



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11217

71  
2j.

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 4  
"DR. LUIS CASTELAZO AYALA"  
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
CURSO DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

TESIS DE POSTGRADO

FARMACOS ANTICONVULSIVANTES EN EL EMBARAZO:  
FRECUENCIA DE MALFORMACIONES CONGENITAS.

PONENTE:

DR. JOSEFINA MARIA MARTINEZ BETTER

TUTOR:

DR. SERGIO FIORELLI R.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FACULTAD DE MEDICINA	
<input type="checkbox"/>	ABR. 22 1992
SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES DEPARTAMENTO DE POSTGRADO	

MEXICO, D. F. ABRIL 1992



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	2
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y METODOS	14
RESULTADOS	16
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFIA	30

## INTRODUCCION

El cuidado de la salud materna ha sido preocupación de todos los pueblos; muchas actividades de la vida pública y privada se han dedicado a ella y son la razón de ser de la gineco-obstetricia.

Los hospitales de gineco-obstetricia reciben mujeres embarazadas y en la mayoría de las ocasiones tienen alguna patología asociada, que si es atendida oportunamente redundará en una mejor calidad de vida para la madre y su hijo, atención de la cual somos responsables.

La calidad de vida de la madre y su hijo son nuestra principal preocupación. Afortunadamente vivimos y trabajamos en una época en la que el feto es nuestro segundo paciente, con muchos privilegios a los que antes sólo se obtenían después del nacimiento.

Esta investigación constituye un esfuerzo por mejorar esta atención y por consiguiente la calidad de vida de los hijos de madres epilépticas.

## ANTECEDENTES

Aproximadamente el 3% de todos los recién nacidos humanos tienen una anomalía que requiere atención médica y aproximadamente un tercio de esas situaciones pueden ser consideradas como amenazantes para la vida. (1)

El conocimiento de causas y prevención de estos problemas son extremadamente limitados. Alrededor de un 10% de estas alteraciones están asociadas con mutación de genes y otro 5% con aberraciones cromosómicas. De las anomalías restantes, entre el 3 y el 5% se sabe que son causadas por un agente teratogénico. (1)

La teratología es el estudio del desarrollo fetal anormal y como ciencia, data de mediados del siglo XX, cuando se reconoció que los factores ambientales pueden producir malformaciones congénitas. El advenimiento de la tragedia de la talidomida a principios del decenio de 1960 estimuló una investigación intensa de la causa, prevención y tratamiento de las malformaciones congénitas. (2)

El término teratogéno deriva de la palabra griega terato, que significa monstruo. A la luz de la definición ampliada de la teratología, un teratogéno es cualquier sustancia, microorganismo, agente físico o estado de deficiencia presente durante la vida embrionaria o fetal, capaz de producir una estructura o función postnatal anormal. (1)

Los trastornos convulsivos maternos se encuentran entre las complicaciones médicas más frecuentes del embarazo. Por lo general, el problema parece ser menor, simplemente se administran medicamentos anticonvulsivantes y se controlan las convulsiones. Sin embargo, un trastorno convulsivo y su tratamiento necesario combinados con el embarazo plantean interrogantes importantes: ¿Cuál es el efecto del trastorno convulsivo o los medicamentos anticonvulsivantes sobre el feto?. ¿Se deben cambiar estos medicamentos o sus dosis?. (3)

Una carta enviada a el editor de la revista Lancet, por Meadow en la que reportaba seis casos de labio y paladar hendidos en niños de madres tratadas con medicamentos anticonvulsivantes, inició un flujo interminable de investigaciones y publicaciones que comprenden la evaluación patológica de tres condiciones encontradas a menudo en niños de madres epilépticas:

- a.- Malformaciones congénitas en la forma del paladar y labio, congénitas y otras malformaciones.
- b.- Dismorfismo facial y otras anomalías menores de los dedos de pies y manos.
- c.- Síntomas de retardo intrauterino y postnatal de la maduración mental y somática. (4)

"Cualquiera sabe que no se debe tomar fenitoína (DFH) durante el embarazo." Esta aseveración errónea combinada con el miedo a litigios por negligencia médica, ha producido confusión general en el tratamiento de trastornos convulsivos durante el embarazo. (3)

Aunque es bueno preocuparse en cuanto a los efectos de los anticonvulsivantes en el feto, es todavía mayor reconocer que un trastorno convulsivo no controlado es peligroso para la embarazada, su feto y las personas que la rodean.

Los fármacos anticonvulsivantes atraviezan la placenta y las tasas de transferencia y la eliminación fetal son conocidas para la difenilhidantoína (DFH), fenobarbital (FB), primidona (PRM) y carbamazepina (CBZ). Se ha sugerido que el riesgo de malformaciones congénitas entre recién nacidos expuestos a anticonvulsivantes in útero es más alto que en la población general. (5)

En la mayoría de los estudios se sugiere que estos niños tienen aproximadamente el doble de riesgo de presentar malformaciones que los niños en la población general. Ya que de todos los recién nacidos, el 3% tienen anomalías congénitas significativas, la oportunidad o el riesgo de un niño de una madre epiléptica con tratamiento anticonvulsivante en el embarazo, es de casi el

6% (5.6.7)

Las combinaciones de fármacos, especialmente tres o más llevan un riesgo sustancial, mayor del 10%, de malformaciones fetales. (6)

Existe extensa literatura con respecto a la magnitud del riesgo de anomalías fetales en la descendencia de madres con desórdenes convulsivos. En todos estos estudios, la frecuencia de anomalías en la descendencia de madres epilépticas tratadas ha excedido a la frecuencia en la descendencia de madres no epilépticas normales (controles). En la mayoría de los casos esta diferencia ha sido estadísticamente significativa, con un riesgo relativo estimado en un rango de dos a tres veces más alto. Los estudios epidemiológicos han fallado al no contestar la pregunta: ¿El riesgo de anomalías congénitas en la descendencia de madres epilépticas tratadas está relacionado a la terapia o está subordinado a los desórdenes convulsivos, a la epilepsia o a factores genéticos?. (8)

De cualquier manera los estudios sugieren que una porción del incremento del riesgo puede ser atribuido a la terapia con fármacos, ya que en estudios retrospectivos la frecuencia de anomalías en la descendencia de madres epilépticas tratadas es consistentemente más elevada que en la descendencia de madres epilépticas no tratadas.

El incremento del riesgo de anomalías fetales puede estar limitado a familias con una predisposición genética a malformaciones. Un estudio realizado en Dinamarca, demostró que los hombres epilépticos no tienen más niños con defectos faciales que los hombres en la población general. Las mujeres epilépticas, sin embargo, tuvieron más niños con defectos faciales que mujeres en la población general. Pero esta incidencia se incrementa sólo una vez que apareció la epilepsia. Entre los factores de riesgo que deben ser considerados para la teratogénesis están la teratogenicidad inherente a los anticonvulsivantes, la ocurrencia de convul-

siones durante el embarazo y la clase socioeconómica de la madre epiléptica embarazada. (4,5)

La epilepsia y las anomalías pueden estar relacionadas, según sugiere el descubrimiento de que las epilépticas y sus parientes tienen una incidencia mayor que la esperada de anomalías. Hay pruebas de que los hijos de epilépticas tienen un mayor número de defectos al nacimiento. (2)

Una consideración adicional es el efecto potencial de la hipoxia relacionada con las convulsiones y la acidosis, para el embrión-feto en desarrollo. La hipoxia y la acidosis en el primer trimestre pueden producir defectos estructurales o, cuando ocurren en el tercer trimestre parálisis cerebral o retraso mental. Puede ser difícil separar estos efectos de los farmacológicos. (2,3,4.)

El riesgo de malformaciones cardiovasculares es de tres a ocho veces más alto en niños de madres epilépticas. El riesgo se incrementa en madres tratadas. El tipo e incidencia de malformaciones entre 3,228 niños de madres tratadas con fármacos anticonvulsivantes (25 estudios), es como sigue:

Malformaciones cardiovasculares	66	2.0%
Anomalías de paladar	57	1.8%
Anomalías esqueléticas	29	0.9%
Anomalías del SNC	23	0.7%
Malformaciones gastrointestinales	10	0.3%
Malformaciones urogenitales	11	0.3%
Otras	45	1.4%

(4)

La DFH es un antiepileptico hidantoínico que suele utilizarse para el tratamiento para el tratamiento de convulsiones tónico clónicas y psicomotoras. (2)

Se ha usado por más de 40 años y se ha estimado que cerca de dos millones de pacientes en los Estados Unidos reciben DFH por largo tiempo. (8)

Es el fármaco que más se ha estudiado, y los resultados muestran que las concentraciones séricas de la DFH disminuyen en forma importante durante el embarazo. La mayor parte del fármaco, se absorbe en la parte alta del intestino delgado, con una absorción menor a nivel de la parte terminal del intestino delgado y que muy poco es absorbido en el ciego o el intestino grueso. La mala absorción de la DFH puede ser debida al uso de antiácidos que pueden disminuir en forma importante la absorción del mismo debido a la formación de complejos insolubles. (22)

La DFH es altamente soluble en lípidos y, en forma extremadamente rápida, se introduce en el tejido cerebral. Se almacena en músculos, hígado, grasa y en otros sitios en los que las concentraciones de lípidos son altas. Este fármaco tiene una fase acelerada de redistribución y, de igual manera, cruza la barrera placentaria, distribuyéndose en el tejido fetal. Se ha calculado que el hígado tiene las concentraciones más altas de DFH en todo el organismo, incluso, mayores que en el cerebro y en la grasa corporal. (22)

La DFH es hidroxilada a para-hidroxifenil fenitoína (p-PPH) por vía del sistema hepático citocromo p450. El metabolismo hepático es el responsable de la mayor eliminación de la DFH y sólo una parte muy pequeña es excretada sin cambios en la orina. Durante el embarazo se han reportado vidas medias de la DFH disminuidas hasta en un 50%. Tanto el hígado fetal como la placenta son capaces de metabolizar fármacos; sin embargo estas dos estructuras tienen un papel prácticamente insignificantes para la eliminación de la DFH. (22)

Fue a inicios de 1968 que Meadow sugirió que las sutiles alteraciones en los rasgos faciales, son un hallazgo distintivo en algunos niños de mujeres que recibieron DFH durante el embarazo. (9)

Fueron Hanson y cols., 1975, quienes describieron el síndrome

completo, aunque muchos productos afectados expuestos in útero a la DFH sólo tenían algunos de los componentes del síndrome pero no todos. (10)

Las características incluyen patrones de anomalías craneofaciales, defectos en miembros y deficiencia en el crecimiento y desarrollo incluyendo inteligencia. Las alteraciones craneofaciales incluyen un puente nasal bajo, pliegue epicántico, nariz corta, hipertelorismo y anomalías oculares como ptosis o estrabismo, boca ancha con labios prominentes y variaciones en las mediciones de la cabeza y en la forma con sutura en caballete o fontanela amplia. (9)

Los defectos en los miembros son de grado variable o incluyen hipoplasia de falanges distales y uñas y variaciones en pliegues y dermatoglifos. (9,11) El grado de deficiencia mental ha sido de leve a moderado en niños con este síndrome. (9)

Reportes subsecuentes en los Estados Unidos, Inglaterra, Australia y Rumania han descrito independientemente niños que presentan parte de los rasgos dismórficos. Estos rasgos no son médicamente o cosméticamente tan significativos como lo son las alteraciones del crecimiento y desarrollo que no son consistentemente registradas en la mayoría de estos reportes. (9)

Casi el 10% de los fetos expuestos a DFH muestran evidencia del síndrome. (1,2,6)

En un estudio realizado por Dansky y cols., en Canadá, se encontró que los niveles plasmáticos medios de DFH y FB fueron significativamente más altos en madres de niños malformados que en las madres de niños normales. Con DFH hubo una correlación positiva significativa entre los niveles plasmáticos medios y el riesgo de malformaciones en la descendencia. Esta relación se había demostrado en estudios experimentales en roedores pero no había sido reportado en humanos. (4,12)

Estas dosis medias altas en los niveles plasmáticos de la medicación durante el embarazo en madres de niños malformados, en esta serie, pueden ser un reflejo de la severidad de la epilepsia en estas madres. (4)

Se cree que el potencial teratogéno de la DFH está relacionado con la producción de óxidos de hidrocarburos arena, metabolitos inestables teóricamente capaces de inducir muerte celular o mutación por unión covalente con micromoléculas celulares. Estos compuestos son metabolizados por la enzima epóxido hidrolasa, que normalmente está presente en bajas concentraciones en el feto. Sería de esperar que la variabilidad en la cantidad de enzima realmente manifiesta, una función de la heterogeneidad genética, modificará los efectos de la DFH sobre un feto en particular. (2.5.13)

La CBZ, se ha usado por más de 25 años, pero se reconoce como fármaco antiépiléptico de primera línea, únicamente en la década pasada. (10)

La evaluación del uso de la CBZ es complicada debido a que tiene un metabolito que es la CBZ 10,11 epóxido. Se ha demostrado que este metabolito tiene efectos antiépilépticos tóxicos y de teratogenicidad. (10,22)

La CBZ, que es una sustancia lipofílica e insoluble en agua, se distribuye en tejidos lipofílicos como el cerebro y el hígado; además se distribuye de manera rápida en el feto, y se ha demostrado que la penetración transplacentaria se efectúa en cuestión de horas. La CBZ tiende a localizarse en el hígado y en el riñón fetal, pero en contraste a lo que sucede en los adultos, tiene poca afinidad para localizarse en el cerebro fetal. (22)

El 75% de la CBZ se une a proteínas y el 25% restante permanece libre. Se ha encontrado que la concentración absoluta de CBZ no unida es similar en las muestras sanguíneas maternas y en el cordón umbilical. (23)

Hay pocos reportes de anomalías genéticas asociadas con CBZ, pero esto puede ser el reflejo del hecho de que este medicamento se ha hecho de uso extenso en los últimos 15 años. (7)

En los primeros estudios se tranquilizaba con respecto a la teratogénesis, y la CBZ fué por consiguiente sugerida como el fármaco de elección en mujeres que desean embarazo o se encuentran en edad reproductiva. Esta afirmación es ahora rechazada. En 1989, Jones y cols., en un estudio anecdótico encontraron una frecuencia impresionante de defectos craneofaciales (11%), hipoplasia de uñas (26%) y retraso en el desarrollo (20%); en 35 niños nacidos expuestos prenatalmente a CBZ como monoterapia. Ellos sugieren que este fármaco puede representar un riesgo para el producto. (10,14)

Jones describe la similitud entre niños expuestos prenatalmente a CBZ y los expuestos a DFH y especulan que el metabolismo de la CBZ y la DFH atraviesan una vía común que podría explicar la similitud entre los dos síndromes. Aunque su seguimiento cuidadoso proporciona información importante sobre el riesgo de exposición prenatal a CBZ, el mecanismo de teratogénesis propuesto sobre estos fármacos, debe ser tomado con precaución. (15)

En una investigación realizada por Hillesmaa y cols., en 1981, estudiando 133 mujeres epilépticas y sus recién nacidos, encontró que hay una asociación entre la ingesta de anticonvulsivantes y el retardo en el crecimiento intrauterino. Encontró que la terapia con CBZ sola o combinada con FB está asociada con el retardo intrauterino. La circunferencia cefálica media (standarizada para la edad gestacional y el sexo), de recién nacidos de madres tratadas con CBZ sola fué de 7 mm menos que en el grupo control y el diámetro medio en madres tratadas en combinación con FB fué de 6 mm menos que en el grupo control. (11,16)

Poco después de que Robert y Guibaud reportaron en 1982, la asociación entre el uso de ácido valproico (VPA), durante el embarazo por mujeres con trastornos convulsivos y la ocurrencia

de espina bífida en su descendencia. La CBZ también se ha implicado en 12 casos de espina bífida en 60 pacientes. Jones y cols., identificaron 8 casos de espina bífida en niños de madres quienes tomaron CBZ durante el embarazo. En 1990, la Food and Drug Administration, en Estados Unidos, reportaron 61 casos de espina bífida asociados con exposición materna a CBZ. (17)

Rosa, reportó en un estudio retrospectivo de 1980-1982, en madres que tomaron anticonvulsivantes: 4 casos de espina bífida; tres de estas madres recibieron una combinación de VPA, DFH o un barbitúrico con CBZ. Resumiendo estos datos con los de otros estudios similares, Rosa concluye que la exposición a CBZ in útero, con una concurrente exposición a VPA, conlleva un riesgo del 1% de presentar espina bífida. Esto es de casi 13 veces más, la tasa esperada. (10)

El VPA está indicado en el tratamiento de crisis convulsivas simples y ausencias. Cruza la placenta y alcanza altas concentraciones en suero del cordón del producto a término 1.1 a 4.6 veces más alta que en el suero materno. Se cree que esto es resultado del desplazamiento de las proteínas maternas por ácidos grasos libres y una captación más avida en el compartimento fetal. (2)

El VPA se distribuye en forma rápida en los tejidos y está presente en altas concentraciones en la sangre, hígado y riñón, y de manera similar se distribuye en el feto debido a una rápida penetración transplacentaria. Se han encontrado concentraciones de VPA más elevadas en la placenta y en la sangre obtenida en el cordón umbilical que la que se midió en sangre materna. La relación feto-madre se ha reportado de entre 1.2 a 3 con un promedio de 1.7. (2)

La asociación inicial de espina bífida con exposición al VPA in útero fué descubierta durante un estudio retrospectivo sobre la asociación de exposición a fármacos antiépilépticos in útero y defectos al nacimiento en Lyon-Francia. En un estudio posterior en una cohorte de 113 mujeres, en Lyon, se demostró

que únicamente el 20% tomaba CBZ, mientras que el 45% tomaba VPA. En estas 113 mujeres hubo 4 casos de espina bífida, 3 tomaban VPA y 1 tomaba CBZ. (17) Otro estudio realizado en Amsterdam, por Lindhout y Meldardi, sustentó los datos franceses en cuanto al VPA. (17,18)

El centro de control de enfermedades, en Estados Unidos, actualmente calcula entre 1-2% el riesgo de espina bífida en la descendencia de mujeres expuestas. Este defecto puede ser identificado temprano en el segundo trimestre, con la determinación de alfafetoproteínas. (2,3,6,10,11)

La trimetazona (TMO) y la paratrimetazona se utilizan en el tratamiento de la epilepsia de tipo pequeño mal, se distribuye uniformemente en el cuerpo y afectan a los factores de coagulación dependientes de vitamina K y la permeabilidad de la membrana celular. Debido a su potencial teratógeno mayor que el de otros anti-convulsivantes, está contraindicado el uso de estos agentes durante el embarazo. (2)

German y cols., en 1971, sugirieron que la TMO es un teratógeno. Ellos investigaron 2 mujeres quienes tuvieron 9 embarazos que finalizaron en abortos o con productos con anomalías, mientras tomaban el medicamento; estas mujeres posteriormente tuvieron productos normales después de suspender la medicación. (19)

German reportó un niño con un IQ de 80, impedimento en el habla, alteraciones visuales, puente nasal corto y ancho, pliegue epicántico, cejas en forma de V, pliegue simio y pérdida del conducto auditivo bilateral. (19) Otros investigadores han reportado hallazgos similares y además anomalías cardíacas, de paladar y genitourinarias en la descendencia expuesta a TMO sola o en combinación con otros anticonvulsivantes. Algunos niños expuestos in útero a TMO han muerto en el periodo neonatal con severas anomalías en esófago y tráquea, corazón (transposición, hipoplasia cardíaca, atresia valvular y tetralogía de Fallot), genitourinarias (ausencia de riñón y ureter), gastrointestinales y esque-

léticas. (3,19)

El síndrome de la TMO puede aparecer en el 69% de los fetos expuestos. Es por esto que la TMO no es utilizada en embarazadas o en mujeres en edad reproductiva. (3,11)

En un estudio multicéntrico, desarrollado en 11 instituciones en Japón, Nakane y cols., en 1988, encontraron una incidencia baja de malformaciones si la madre estuvo libre de crisis convulsivas y sin medicación durante el embarazo (1.8%), seguidas de madres con crisis pero sin medicación (2.6%), luego las que estuvieron sin crisis pero con medicamentos (11.5%) y quienes tenían crisis y medicación (12.7%). La diferencia en la incidencia de malformaciones entre las pacientes tratadas y no tratadas es grande en este estudio. Sin embargo, las pacientes del último grupo, tenían epilepsia severa. Los autores concluyeron, por lo tanto, que la incidencia de malformaciones congénitas mayores refleja la severidad de la epilepsia. (5,12,20)

La mayoría de las malformaciones fueron fisuras faciales y defectos cardíacos asociados con el uso de TMO, FB, PRM, feneturide y acetazolamina mientras que los efectos de la DFH y CBZ no tuvieron niveles significativos. (5,12,20)

En el Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, del Instituto Mexicano del Seguro Social, se atienden pacientes con embarazos normales y también con embarazos asociados a diversas patologías que lo pueden complicar.

En el año de 1991 se registraron un total de 19,816 nacimientos, en nuestro hospital. En vista de que en los últimos años se ha reportado en varios estudios, que la ingestión de fármacos como el VPA, DFH, TMO y CBZ, se relacionan con una frecuencia elevada de anomalías congénitas en los productos, si estos son ingeridos durante el embarazo.

El conocimiento de la epilepsia y el embarazo, así como las

alternativas en el tratamiento, son de gran interés, ya que las crisis convulsivas y el riesgo de anomalías en la descendencia pueden convertir el embarazo en un serio problema para el obstetra.

## OBJETIVOS

A la luz de este conocimiento y en vista de que en este hospital se atienden pacientes con embarazos asociados a epilepsia, es necesario conocer la frecuencia de malformaciones congénitas en la descendencia de estas pacientes, para valorar más estrechamente el manejo de esta patología en el embarazo.

Por lo anterior, el objetivo de esta revisión, es conocer la frecuencia de anomalías congénitas en productos de madres epilépticas con tratamiento anticonvulsivo durante el embarazo.

## MATERIAL Y METODOS

Para alcanzar este objetivo, se realizó un estudio observacional y retrospectivo parcial; revisando los expedientes clínicos de las pacientes con epilepsia y embarazo, que se atendieron en el servicio de Medicina Interna del Hospital Luis Castelazo Ayala, durante el año de 1991. Posteriormente se citaron a las madres y a sus productos para realizar una exploración en busca de anomalías que pudiesen haber pasado desapercibidas anteriormente.

En la revisión de los expedientes se captaban los siguientes datos:

- Edad.
- Ocupación.
- Antecedentes hereditarios de epilepsia o anomalías congénitas.
- Historia obstétrica.
- Inicio de la epilepsia.
- Tratamiento anticonvulsivante durante la concepción.
- Tratamiento anticonvulsivante durante el embarazo.
- Frecuencia de crisis convulsivas durante la gestación.
- Resultado perinatal.
- Presencia de anomalías congénitas y de qué tipo.

Durante la exploración de los productos, al momento de la

consulta posterior se investigaba el estado de salud actual de los mismos, y la presencia de anomalías no detectadas al momento del nacimiento.

Es importante señalar, que la primera exploración de los productos, al momento del nacimiento, fué realizada de manera rutinaria por médicos Pediatras adscritos al servicio de Pediatría de nuestro hospital. La revisión en la consulta posterior fué realizada por la misma persona y perteneciente a el servicio de Obstetricia.

Los datos obtenidos fueron registrados en una hoja de captación diseñada especialmente para este estudio.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron:

- Pacientes con antecedente de epilepsia o bien epilepsia diagnosticada durante el embarazo mediante EEG.
- Se incluyeron todas las pacientes, independientemente de su edad.

Los criterios de no inclusión fueron:

- Pacientes con crisis convulsivas de otra etiología (traumatismo craneo-encefálico, cisticercosis, tumores etc.).
- Pacientes con epilepsia y embarazo y alguna otra patología agreda (hipotiroidismo, cardiopatía.)

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes a las cuales no fué posible hacer un seguimiento, porque no continuaron el control prenatal y no finalizaron su embarazo en este hospital.

HOJA DE CAPTACION DE DATOS  
Farmacos anticonvulsivantes y malformaciones congénitas

Caso No.: \_\_\_\_\_

NOMBRE.: \_\_\_\_\_ No AFILIAC.: \_\_\_\_\_

Ocupacion.: \_\_\_\_\_ EDAD.: \_\_\_\_\_ Ocupacion.: \_\_\_\_\_ EDO. CIVIL \_\_\_\_\_

PARIDAD.: \_\_\_\_\_

AMP.: (epilepsia y malformaciones en la filia.): \_\_\_\_\_

APP.: (Tiempo de evolución de la epilepsia, prob etiología, manejo y frecuencia de crisis): \_\_\_\_\_

MANEJO DE LA EPILEPSIA DURANTE LA CONCEPCION.: \_\_\_\_\_

SEMANAS DE GESTACION EN LA 1era CONSULTA EN EL SERVICIO.: \_\_\_\_\_

CAMBIO DEL MANEJO.: \_\_\_\_\_ MEDICAMENTO \_\_\_\_\_ DOSIS.: \_\_\_\_\_

MANEJO DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE.: \_\_\_\_\_

FREC. DE CRISIS.: \_\_\_\_\_

MANEJO DURANTE EL SEGUNDO TRIMESTRE.: \_\_\_\_\_

FREC. DE CRISIS.: \_\_\_\_\_

MANEJO EN EL TERCER TRIMESTRE.: \_\_\_\_\_

FREC. DE CRISIS.: \_\_\_\_\_

TERMINACION DEL EMBARAZO.: \_\_\_\_\_

EDAD GESTACIONAL.: \_\_\_\_\_ RESULTADO PERINATAL.: \_\_\_\_\_

EDO ACTUAL DEL PRODUCTO.: NORMAL.: \_\_\_\_\_ ANORMAL.: \_\_\_\_\_

MALFORMACIONES CONGENITAS.: \_\_\_\_\_

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se encontraron un total de 32 pacientes que cumplieran los requisitos antes mencionados.

No se incluyeron 5 pacientes por presentar crisis convulsivas de otra etiología ( cisticercosis 2, traumatismo craneo-encefálico 2, tumor intracraneal 1). También se excluyeron 2 pacientes por presentar, además de la epilepsia, otra patología agregada (hipotiroidismo 1, cardiopatía 1).

Se estudiaron 32 pacientes y sus 32 productos. El promedio de edad de las pacientes fué de 27.5 años; con un límite de 20 y 37 años. Los grupos de edad fueron como se muestra en la figura 1.

De las 32 pacientes, 19 se dedicaban a labores en su hogar y las restantes 13 eran trabajadoras (ninguno de los empleos trabajados constituían un factor de riesgo para anomalías en los productos). Figura 2.

Entre las 32 pacientes, 4 tenían antecedentes hereditarios positivos para epilepsia y ninguna tenía antecedentes positivos para anomalías congénitas. Figura 3.

El tratamiento anticonvulsivante durante la concepción fué como se muestra en la figura 4. El tratamiento durante el primer trimestre y el resto del embarazo fué como se presenta en las figuras 5 y 6 respectivamente.

Es importante señalar las semanas de gestación de los embarazos, al momento de la primera consulta en el servicio de Medicina Interna. Durante el primer trimestre de la gestación fueron captadas 5 pacientes, 23 durante el segundo trimestre y 4 durante el tercer trimestre del embarazo. El límite de edad gestacional fué de 6 y 32 semanas. Figura 7.

En estas 32 pacientes se presentaron 7 partos con productos pretérmino (1 producto no viable de 25 semanas), y 25 partos con productos de término.

Hubo un total de 30 productos vivos al nacimiento y 2 obitos. Uno de estos, fué consecuencia de un cuadro de status epiléptico en la madre a las 25 semanas de gestación y el otro fué un obito de causa inexplicable a las 33 semanas de gestación. Figura 8.

La paciente que presentó status epiléptico no llevó tratamiento anticonvulsivante durante la gestación y fué captada en el servicio a las 10 semanas de gestación, iniciándose tratamiento a base de DFH-CBZ-FB. La paciente no llevó adecuadamente el tratamiento.

La otra paciente cuyo producto falleció estaba siendo manejada con CBZ durante la concepción y todo el embarazo. No presentó crisis convulsivas durante el mismo y se le diagnóstico la muerte del producto a las 33 semanas de gestación. No se encontró ninguna causa que pudiese explicar la muerte del producto.

Es importante señalar que ninguno de estos dos productos tuvieron anomalías congénitas aparentes y a ninguno de los dos se les realizó autopsia o estudio histopatológico.

En los 32 productos hubo 3 que presentaron anomalías congénitas, y de estos dos fueron detectados al momento del nacimiento y el otro por su médico familiar. Figura 9.

Se encontró un producto con tórax excavado y dismorfismo facial. La madre recibió tratamiento durante la concepción con VPA y posteriormente se cambió a DFH-CBZ, durante el segundo trimestre, por presentar crisis convulsivas de difícil control. Esta paciente tenía antecedentes hereditarios positivos para epilepsia.

Otro producto presentó hemilalia de antebrazo derecho con

ausencia de radio e hipoplasia de dedos de manos. La madre recibió tratamiento anticonvulsivante durante la concepción y todo el embarazo a base de VPA. Se mantuvo sin crisis convulsivas durante todo el embarazo y no tenía antecedentes hereditarios positivos para epilepsia.

El otro producto presentó dismorfismo facial y fontanela amplia. La madre recibió tratamiento durante la concepción y el primer trimestre con DFH. Posteriormente, en el segundo trimestre se cambió a CBZ por decisión del médico tratante. Se mantuvo sin crisis durante todo el embarazo. Esta paciente tenía antecedentes hereditarios positivos para epilepsia.

En resumen en los 3 productos con anomalías congénitas, 2 de las madres recibieron, durante la concepción y el primer trimestre, VPA; y la otra paciente recibió durante la concepción y el primer trimestre, DFH y dos pacientes tenían antecedentes hereditarios positivos para epilepsia.

Cabe señalar, que no se encontró ninguna paciente que no hubiese recibido medicación durante alguna etapa del embarazo.

# RESULTADOS

## DISTRIBUCION POR EDADES

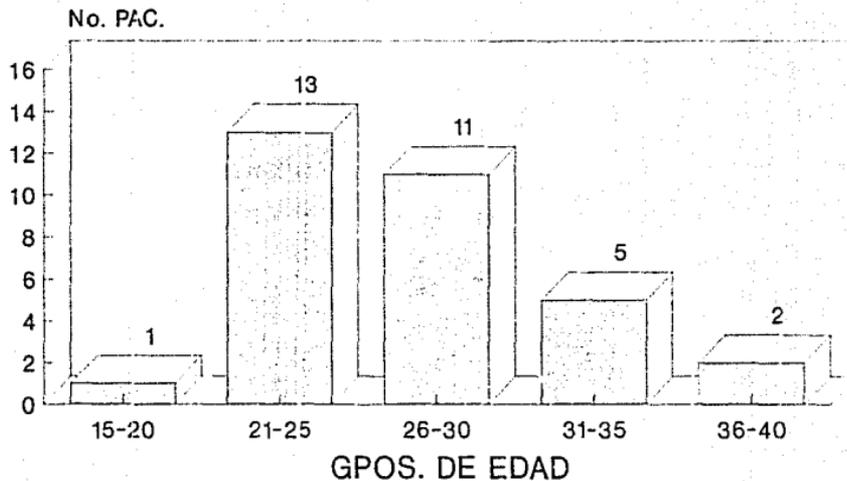


Figura 1

# RESULTADOS OCUPACION

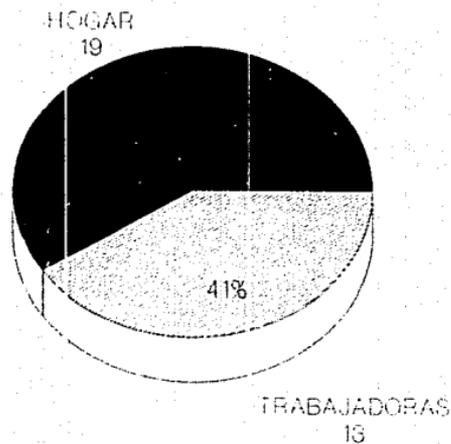


Figura 2

# RESULTADOS

## ANT. FAMILIARES DE EPILEPSIA

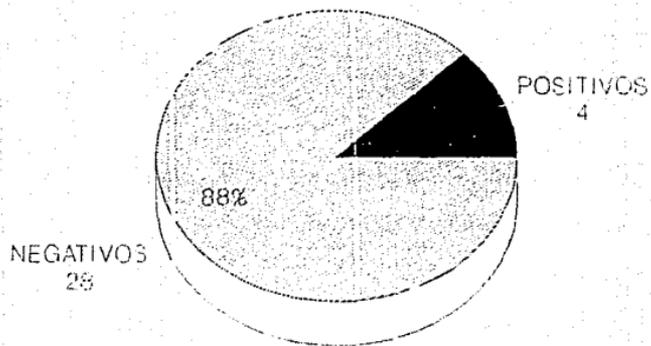


Figura 3

# RESULTADOS

## TX.ANTICONVULSIVANTE: CONCEPCION

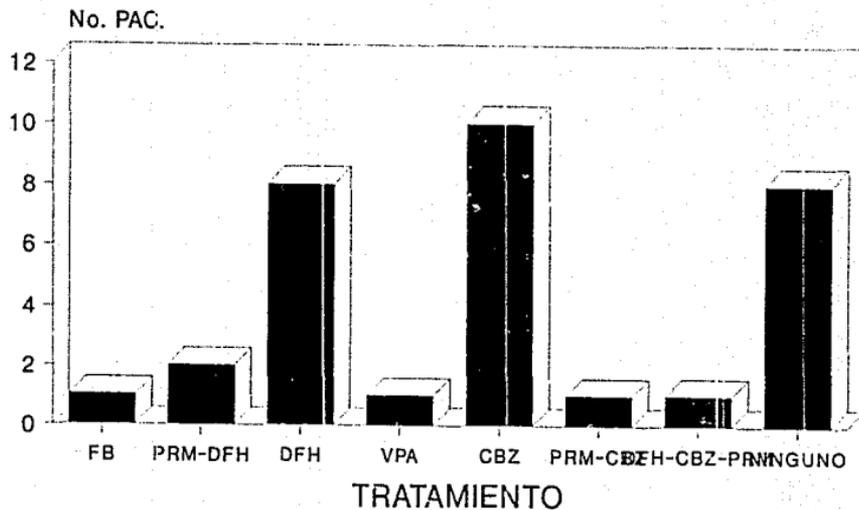
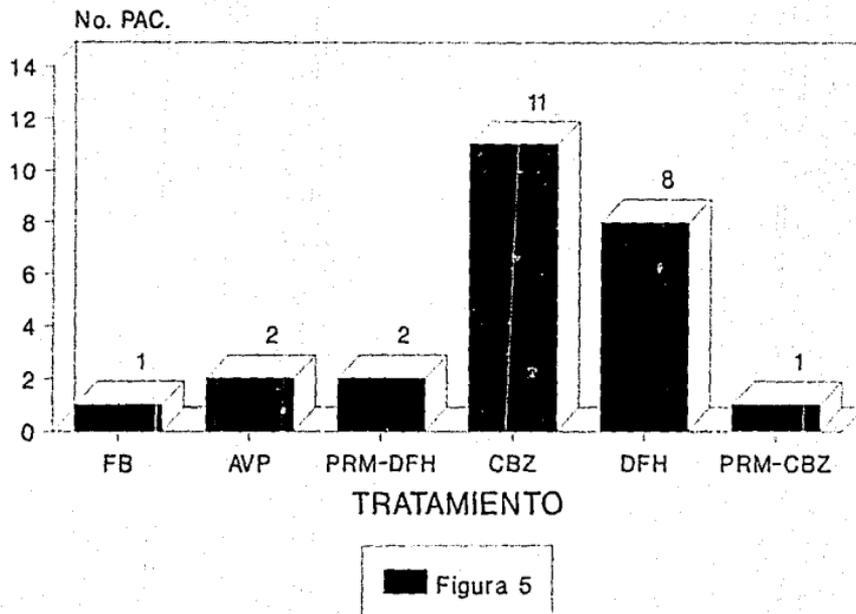


Figura 4

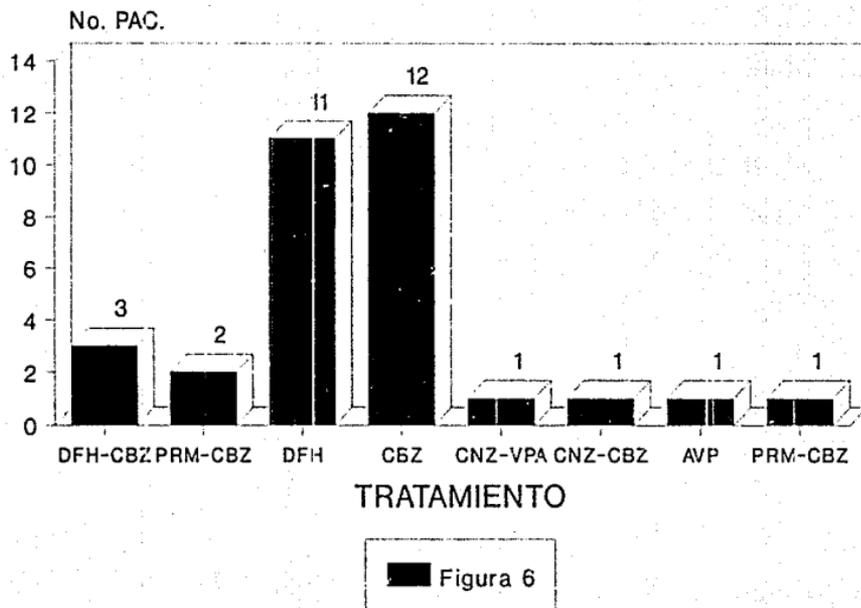
# RESULTADOS

## TX. ANTICONVULSIVANTE: 1er TRIMESTRE



# RESULTADOS

TX.: 2do Y 3er TRIMESTRE



# RESULTADOS

## S de G: 1ra CONSULTA

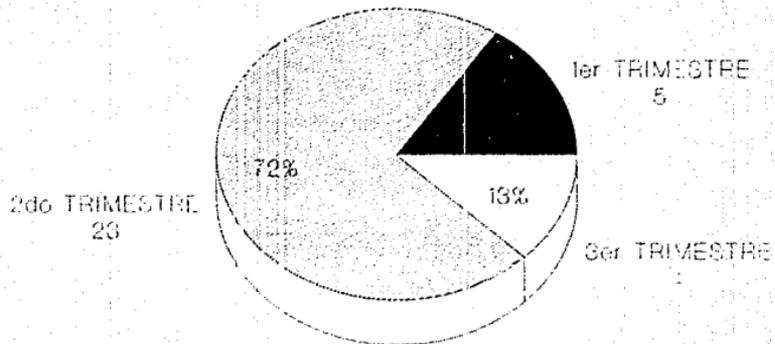


Figura 7

# RESULTADOS PERINATALES

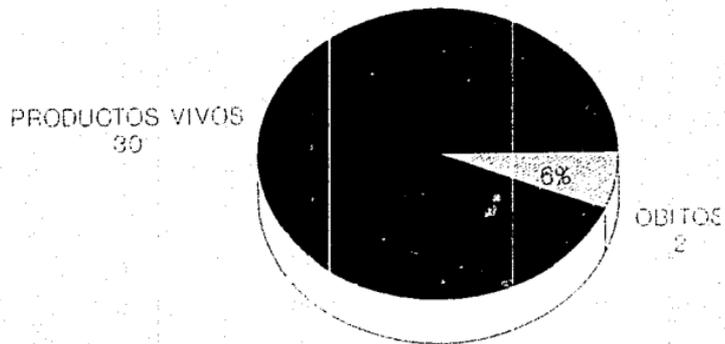


Figura 8

# RESULTADOS ANOMALIAS CONGENITAS

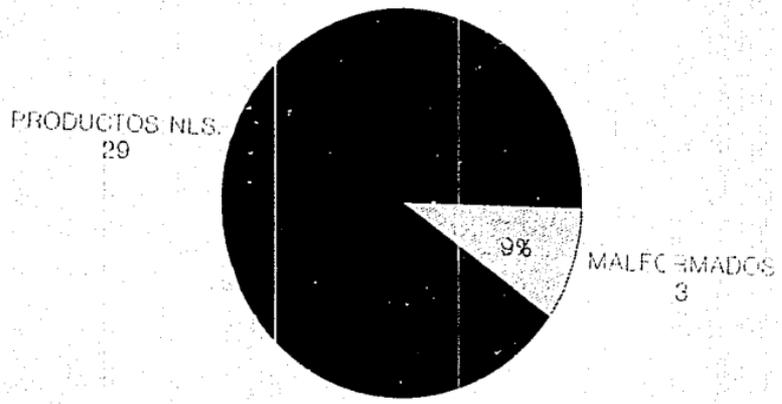


Figura 9

### CONCLUSIONES

- 1 .- En la mujer epiléptica, que desea embarazo, si no han aparecido crisis convulsivas durante un largo tiempo (1 año), debería considerarse la posibilidad de detener la medicación anti-convulsiva.
- 2 .- Si no han aparecido convulsiones durante un largo periodo de tiempo con medicación y tampoco sin ella antes de iniciarse la gestación, es muy probable que el embarazo no presente problemas. Sin embargo si hay crisis convulsivas, el tratamiento durante el embarazo será esencial.
- 3 .- Se deben tomar precauciones para proteger a la paciente durante el periodo de prueba sin medicación.
- 4 .- Ningún fármaco es perfectamente seguro.
- 5 .- En pacientes epilépticas activas, el riesgo de crisis convulsivas supera el riesgo de teratogénesis por anticonvulsivantes.
- 6 .- Es importante informar a la paciente, así como a su familia acerca de su enfermedad, desde el momento mismo en que se tenga el diagnóstico, e insistir en la disciplina que debe llevar, para que cuando la paciente desee el embarazo esté enterada de la probable evolución que tendrá y tenga menos riesgos tanto ella como el producto.
- 7 .- Las embarazadas con trastornos epilépticos activos deben ser tratadas con la dosis eficaz más baja de DFH o CBZ. Se deberá intentar usar sólo un fármaco. Se deben cuantificar las concentraciones terapéuticas cada 2 a 4 semanas.
- 8 .- La TMO y el VPA están contraindicados durante el embarazo.

- 9.- Una vez que se detecte a una paciente con crisis convulsivas y que esté embarazada, de ser posible se llevará un registro mensual en donde se anote el tipo y frecuencia de las crisis, determinación mensual de niveles séricos y, de ser necesario, habrá que actualizar los exámenes básicos de laboratorio y realizar nuevos estudios de electrofisiología y de imagen.
- 10.- Se debería recomendar a estas pacientes de realizar una planeación del embarazo, aconsejada por el obstetra o internista o neurologo; o bien ser derivada a un centro donde se lleve el manejo de este tipo de paciente, en cuanto se diagnóstique el embarazo, para su valoración, ajuste o cambio de la medicación.
- 11.- El seguimiento postparto debe incluir valoraciones del producto por parte del servicio de genética y pediatría.
- 12.- A una paciente epiléptica que pregunta sobre el embarazo, se le debe informar que el riesgo de malformaciones y retraso mental es el doble que el de la población general. Sin embargo, la posibilidad de tener un hijo normal es mayor del 90%.
- 13.- En esta revisión, por el tamaño pequeño de la muestra, no podemos concluir, que las anomalías fueron resultado de la medicación, ya que además estas pacientes tenían antecedentes hereditarios positivos para epilepsia y permanece la duda si estas anomalías fuesen inherentes a la epilepsia misma o a el tratamiento anticonvulsivo durante el embarazo.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1 .- Iffy - Kaminetzky: Obstetricia y Perinatología. Principios y práctica. Tomo I. Teratología de los agentes terapéuticos. Ed Panamericana. 1986: 482-95
- 2 .- Dicke JM: Teratología: Principios y práctica. Clin Med Nort 1989; 73: 621-7
- 3 .- Patterson RM: Transtornos convulsivos durante el embarazo Clin Med Nort 1989; 73: 715-19
- 4 .- Janz D: Epilepsy, pregnancy and the child. Raven Press, New York. 1982: 211-22
- 5 .- Dalessio DJ: Seizure disorders and pregnancy. N Engl J Med 1985; 312: 559-63
- 6 .- Brodie MJ: Management of epilepsy during pregnancy and lactation. Lancet 1990; 336: 426-27
- 7 .- Hopkins A: Epilepsy and anticonvulsants drugs. Br Med J 1987; 294: 497-501
- 8 .- Hanson JW, Buchler BA: Fetal hydantoin syndrome: Current status. J Pediatr 1982; 101: 816-18
- 9 .- Hanson JW, Smith DW: The fetal hydantoin syndrome. J Pediatr 1975; 87: 285-90
- 10.- Yerby MS: Teratogenesis with carbamazepine. Lancet 1991; 337: 1316-17
- 11.- Pritchard JA, Macdonald PC, Cant NF: Obstetricia. Enfermedades del sistema nervioso. Ed Salvat. 3a ed. 1986: 591

- 12.- Dan M, Philbert A: The epileptic mother and her child. *Epilepsia* 1982; 23: 85-99
- 13.- Bernard LM: Diphenylhydantoin: Placental transport, fetal localization, neonatal metabolism, and possible teratogenic effects. *J Pediatr* 1971; 78: 329-37
- 14.- Jones KL y cols.: Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1661-6
- 15.- Keller DM: Teratogenic effects of carbamazepine. *N Engl J Med* 1989; 321: 1480-1
- 16.- Hilesmaa VK, Teramo K, Granström ML, Bardy JW: Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. *Lancet* 1981; 165-67
- 17.- Rosa FW: Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 324: 674-77
- 18.- Lindhout D, Höppener RJ, Meinardi H: Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia* 1984; 25 (1): 77-83
- 19.- Zackal EH, Mellman WJ, Neider B, Hanson JW: The fetal trimethadione syndrome. *J Pediatr* 1975; 87: 280-84
- 20.- Nakano y cols.: Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: A report of collaborative study group in Japan. *Epilepsia* 1980; 21: 663-80
- 21.- Suter C, Klingman WO: Seizure status and pregnancy. *Neurology* 1974; 7: 105-18

- 22.- Yerby MS y cols.: Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding. *Epilepsia Res* 1990; 5: 223-28
- 23.- Yerby M, Koepsell T, Daling J: Pregnancy complications and outcomes in a cohort of women with epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26 (6): 631-35
- 24.- Källén B: A register study of maternal epilepsy and delivery outcome with special reference to drug use. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 253-59
- 25.- Friis ML y cols.: Facial clefts in sibs and children of epileptic patients. *Neurology* 1986; 36: 346-50