la sobredistensión uterina, la presencia de desordenes de la coagulación, placenta previa y *abruption placentae*, y factores de riesgo intraparto tales como un trabajo de parto cataclísmico, parto por cesárea, eclampsia o trauma del tracto genital. Más del 80% de los casos de hemorragia posparto se asocian con atonía uterina, aunque las causas de ésta habitualmente son oscuras. Al menos dos tercios de los casos de hemorragia posparto se producen sin que se reconozca ningún factor predisponente.

A partir de los estudios patológicos de Sheehan, se reconoció que en estado agudo, la glándula afectada luego de un shock hemorrágico presenta gran cantidad de tejido necrótico. En los casos más severos, menos del 3% de la glándula contiene tejido pituitario viable. En mujeres que murieron meses o años después del evento, Sheehan halló que el lóbulo anterior de la hipófisis estaba completamente reemplazado por tejido fibroso. En base al estudio de pacientes que mueren poco después del parto, se asume que el aporte sanguíneo fijo, combinado con la hiperplasia glandular existente en el embarazo, convierte a la hipófisis en un órgano altamente susceptible a la necrosis si se produce un estado de shock hipovolémico asociado con el parto.

La descripción original de Sheehan del hipopituitarismo posparto luego de la hemorragia incluye incapacidad de amamantar, rápida involución mamaria, y ausencia de menstruaciones futuras. A pesar del desarrollo de ensayos endocrinológicos sofisticados a partir de esta descripción, la misma continúa teniendo todo su valor. Molitch y col., en 1998, propusieron reconocer dos formas de hipopituitarismo posparto, la forma aguda y la forma crónica (Tabla 3). Como se puede observar, la presentación aguda está dominada por los síntomas y signos de la insuficiencia adrenal, que pueden poner en riesgo la vida. La forma crónica incluye los síntomas típicos de deficiencias de múltiples hormonas, incluyendo cortisol, hormona tiroidea y esteroides sexuales. La forma aguda debe diferenciarse de otras crisis hipofisarias, tales como la apoplejía hipofisaria y el hipopituitarismo de los adenomas de la glándula.

Tabla 3.- Presentación clínica del Síndrome de Sheehan

| Forma aguda             | Forma crónica           |
|-------------------------|-------------------------|
| Hipotensión             | Pigmentación de la piel |
| Taquicardia             | Fatiga                  |
| Fracaso en la lactancia | Amenorrea persistente   |
| Hipoglucemia            | Disminución del vello   |
| Fatiga extrema          | Piel seca               |
| Nauseas, vómitos        | Pérdida de la libido    |
|                         | Intolerancia al frío    |

Teniendo en cuenta los hallazgos clínicos inespecíficos, y la naturaleza variable de las deficiencias hormonales presentes, es importante realizar una evaluación adecuada de todas las mujeres en las que se sospecha un síndrome de Sheehan. Un esquema sugerido para la evaluación endocrinológica se presenta en la Tabla 4. Se recomienda además realizar una resonancia magnética por imágenes de la región hipofisaria para descartar la presencia de un adenoma hipofisario.

Tabla 4.- Evaluación endocrinológica sugerida en pacientes con sospecha de Síndrome de Sheehan.

| Hormona    | Test  |
|------------|---|
| ACTH       | Test de tolerancia a la insulina o estimulación con baja dosis de ACTH, con determinación de cortisol |
| TSH        | T4 libre, TSH   |
| LH/FSH     | Presencia o ausencia de menstruaciones  |
| Prolactina | Presencia o ausencia de lactancia posparto  |
| GH         | Test GHRT/arginina o Test de tolerancia a insulina  |
| AVP        | Test de privación de agua   |

Las deficiencias hormonales del Síndrome de Sheehan generalmente son permanentes, aunque hay algunos casos en la literatura de recuperación parcial de la función glandular. Las deficiencias hormonales deben ser tratadas como en otras causas de hipopituitarismo. La

insuficiencia adrenal es mejor tratarla con hidrocortisona oral o un glucocorticoide de acción corta equivalente en una o tres dosis diarias. La deficiencia tiroidea se trata con l-tiroxina. La deficiencia gonadal se trata con combinaciones de estrógenos y progesterona.

### **Miastenia gravis**

La miastenia gravis es un desorden autoinmune crónico caracterizado por grados variables de debilidad de los músculos esqueléticos. Es producido por el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra el componente nicotínico del receptor de acetilcolina en la porción postsináptica de la unión neuromuscular. Aunque es una enfermedad rara, la miastenia gravis es el desorden primario más común de la transmisión neuromuscular.

Los hallazgos característicos de la miastenia gravis incluyen debilidad fluctuante y fatigabilidad fácil de los músculos esqueléticos sin anomalías en los reflejos, sensoriales ni de coordinación. La mayoría de los casos comienzan con compromiso de la musculatura ocular exclusivamente, produciendo ptosis o diplopia. La debilidad permanece localizada en los músculos extraoculares y en los párpados en el 15% de los pacientes. La enfermedad puede progresar hasta involucrar los músculos bulbares utilizados para la deglución, articulación y masticación. En el 85% de los casos, existe una progresión general que involucra los músculos de los miembros, en general en distribución proximal. Esta progresión se produce en forma característica dentro de los tres años del comienzo de la enfermedad. El cuadro clínico se caracteriza por periodos de remisión y exacerbación.

El comienzo de la miastenia gravis puede ser desencadenado durante el embarazo o el posparto. En pacientes con miastenia gravis preexistente, las exacerbaciones son frecuentes e impredecibles, pudiendo aparecer durante el embarazo, el parto o en el periodo posparto. En una revisión de 322 embarazos en 225 pacientes miasténicas, se demostró que se producen exacerbaciones en el 41% de las gestaciones, con remisión en el 29% y sin cambios en el curso de la enfermedad en las restantes 32% (Plauche W.). En el 30% de las pacientes se reconocen exacerbaciones en el periodo posparto. Las exacerbaciones de la miastenia gravis se pueden producir en cualquier trimestre del embarazo. El riesgo de mortalidad materna es inversamente proporcional a la duración de la enfermedad, estando el mayor riesgo en el primer año. Por ello, se recomienda que las pacientes miasténicas retarden el embarazo hasta pasados uno o dos años del diagnóstico. Se ha demostrado que la evolución de la enfermedad en un embarazo no predice el curso de la misma en futuros embarazos.

El régimen terapéutico de la mujer miasténica que está embarazada o planea un embarazo debe ser individualizado en base a la severidad y distribución del compromiso muscular. La enfermedad que involucra los músculos respiratorios y bulbares debe ser tratada más agresivamente, debido al potencial de exacerbaciones críticas que pongan en riesgo a la madre o al feto.

El manejo de la miastenia gravis no se debe modificar durante el embarazo. Los compuestos anticolinesterásicos son la base del tratamiento de las pacientes embarazadas con miastenia gravis. Las pacientes afectadas con formas moderadas de la enfermedad pueden ser

manejadas adecuadamente con estas drogas exclusivamente. Como el volumen plasmático está expandido y el vaciado gástrico se retarda, las pacientes pueden requerir una mayor dosis de la medicación, lo que se sugiere realizar acortando el intervalo entre dosis.

Cuando los síntomas no son adecuadamente controlados por los anticolinesterásicos, se debe recurrir al empleo de corticoides, azatioprina o ciclosporina A. El efecto de estos medicamentos ha sido bien estudiado en el embarazo de recipientes de trasplante y en pacientes con otras enfermedades autoinmunes. No se han reconocido anomalías fetales, pero las pacientes que reciben ciclosporina experimentan una mayor incidencia de aborto espontáneo y parto pretérmino. La azatioprina cruza la placenta, y a dosis elevada, puede producir efectos fetales adversos incluyendo teratogenicidad, efectos cromosómicos, bajo peso al nacer, y depresión inmunológica y hematológica. Estos efectos no se han demostrado cuando se utilizan dosis terapéuticas.

La terapéutica con corticoides es efectiva en la mayoría de las pacientes miasténicas y debe ser considerada una opción en las mujeres embarazadas en las cuales la severidad de los síntomas hace necesario el empleo de inmunosupresores. La prednisona no presenta riesgos significativos para el feto, con una incidencia de menos del 1% de paladar hendido. La ruptura prematura de las membranas se ha asociado con el empleo de dosis elevadas de corticoides.

Se han utilizado la plasmáferesis y las dosis elevadas de gammaglobulina (IVIg) para el tratamiento de las crisis miasténicas en el embarazo con resultados variables. En un estudio, se reconoció un agravamiento transitorio de los síntomas en pacientes embarazadas sometidas a plasmáferesis. Otro estudio, en cambio, informó reversión completa de los síntomas dentro de las 48 horas en pacientes en asistencia respiratoria mecánica. La plasmáferesis está reservada para aquellas pacientes dependientes de respirador que no responden a otros tratamientos.

La seguridad de la IViG durante el embarazo no ha sido investigada en pacientes con miastenia gravis, pero la literatura obstétrica contiene muchos informes sobre el uso de esta terapéutica en condiciones tales como la púrpura trombocitopénica autoinmune, el síndrome antifosfolípido y la trombocitopenia neonatal autoinmune. Las infusiones de IViG son bien toleradas y la ocurrencia de efectos colaterales mayores es infrecuente.

No hay ningún rol para la timectomía durante el embarazo debido a sus efectos retardados y el posible riesgo quirúrgico. Si la timectomía está indicada, debe ser planeada para antes del embarazo o luego del periodo posparto.

La incidencia de parto pretérmino o de nacidos de bajo peso en pacientes con miastenia gravis durante el embarazo es variable. En una serie se demostró que el 36,5% de los embarazos resultan en parto prematuro definido por nacimiento antes de las 37 semanas. En otros estudios, no se encontraron estos resultados desfavorables. El efecto de la miastenia gravis en el parto y en la evolución del recién nacido fue evaluado en un estudio de Hoff y col. En este estudio, las mujeres miasténicas tuvieron un aumento de la tasa de complicaciones del parto y una mayor tasa de intervenciones durante el mismo. La ruptura prematura de las membranas fue la única complicación que se demostró más frecuente. El peso gestacional medio, la mortalidad neonatal, y la prematuridad no difirió significativamente entre las mujeres miasténicas y el grupo de referencia. Se observaron

defectos severos en los recién nacidos en el 3,9% de madres miasténicas en comparación con el 1,9% en madres no miasténicas.

La transferencia pasiva trasplacentaria de IgG antireceptor de acetilcolina puede ser responsable de los síntomas de miastenia transitoria neonatal. Aproximadamente el 10 al 20% de los niños nacidos de madres miasténicas experimentan una miastenia neonatal transitoria. La enfermedad se hace manifiesta aproximadamente 12 horas después del nacimiento y se resuelve en tres meses. La transferencia placentaria de anticuerpos también puede producir artrogrifosis múltiple congénita en algunos niños nacidos de madres miasténicas.

## **BIBLIOGRAFIA**

Barret C., Richens A.: Epilepsy and pregnancy: report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res* 52:147-2003

Brown D., Dueker N., Jamieson D.: Preeclampsia and the risk of ischemic stroke among young women. *Stroke* 37:1055-2006

Ciafaloni E., Massey J.: Myasthenia gravis and pregnancy. *Neurol Clin* 22:771-2004

Ferro J., Canhao P., Stam J.: Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the international study on cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Stroke* 35:664-2004

Hansen W., Yankowitz J.: Pharmacologic therapy for medical disorders during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 45:136-2002

Hoesli I., Louwen F., Holzgreve W.: Medical and obstetric problems complicating pregnancy. *Curr Opin Anaesthesiol* 14:299-2001

Hoff J., Daltveit A., Gilhus N.: Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery and the newborn. *Neurology* 61:1362-2003

James A., Bushnell C., Jamison M.: Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 106:509-2005

Karnad D., Lapsia V., Krishanan A.: Prognostic factors in obstetric patients admitted to an Indian intensive care unit. *Crit Care Med* 34:1294-2004

Karnad D., Guntupalli K.: Neurologic disorders in pregnancy. *Crit Care Med* 33: Suppl 10: S362-2005

Lanska D., Kryscio R.: Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 31:1274-2000

Martin J., Thigpen B., Moore R.: Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 105:246-2005



Martin S., Foley M.: Approach to the pregnant patient with headache. Clin Obstet Gynecol 48:2-2005

Murugappan A., Coplin W., Al-Sadat A.: Thrombolytic therapy of acute ischemic stroke during pregnancy. Neurology 66:768-2006

Plauche W.: Myasthenia gravis in mothers and their newborns. Clin Obstet Gynecol 34:82-1991

Pennel P.: Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. Semin Neurol 22:299-2002

Richmond J., Krishnamoorthy P., Andermann E.: Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. Amer J Obst Gynecol 190:371-2004

Robertson L., Wu O., Greer I.: Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. Curr Opin Obstet Gynecol 16:453-2004

Salonen Ros H., Lichtenstein P., Bellocco R.: Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? Am J Obstet Gynecol 186:198-2002

Samuels M.: Sheehan's Syndrome. The Endocrinologist 14:25-2004

Sawle G., Ramsay M.: The neurology of pregnancy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 64:711-1998

Shehata H., Okosun H.: Neurological disorders in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 16:117-2004

Stafford I., Dildy G.: Myasthenia gravis and pregnancy. Clin Obstet Gynecol 48:48-2005

Stevenson C., Thompson R.: The clinical management of intracranial neoplasms in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 48:24-2005

The EURAP Study Group: Seizure control and treatment in pregnancy. Neurology 66:354-2006

Tomson T., Battino D.: Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. Curr Opin Neurol 18:135-2005

