

11233



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

[Handwritten signature]

SUBCOMISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

“EPILEPSIA Y EMBARAZO; CARACTERISTICAS
EPIDEMIOLOGICAS Y CLINICAS EN EL HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA

PRESENTA:

DR. RICARDO GARCIA CAZAREZ

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



TUTOR DE TESIS: DRA. ROSALIA VAZQUEZ

PROFESOR: TITULAR DEL CURSO: DR. RICARDO RAMOS RAMIREZ

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



MEXICO, D. F.

2005

0347964



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

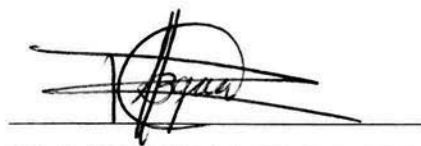
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

EPILEPSIA Y EMBARAZO;
CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS Y
CLINICAS EN EL HOSPITAL GENERAL DE
MEXICO.

DR. RICARDO GARCIA CAZAREZ.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Ricardo Garcia
CAZAREZ.
FECHA: 19-SEN-05.


A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Rosalia', is written over a horizontal line. The signature is stylized with a large circle and several diagonal strokes.

DRA. ROSALIA VAZQUEZ.

TUTOR DE TESIS.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ricardo Garcia Cazarez', is written over a horizontal line. The signature is very stylized and elongated.

DR. RICARDO GARCIA CAZAREZ.

AUTOR DE TESIS.

“El contenido y la presentación de esta tesis es responsabilidad exclusiva del autor y tutor de la misma, por lo que su reproducción parcial o total requiere de la autorización de ambos por escrito”

Recibido: 12-08-2005



DR: RICARDO RAMOS RAMIREZ.

Profesor Titular del Curso Universitario de Neurología del Hospital General de México,
O.D.

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres Carlos y Graciela, a quienes siempre he admirado por darme la vida, guiarme y enseñarme siempre a seguir adelante en mi superación espiritual en este mundo, con sacrificio y humildad.

A mis maestros que supieron apoyarme en el camino del aprendizaje en la Neurología Clínica, brindándome su apoyo, confianza y paciencia: Dr. Ricardo Ramos Ramírez, Dr. José Sergio Zenteno Vacheron, Dr. Francisco Gómez Rivera, Dra. Minerva López Ruiz, Dra. Rosalía Vázquez Alfaro, Dr. Joel Orozco Paredes, Dr. Gil Playas Pérez, Dr. Juan E. Olvera Rábiela, Dr. Juan Alfredo Lozano Zarate.

A mis amigos y compañeros residentes de Neurología Clínica, quienes confiaron en mí y de quienes aprendí de su entusiasmo y optimismo por la vida y la Neurología Clínica: Norma Herrera León, Claudia Alfaro Tapia, Araceli Ochoa Gutiérrez, Sergio Martín Isidro de la Vega, Marco Antonio Ochoa Solórzano.

INDICE:

Introducción.....	1
Epidemiología.....	2
Marco teórico.....	3
Justificación.....	20
Objetivos.....	19
Material y métodos.....	21
Criterios de inclusión y exclusión.....	22
Resultados y análisis.....	23
Discusión.....	30
Conclusión.....	33
Recomendaciones.....	35
Bibliografía.....	36

INTRODUCCION:

La epilepsia se define como una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas y paraclínicas. La meta de su tratamiento es mantener a los pacientes libre de crisis epilépticas sin efectos adversos intolerables. Hombres y mujeres difieren en su fisiología por lo que en el caso de las mujeres deben de hacerse diferentes consideraciones en su tratamiento para obtener este objetivo. Existen situaciones especiales en las mujeres con epilepsia como es la contracepción, el embarazo y efectos teratogenicos de los fármacos anticonvulsivos que deben de considerarse en la elección del fármaco adecuado para el control de la epilepsia.

Pocas enfermedades han acumulado tantas creencias erróneas basadas en la superstición, prejuicio o ignorancia como ocurre en el caso de la epilepsia, de hecho en algunos casos es mas difícil controlar el ambiente en que vive el paciente con epilepsia que el control mismo de las crisis epilépticas sobre todo en el binomio epilepsia y embarazo.

El conocimiento de las características epidemiológicas y clínicas sobre la epilepsia durante el embarazo proporciona las bases en la toma de decisiones en el manejo y evaluación de mujeres gestantes con epilepsia.

Se ignora en nuestra población la verdadera incidencia de epilepsia en mujeres embarazadas, sus formas de tratamiento y su repercusión sobre el embarazo, el producto y la mujer.

EPIDEMIOLOGIA:

La epilepsia tiene una prevalencia mundial alrededor de 5 a 8 casos por 1000 habitantes, teniendo en México una prevalencia de 11.4 a 20.3 por cada 1000 habitantes (1).

Mientras la incidencia de epilepsia es ligeramente mayor en hombres, existe actualmente una tendencia de predominio en las mujeres durante los primeros 5 años de vida.

La epilepsia es la alteración neurológica mas frecuente en mujeres embarazadas, sobre otras patologías como migraña, cefalea crónica, enfermedades desmielinizantes etcétera.

En estados unidos hay aproximadamente 2 millones de personas con epilepsia y se ha estimado que de estos aproximadamente 20% o 400,000 son mujeres con potencial reproductivo y de ellas aproximadamente nacerán 20,000 niños cada año.

En México se desconoce la incidencia real acerca de la epilepsia en mujeres en edad reproductiva, sus características epidemiológicas y clínicas así como la repercusión clínica sobre la madre y el producto.

Magnitud de la epilepsia en México.		
Año	Resultado	Referencia
1991	Prevalencia 18.3/1000. 23,000 escolares México. Prevalencia 10.8/1000.	Neuroepidemiology 1983;2: 16-23. Epilepsia 1991; 32 (suppl I):III.
1992	Naolico Veracruz. Prevalencia 11/1000.	Archivos INNN, 1993;8 (3).
1993-94	Comacalco Tabasco Prevalencia 20/1000.	

Referencia 1.

MARCO TEORICO:

El embarazo puede influir en el control de las crisis epilépticas. La epilepsia y los fármacos antiepilépticos pueden tener efectos nocivos sobre el feto. La mortalidad neonatal y las malformaciones congénitas son mas frecuentes en la mujer epiléptica que en la población general.

Se conocen las complicaciones sobre la epilepsia y el embarazo, siendo estos clasificados de la siguiente forma: efectos en la epilepsia, complicaciones en el embarazo y complicaciones en el producto.

Incremento en el Riesgo en el Embarazo en Mujeres con Epilepsia

<u>Efectos en la Epilepsia</u>	<u>Complicaciones en el Embarazo</u>	<u>Complicaciones en el Producto</u>
Aumento en la frecuencia de las convulsiones	Sangrado vaginal	Alteraciones en el Desarrollo
Disminución en niveles séricos de anticonvulsivantes	Anemia	Microcefalia
Alteraciones farmacocinéticas	Hiperemesis gravidica	Anomalías
	Toxemia	Malformaciones
	Inducción del parto	Muerte
	Ruptura prematura de membranas	Óbito fetal
	Cesárea	Muerte neonatal
	Convulsiones	Muerte perinatal
		Enfermedades
		Hemorrágicas
		Otros
		Bajo peso al nacer
		Prematuridad
		Dificultades en la alimentación
		Síndrome de Abstinencia
		Hipoxia

El efecto del embarazo sobre la frecuencia de las convulsiones ha sido motivo de múltiples estudios, knight y col. en 84 embarazos en 34 personas con epilepsia, la frecuencia de las crisis aumento durante 45% de los embarazos, disminuyo en 13% y no mostró cambios en 42% (2). En otro estudio de Schmidt encontró que las convulsiones aumentaron 37%, disminuyeron en 13% y no mostró cambios en el resto (3). Bardy en una observación prospectiva de 154 embarazos en 140 mujeres, encontró un aumento de las crisis convulsivas en 32% de las mujeres, una disminución en 14% y sin cambios en el resto, además de que se determino que el aumento de las crisis convulsivas ocurrió durante el último trimestre de embarazo (4).

Aun no se entiende claramente la causa del aumento de las crisis convulsivas durante el embarazo. Se conoce sobre el efecto anticonvulsivante de la progesterona y del efecto proconvulsivante de los estrógenos, sin embargo aun no se han realizado estudios endocrinológicos completos durante el embarazo en mujeres con alteración en la frecuencia de las convulsiones.

El mal cumplimiento para tomar sus medicamentos anticonvulsivantes por miedo a malformaciones en la descendencia es frecuente, en el estudio de Schmidt la falta del cumplimiento con la medicación fue considerada como el principal factor agravante de las crisis convulsivas.

Existen otros factores asociados como es la privación del sueño asociada, incremento de peso, cambios metabólicos, presencia de vómitos y alteraciones farmacocinéticas.

FACTORES DE RIESGO DE INCREMENTO DE LA TASA DE CRISIS CONVULSIVAS
--

- Incumplimiento deliberado.
- Privación del sueño.
- Cambios en la farmacocinética.
- Incremento de peso.
- Cambios metabólicos.
- Vomito.

Referencia 5.

La farmacocinética de los anticonvulsivantes alterada durante el embarazo es un problema importante, ya que se ha comprobado alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación, las cuales tienen importancias clínicas a considerar. En la absorción se ha encontrado alteraciones como resultado de la disminución del tono y de la motilidad gástrica, aunada en algunos casos a la presencia de hiperemesis gravidica.

Existe además un aumento del metabolismo hepático (hidroxilación) de anticonvulsivantes inductores enzimáticos ocasionando disminución de los niveles séricos de los fármacos anticonvulsivantes. El volumen de distribución de los fármacos aumenta debido a la unidad fetoplacentaria, además de que la placenta cuenta con sistemas enzimáticos para oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación, así como varias formas de citocromo p-450, ocasionando disminución de los niveles séricos de los fármacos (6).

Se conoce que la farmacocinética vuelve a restablecerse como en el estadio pre-embarazo hasta 1 mes después del parto.

POSIBLES CAUSAS DE CAMBIOS EN LA FARMACOCINETICA
<ul style="list-style-type: none">• Reducción del vaciado gástrico.• Vomito.• Incremento del volumen plasmático (50%).• Incremento del gasto cardiaco (30%).• Incremento del agua corporal.• Cambios en la función hepática.• Reducción de la unión a proteínas.

Referencia 6.

Complicaciones obstétricas y epilepsia.

Existe controversia sobre si la mujer epiléptica tiene un mayor riesgo que la mujer no epiléptica de presentar complicaciones durante el embarazo o el parto, los estudios realizados a gran escala no muestran un riesgo mayor de sufrir aborto espontáneo, parto prematuro, eclampsia o parto prolongado que la población general.

La cesárea y epilepsia.

El 90% de las crisis que ocurren en la mujer epiléptica embarazada lo hacen alrededor del parto. Entre 1-2% de mujeres epilépticas sufren una crisis tónico-clónica durante el parto o en las 24 horas siguientes. A pesar de ello en la mayoría de los casos puede asumirse sin riesgo un parto vaginal normal. La cesárea estaría justificada en aquellas pacientes en las que no se ha conseguido un buen control de las crisis en el último trimestre del embarazo, con crisis tónico-clónicas generalizadas frecuentes o con historia de estado epiléptico generalizado desencadenados por el estrés, en las que por tanto existe la amenaza de una asfixia fetal durante el parto secundaria a crisis (7).

Complicaciones en el producto.

La Food and Drug Administration de estados unidos clasifica a los fármacos según su potencial teratogenico en cinco categorías. Estas categorías se asignan en función de los resultados de los estudios realizados y de la información disponible hasta la fecha. La mayoría de los fármacos antiepilépticos se encuentran en el grupo C y D. En el grupo C los riesgos no pueden ser excluidos y los beneficios potenciales justifican los riesgos. En el grupo D los beneficios potenciales pudieran justificar su uso, o sea, que los beneficios pueden hacerlos aceptables a pesar de los riesgos que comporta su uso durante el embarazo.

CATEGORIAS DE RIESGO.	
Categoría	Fármaco
C	Carbamazepina Clonazepam Etosuxamida Gabapentina Lamotrigina Topiramato Oxcarbamazepina Tigabina Felbamato Vigabatrina
D	Fenobarbital Primidona Fenitoina Acido valproico.

El potencial teratogenico de los fármacos anti-convulsivantes es un tema de gran trascendencia en la toma de decisión del tratamiento de mujeres con epilepsia y embarazo.

Estos efectos teratogenicos se han definido como parte del síndrome anticonvulsivante-fetal el cual incluye la combinación de diferentes alteraciones como es retraso del crecimiento intrauterino, malformaciones congénitas menores, mayores así como microcefalia y alteraciones cognoscitivas.

Las malformaciones menores se definen como alteraciones estructurales que no constituyen una alteración a la salud, encontrándose en un 6% a 20% de los infantes nacidos de mujeres con epilepsia, lo cual es aproximadamente el doble del riesgo de la población genera, incluyendo hipoplasia de las falanges distales, hipoplasia nasal, alteraciones craneofaciales de la línea media, hipertelorismo ocular, depresión del puente nasal. Las malformaciones mayores son definidas como alteraciones estructurales con importancia quirúrgica, medica y cosmética, ocurren en 2% a 3% de la población general reportándose una tasa de 1.25 a 11.5% en mujeres con epilepsia, estas incluyen malformaciones cardiacas congénitas, alteraciones del paladar, defectos del tubo neural, defectos urogenitales. Las malformaciones cardiacas incluyen defectos septales auriculares, defectos septales ventriculares, tetralogía de Fallot, coartación de la aorta, ducto arterioso persistente y estenosis pulmonar. Los defectos del tubo neural incluyen espina bifida, anencefalia e hidrocefalia y las alteraciones urogenitales incluyen hipospadia. (8).

Aunque se debate la causa multifactorial de los efectos teratogenicos del síndrome anticonvulsivante-fetal, recientes estudios han demostrado que la utilización de los fármacos anticonvulsivantes es el factor de mayor efecto dañino mas que los factores de la madre con epilepsia o de los factores socio-demográficos.

Malformaciones mayores en infantes de mujeres con epilepsia.		
Defecto	Población general(%)	Infante de mujeres con epilepsia(%)
Cardiaco	0.5	1.5-2
Labio-paladar	0.15	1.4
Tubo neural	0.1	1-3.8 (AVP) 0.5-1 (CBZ)
Urogenital	0.7	1.7

Referencia 8.

Se conocen además otras complicaciones frecuentes en el producto como es el bajo peso al nacer, hasta valores de mortalidad fetal de 30-50% en el caso de estado epiléptico generalizado materno, así como otras complicaciones como es hemorragia intraventricular, bradicardia fetal prolongada, además de muerte fetal intrauterina.

Relación de carencia ácido fólico y defectos de tubo neural.

Para infantes expuestos a drogas antiepilépticas in útero, el riesgo de malformaciones congénitas es de 4-6%, 2 veces más a la tasa reportada en la población general (9).

Se ha reportado una asociación entre una gran variedad de malformaciones y exposición a drogas anti-epilépticas, sin embargo es con carbamazepina y ácido valproico combinados los que se han asociado con mayor riesgo específicamente a desarrollar espina bifida, conociéndose además otros factores como diabetes tipo 2, antecedente materno de hijos con espina bifida, sobrepeso pre-embarazo. La deficiencia de ácido fólico ha sido implicado en el desarrollo de espina bifida, además de que incrementa el riesgo de abortos espontáneos. La administración de ácido fólico iniciada antes de la concepción y durante el primer trimestre reduce el riesgo de malformaciones, las dosis administradas en los diferentes estudios varían entre 0.4mg a 5mg al día en caso de

prevención primaria y 0.36-4 mg día en prevención secundaria, es decir en caso de antecedentes de espina bífida.

Se ha demostrado una mayor disminución de los niveles plasmáticos ácido fólico en mujeres embarazadas epilépticas tratadas que las no epilépticas. La fenitoina, fenobarbital, pueden inducir una disminución de ácido fólico por que interfieren con su absorción. (9).

ESTUDIOS SOBRE TRATAMIENTO CON ACIDO FOLICO.			
Autor	Tipo estudio	Dosis de ácido fólico	Resultados.
Smithells & Col. 1983.	Controlado no aleatorizado	0.36 mg	85% reducción de riesgo
MRC 1991	Aleatorizado, controlado doble ciego.	4 mg .	72% reducción de riesgo
Mulinare & 1988.	Casos-controles	Multivitaminicos, ácido fólico.	60% reducción de riesgo

Referencia 9.

Efecto de fármacos antiepilépticos en la lactancia.

El tratamiento adecuado de mujeres con epilepsia en el periodo post-parto toma en cuenta el balance entre el control de las convulsiones y la exposición de los fármacos antiepilépticos al neonato. La farmacocinética en una madre lactando sufre modificaciones importantes, muchas veces de forma compleja, los fármacos administrados a las madres lactantes alcanzan en el niño mucha menor concentración que si se le administrara a la mujer embarazada, sin embargo prácticamente todos los fármacos anti-epilépticos son excretados por la leche materna.

En el lactante con excepción de la carbamazepina y la etosuxamida, la semivida de los fármacos anti-epilépticos tiende a ser prolongada, sobre todo cuando se trata de preparaciones de acción prolongada debido a que se acumulan por la inmadurez del sistema de excreción. Puesto que la leche materna es producida y almacenada durante las tomas es posible que el fármaco nunca alcance altas concentraciones en la leche, ya que se puede dar difusión retrograda de este desde la leche al plasma materno (10).

Es por ello que como medida de precaución y para evitar exposiciones innecesarias al lactante, se recomienda evitar la toma a las horas pico de la concentración de los fármacos antiepilépticos. Desde el punto de vista de las posibles complicaciones de las drogas antiepilépticas durante la lactancia, de forma global no existen referencias sobre la posibilidad de desarrollar toxicidad sobre las series hematológicas o sobre la función hepática de los lactantes. Tan solo ha sido descrito un caso de metahemoglobinemia en un lactante cuya madre estaba en tratamiento con fenitoina y otro de un lactante que presentó una púrpura trombocitopenica asociada a anemia hemolítica, que se relaciono con el tratamiento de ácido valproico que recibió la madre y un tercer caso de disfunción hepática transitoria en un lactante hijo de madre en tratamiento con carbamazepina.

Existen recomendaciones a considerar sobre los fármacos antiepilépticos durante la lactancia: no utilizar formas de liberación prolongada de los fármacos, dividir la dosis

total en varias tomas de manera que la cantidad que pase a la leche sea siempre la mínima, dar la lactancia después de unas horas de haber tomado la medicación, vigilar en el bebe signos de intoxicación: (somnolencia excesiva, exantema cutáneo, disminución de apetito etc.), vigilar posibles datos de síndrome de abstinencia (hiperexcitabilidad, llanto fácil, crisis).

En conclusión la alimentación al seno materno es segura para el neonato a pesar de que los anticonvulsivantes pasan a través de la leche, ya que la cantidad es mínima y no tiene complicaciones clínicas sin embargo se debe vigilar al neonato.

CONCENTRACIÓN DE LOS FARMACOS ANTIEPILEPTICOS EN LA LECHE MATERNA.			
Fármaco	Concentración en la leche materna/plasma	Vida media en el adulto	Vida media en el neonato
CBZ	0.4-0.6	8-25	8-28
PHT	0.2-0.4	12-50	15-105
PB	0.4-0.6	75-126	45-500
ESM	0.9	40-60	40
PRM	0.7-0.9	4-12	7-60
VPA	0.01	6-18	30-60
LTG	>1.0	24	?
TPM	0.69-0.86	19-23	?
LEV	3.09	?	?

Referencia 11.

Estudios de evaluación de la epilepsia y embarazo.

Los estudios de imagen en las pacientes con epilepsia y embarazo tiene gran valor en el diagnóstico preparto sobre complicaciones en el producto como pueden ser malformaciones congénitas como espina bifida, malformaciones cardiacas, malformaciones de las extremidades detectables a las 16-18 semanas de edad gestacional siendo el tipo de estudio de mayor sensibilidad el ultrasonido de alta resolución con dos planos sonográficos de rostral a caudal y un plano ventricular con la finalidad de estudiar los ventrículos laterales, plexos coroideos, diencefalo y estructuras de la fosa posterior, con una sensibilidad del 80% (12). Sin embargo existen otros procedimientos de neuroimagen aun sin utilizarse de manera estándar como es la sonografía transvaginal que detecta anomalías desde la décima semana como la anencefalia. Además de doppler en el primer trimestre para valoración de la circulación anterior y resonancia magnética fetal.

En caso de sospecha de probables anomalías congénitas o en caso de pacientes de alto riesgo para desarrollo de malformaciones congénitas como son los defectos de cierre del tubo neural a pesar de contar con estudio de ultrasonido de alta resolución normal se debe de estudiar otro marcador asociado a malformaciones como es la alfa-fetoproteína.

La alfa-fetoproteína también conocida como proteína onco-fetal, descrita en 1956 Bergstrand y Czar en forma de post-albúmina en el suero fetal, encontrando relación significativa entre valores altos en algunos compartimientos (suero-fetal, suero materno y liquido amniotico) y malformaciones del tubo neural. La concentración en los líquidos corporal va de acuerdo a edad gestacional e índice de masa corporal.

Leek y Chard reportaron en suero materno y en el líquido amniotico el valor de alfa-feto proteína y la correlacionaron con defectos del tubo neural en fetos. Los valores sericos maternos de AFP 100-500ng/mL se asocio con defectos fetales (espina bifida y anencefalia), y valores bajos se asocio a trisomias (13).

Niveles sericos de anticonvulsivantes.

La posibilidad de incremento de las crisis convulsivas durante el embarazo hace necesario una regularidad de vigilancia clínica y de seguimiento, siendo la determinación de los valores sericos de los fármacos antiepilépticos una herramienta terapéutica en la evaluación de los cambios farmacocinéticos.

En la práctica clínica la vigilancia de la concentración del medicamento se utiliza para asegurar que el medicamento alcance concentraciones que tendrán un efecto clínico sin inducir efectos adversos, siendo el embarazo una de las indicaciones para su determinación.

A pesar del uso constante de los fármacos antiepilépticos la concentración plasmática tiende a descender dando como resultado incremento de la frecuencia de las convulsiones. Los estudios recientes sugieren que las concentraciones plasmáticas totales de la carbamazepina son ligeramente mas bajas durante el tercer trimestre en comparación que la basal. Las concentraciones sericas de acido valproico también disminuyen conforme progresa el embarazo, pero las fracciones libres presentan cambios insignificativos, así como la fenitoina la cual también disminuye sin embargo su fracción libre lo hace muy poco. De ahí que los hallazgos recientes indican que las concentraciones plasmáticas totales pueden ser engañosas y que vigilar las concentraciones libres puede ser ventajoso durante el embarazo. Por ello de preferencia tanto la fracción libre como la concentración plasmática deben vigilarse de cerca (una vez al mes en pacientes con mal control de las convulsiones) para determinar la dosis efectiva mas baja y evitar el daño que las convulsiones y los medicamentos hacen a la madre y al feto. Además de que deben de determinarse las concentraciones plasmáticas durante el primer mes después del parto debido al riesgo de intoxicación, cuando debe ser necesaria una reducción de la dosis (14).

Tratamiento de la epilepsia durante el embarazo.

Importancia de la monoterapia.

Los resultados de múltiples estudios han demostrado que la monoterapia con fármacos antiepilépticos reduce el riesgo de desarrollo de síndrome anticonvulsivante-fetal, comparada con la exposición in útero a politerapia. La tasa de malformaciones ha sido reportada hasta 25% en caso de utilización de 4 fármacos. Esos resultados han llevado a las guías de recomendación con monoterapia durante el embarazo cuando sea posible y con suplemento de ácido fólico antes y durante el embarazo (15).

COMPARACION DE MALFORMACIONES CON MONOTERAPIA VS POLITERAPIA.		
Estudio	Diseño	Resultados.
Oguni et al. 1992.	Comparación de 2 estudios prospectivos, durante 2 intervalos diferentes en una misma institución canadiense.	La prevalencia de malformaciones disminuyó de 24% a 8.1%, paralelamente conforme aumento el número de pacientes con monoterapia.
Samren et al. 1997.	Datos de 5 estudios prospectivos europeos.	Se demostró un incremento de riesgo con combinación de múltiples fármacos antiepilépticos.
Holmes et al. 2001.	Frecuencia de embriopatía en infantes controles no expuestos, infantes expuestos a antiepilépticos con monoterapia en comparación a infantes expuestos con politerapia.	La frecuencia de embriopatía fue mayor en los infantes expuestos a politerapia que en los expuestos a monoterapia (20.6% Vs 8.5%).

Referencia 15.

Factores de mal pronóstico.

En general no existen factores de mal pronóstico para complicaciones obstétricas como parto prematuro, aborto o amenaza de aborto etc. Sin embargo se sabe que existen condiciones que pueden alterar la terminación del embarazo por vía cesárea; como es el descontrol de las crisis convulsivas en el último trimestre.

Además se conoce como factor de riesgo para descontrol de las crisis convulsivas en el embarazo como es la cantidad de convulsiones previas el embarazo (2).

En el producto se conocen como factores de riesgo de mal pronóstico es la presencia de politerapia, descontrol de la epilepsia, antecedentes de productos con malformaciones (defectos del tubo neural) y comorbidos como Diabetes e hipertensión arterial.

Tipos de epilepsia durante el embarazo.

Las metas del tratamiento en las mujeres con potencial reproductivo son tener mejor control de las convulsiones con el menor riesgo de efectos adversos en el producto, el primer paso en este proceso es diagnosticar correctamente no solo que la mujer tiene epilepsia sino especificar el síndrome epiléptico, un síndrome epiléptico relativamente común en las mujeres de edad reproductiva es la epilepsia mioclónica juvenil. Esta es una forma de epilepsia idiopática generalizada que tiene su inicio en la adolescencia y persiste hasta la menopausia y posiblemente más allá. Se ha identificado un posible locus genético en el cromosoma 6. La epilepsia mioclónica juvenil responde a medicamentos anticonvulsivantes específicos tales como el ácido valproico, por lo que el ácido valproico debe de utilizarse en dosis mínimas y no suspenderse durante el embarazo, siendo la lamotrigina un fármaco opcional en el control (16).

Anticoncepción y planificación del embarazo.

La mujer epiléptica como todas las mujeres, puede escoger entre distintos métodos de control de natalidad y acudir a pedir consejo a su neurólogo, genetista y/o ginecólogo, quienes deberán valorar la eficacia de los mismos en cada caso particular, su efecto sobre las crisis y las interacciones con los fármacos antiepilépticos.

El tratamiento anticonceptivo en la mujer epiléptica comienza con la utilización del fármaco que mejor controla las crisis y con menores efectos secundarios. En este sentido cuando sea posible y dependiendo de las circunstancias individuales de cada paciente se escogerá un fármaco que no interaccione con los anticonceptivos orales. Si por el contrario se utiliza un fármaco inductor la dosis mínima de estrógenos debe de ser 50 microgramos. La paciente deberá indicar la presencia de hemorragias intermenstruales para adecuar la dosis de estrógeno si fuera necesario. Durante los primeros meses y hasta estar seguros de que se suprime la ovulación se pueden utilizar métodos anticonceptivos complementarios o equipos de detección de posibles ovulaciones. De todas formas la eficacia de los anticonceptivos orales cuando se utilizan junto a fármacos inductores no es inferior a la de otros métodos alternativos como por ejemplo el dispositivo intrauterino el cual muchas veces se ofrece como alternativa.

JUSTIFICACION:

La realización de este estudio permitirá determinar la incidencia de epilepsia y embarazo en un hospital de tercer nivel y de manejo especializado.

Así como las complicaciones asociadas con la terapia anticonvulsiva utilizada y los potenciales efectos teratogenicos.

Mejorar la calidad de la atención en mujeres embarazadas y epilepsia.

Identificar factores de riesgo de mal pronóstico durante el embarazo y la epilepsia y realizar las mediadas preventivas adecuadas.

Con base a los resultados poder informar a toda mujer con epilepsia en edad fértil sobre la importancia de planificar el embarazo y de las repercusiones de la epilepsia en el embarazo y viceversa.

OBJETIVOS:

- General:

-Determinar características clínicas y epidemiológicas de la población de mujeres embarazadas con epilepsia en el hospital general de México.

- Específicos.

- 1.1. Conocer la incidencia de epilepsia y embarazo de nuestra población.
- 1.2. Determinar tipos de epilepsia con base a la clasificación de la liga internacional contra la epilepsia.
- 1.3. Determinar tipo de tratamiento y etiología de la epilepsia de nuestra población.
- 1.4. Determinar la presencia de alteraciones teratogénicas en nuestra población.
- 1.5. Determinar características epidemiológicas y sociales de nuestra población.
- 1.6. Determinar factores de riesgo de mal pronóstico para complicaciones obstétricas, en el producto y en la epilepsia durante el embarazo.

MATERIAL Y METODOS:

Tipo de estudio;

Prospectivo, descriptivo, observacional.

Muestra:

Pacientes con diagnóstico clínico y de gabinete con embarazo y diagnóstico de epilepsia en la consulta externa del servicio de neurología clínica. Así como pacientes hospitalizadas en el servicio de ginecoobstetricia del hospital general de México con este diagnóstico, del mes de marzo del 2004 al mes de Julio del 2005.

El diagnóstico de epilepsia se hizo con bases clínicas así como estudios de electroencefalograma, de acuerdo a la definición de epilepsia de la Liga Internacional Contra la Epilepsia.

Metodología.

Se realiza historia clínica neurológica de las pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión en la primera visita a la consulta externa o de primer contacto con la paciente embarazada, en donde se registraron como características epidemiológicas:

Edad, escolaridad, ocupación, antecedentes de resultados en embarazos previos (ant. de defectos de tubo neural) tiempo de diagnóstico de epilepsia, tipo de crisis, etiología de la crisis, tasa de crisis mensual previas y actuales, tratamiento previo y actual en el embarazo, ingesta de ácido fólico previo y durante el embarazo, método anticonceptivo, embarazo planeado o no planeado, comorbidos como hipertensión arterial y diabetes, control prenatal previo.

Se dio seguimiento durante el embarazo y puerperio tardío por la consulta externa., cada mes con vigilancia de tasa de crisis convulsivas, complicaciones del embarazo, estudios de detección de malformaciones en el producto por medio de ultrasonido pélvico, alfa-fetoproteína sérica, niveles séricos de anticonvulsivantes y estudios de electroencefalograma.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes embarazadas con diagnóstico de epilepsia en el servicio de Neurología y de Ginecoobstetricia del hospital general de México.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes embarazadas con convulsiones provocadas o con crisis epilépticas dentro de la clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia en el apartado 4 de Síndromes especiales (eclampsia, hipocalcemia, hiponatremia, drogas, alcohol, hiperglucemia no cetósica).

VARIABLES:

- Edad.
- Ocupación.
- Escolaridad.
- Tipo de crisis.
- Etiología de la epilepsia.
- Fármacos anticonvulsivantes previos y actuales.
- Antecedentes de productos previos con complicaciones en el embarazo.
- Ingesta de ácido fólico previa al embarazo y durante el embarazo.
- Tasa de crisis mensual previa al embarazo y durante el embarazo.
- Niveles séricos basales de anticóncimales y trimestrales.
- Método de planificación familiar previo al embarazo.

RESULTADOS Y ANALISIS:

Se estudiaron 80 pacientes con embarazo y epilepsia, teniendo los siguientes datos epidemiológicos:

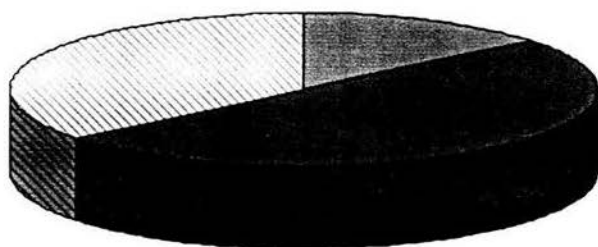
-El 96% de las pacientes tenían diagnostico de epilepsia previa al embarazo, encontrándose una incidencia de 4% con inicio durante el embarazo.

-El 98 % de los casos fueron embarazos no planeados, con falta de información acerca de las complicaciones de la epilepsia y embarazo.

-La edad de las pacientes fue desde los 21 a los 36 años con una media de 25 años.

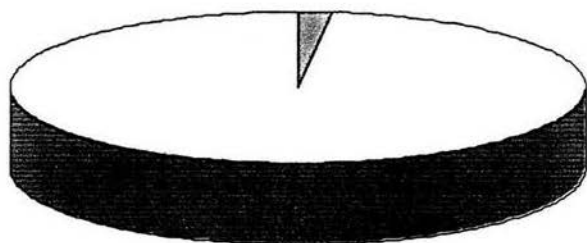
-El nivel de escolaridad fue desde la primaria hasta la preparatoria, siendo el nivel promedio secundaria terminada.

ESCOLARIDAD DE NUESTRA POBLACION



▣	Primaria: 12.5%
■	Secundaria: 43%
□	Preparatoria: 31.2%

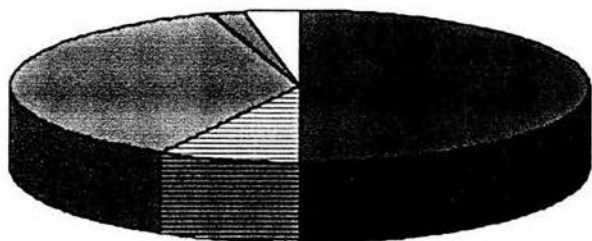
EMBARAZOS PLANEADOS VS NO PLANEADOS



- Embarazo planeado 2%
- Embarazo no planeado 98%.

La mayoría de las pacientes no utilizo métodos de planificación familiar previos al embarazo en un 67%, y un 20% utilizo métodos de barrera siendo este el preservativo en el hombre, sin embargo su utilización fue de forma inconstante. El 8% de las pacientes utilizo dispositivo intrauterino en embarazos previos, solo 2% utilizo anticonceptivos previamente, se encontró que la mayoría no utilizo anticonceptivos orales debidos al desconocimiento de su utilización en personas con epilepsia.

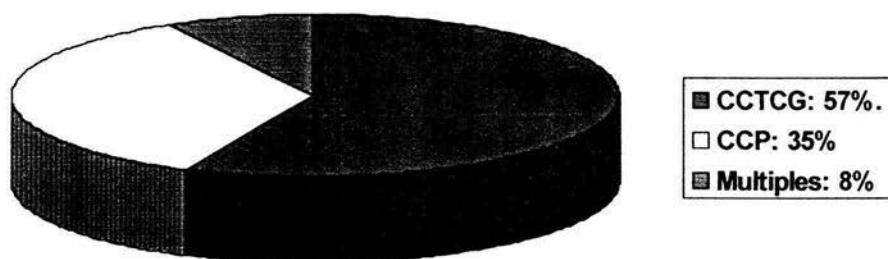
METODOS DE PLANIFICACION FAMILIAR



- Métodos de barrera 20%
- Dispositivo 8%
- Sin metodo de planificacion 67%
- Anticonceptivos orales 2%
- Ritmo 3%

Las pacientes presentaban una media de 10 años previos con diagnóstico de Epilepsia. El 35% de los pacientes con epilepsia tenían un modelo de crisis del tipo parcial siendo en su mayoría del tipo parciales complejas con automatismos, 57% con crisis convulsivas primariamente tónico clónico generalizadas y múltiples tipos 8%. El tipo de crisis epiléptica se realizó con base a los criterios establecidos por la clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia de 1981.

TIPOS DE CRISIS CONVULSIVAS



Se clasifico además a las pacientes según el tipo de síndrome epiléptico con base a los criterios establecidos por la clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia de 1989, por el tipo de crisis y probable etiología.

En el 30% de los casos se determino como epilepsia sintomática con factores etiológicos remotos. (antecedentes de asfixia perinatal, convulsiones febriles, epilepsia post-traumática) así como neurocisticercosis inactiva en fase de calcificación, siendo de origen criptogenico en un 70% y en un 2% de tipo idiopatico.

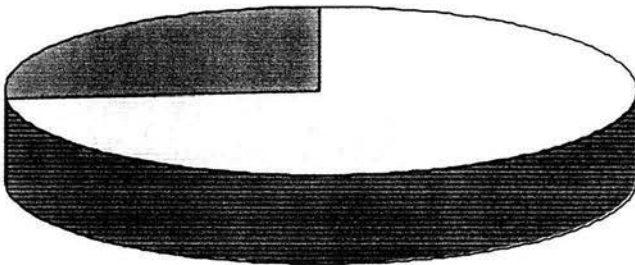
ETIOLOGIA DE LA EPILEPSIA



-La mayoría de las pacientes se encontró bajo vigilancia por medico ginecólogo así como refiriéndose por parte de su médico a la consulta externa del servicio de neurología.

-Al inicio de la evaluación el 68% de las pacientes no tenía tratamiento antiepiléptico el cual fue suspendido de forma voluntaria debido a temor de efectos de los fármacos antiepilépticos y el 32% (26 pacientes) se encontraba con tratamiento antiepiléptico.

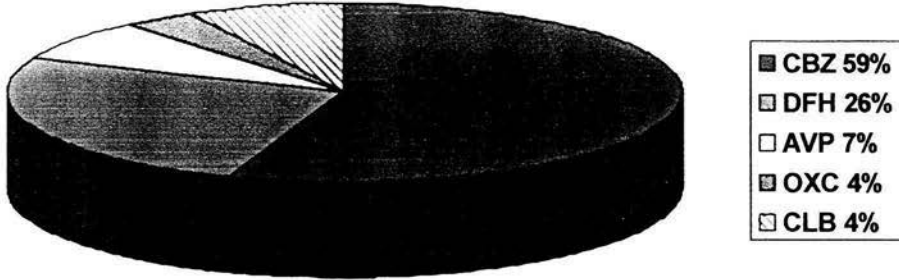
TERAPIA EMPLEADA AL INICIO DE LA EVALUACION



Sin Tratamiento: 68%
 Con Tratamiento: 32%

-Todos los pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento (32 %) tenían monoterapia en su mayoría (90 %) y politerapia en un 10 %, siendo los fármacos utilizados carbamazepina, fenitoina, ácido valproico, oxcarbamazepina y clobazam, sin tener ninguna de las pacientes terapia combinada con carbamazepina y ácido valproico.

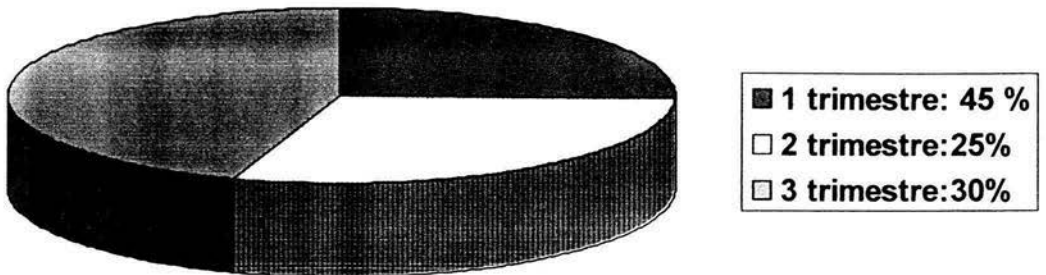
TERAPIA ANTICONVULSIVA.



-Las pacientes presentaban una tasa trimestral de convulsiones previas al embarazo de 1 crisis cada 3 meses.

-Se detecto exacerbación de las crisis convulsivas durante el primer trimestre en 45% de los casos relacionada a suspensión de anticonvulsivos de forma voluntaria, así como aumento de peso ponderal. Encontrando niveles subterapéuticos de anticonvulsivos en el grupo de los pacientes con exacerbación durante el primer y último trimestre.

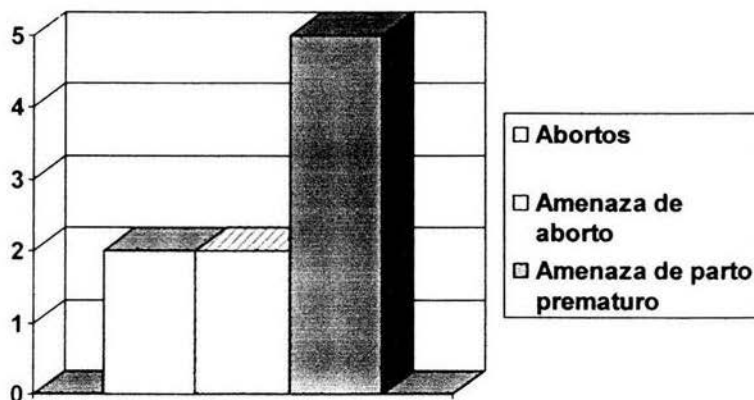
TASA DE CRISIS CONVULSIVAS



-Se presento solo un caso de estado epiléptico generalizado refractario en una paciente el cual se presento en la semana 27 de edad gestacional requiriendo inducción de coma barbitúrico, sin respuesta al tratamiento por lo que se realizo cesárea cediendo el estado epiléptico sin embargo con mal pronostico para el producto el cual falleció en el periodo neonatal.

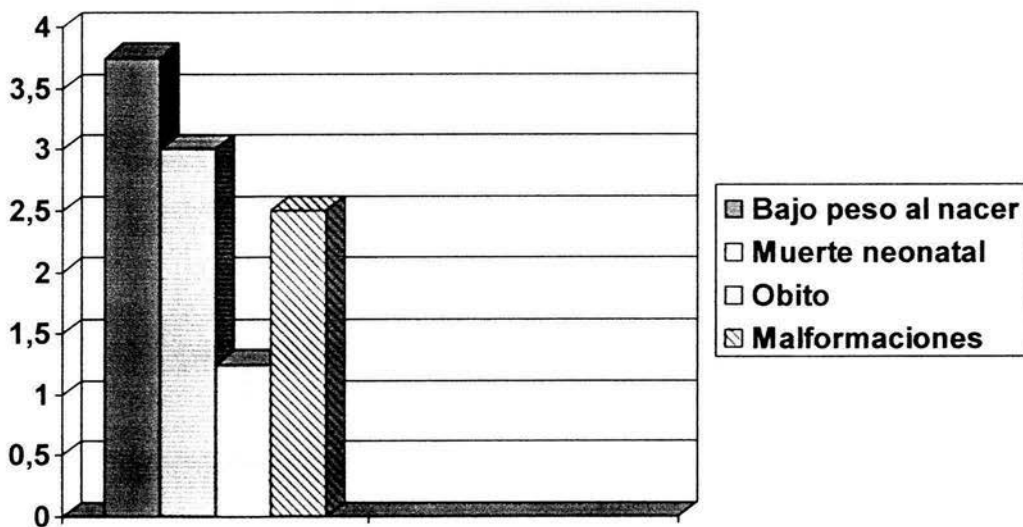
-Solo 2% de las pacientes utilizaron acido fólico previo al embarazo y se trato de las pacientes con embarazo planeado 1 mes antes de la concepción y durante todo el embarazo, posterior a diagnosticarse todas las pacientes recibieron tratamiento con acido fólico a dosis de 4mg al día, ya que ninguno de las pacientes tenia antecedentes de productos previos con defectos del cierre del tubo neural.

Se encontraron complicaciones obstétricas del tipo aborto en 2 casos (2.5%), amenaza de aborto en 2 casos (2.5%) y amenaza de parto prematuro 5 (6.5%).



COMPLICACIONES EN EL EMBARAZO.

Se detecto bajo peso al nacer en 3 de los productos, sin presentarse hemorragia neonatal, muerte neonatal en 3 casos, óbito en un caso en la semana 40 de edad gestacional secundario a desprendimiento prematuro de placenta asociado a crisis convulsiva tónico clónico generalizada. Se presento un caso con craneo sinostosis de la sutura coronal y un caso con atresia del conducto auditivo externo.



COMPLICACIONES EN EL PRODUCTO.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION:

Los datos obtenidos en el presente estudio aportan elementos importantes en el conocimiento sobre la presencia de epilepsia y embarazo en nuestra población ya que los estudios actuales sobre este tema difieren en cuanto a resultados y a variables socio-epidemiológicas de cada población, de acuerdo a esto se comparan los resultados de estudios previos con el de nuestra población del hospital general de México.

En este estudio se determino dentro de la características de la población una escolaridad promedio de secundaria, además de que la mayoría de los embarazos fueron no planeado secundario a que no se utilizo un método de planificación familiar previo sin tener asesoramiento medico sobre la anticoncepción y epilepsia, además de que en estos embarazos no planeados se desconocía por parte de las pacientes las complicaciones y riesgo de la epilepsia y embarazo. Actualmente existen recomendaciones antes de la concepción para mujeres con epilepsia, las cuales no fueron expuestas a las pacientes de nuestro estudio por lo que se debe de hacer mayor énfasis en informar a las pacientes mujeres con epilepsia en edad reproductiva en la elección de un método de planificación familiar y la planeación del embarazo en condiciones mas optimas. A pesar de que existen diferencias socioeconómicas marcadas entre México y países industrializados, persiste aun como constante la desinformación sobre embarazo y anticoncepción tanto por el medico como por el paciente, así como las complicaciones de embarazo y epilepsia y lactancia y antiepilépticos.

El efecto del embarazo en las crisis convulsivas ocasiono un aumento de la tasa de crisis convulsivas, siendo estas mas frecuentes en el primer trimestre y el ultimo trimestre, estudios previos reportaban un incremento de las tasa de las crisis convulsivas en el ultimo trimestre, sin embargo en nuestro estudio se encontró un incremento de la tasa de crisis en el primer y segundo trimestre siendo en el primer trimestre explicado en nuestra población por la suspensión del tratamiento antiepiléptico por temor de la madre a los efectos sobre el producto, además de que al inicio de la evaluación se encontró que en el caso de las pacientes en tratamiento tenían niveles sericos en valores subterapeuticos de los antiepilépticos. En el tercer trimestre se asocio a valores sericos subterapeuticos esto posiblemente asociado a la mayor ganancia de peso durante en ultimo trimestre del embarazo y a los cambios de la farmacocinética durante el

embarazo, ya que posterior a esto se realizó ajuste de la terapia según recomendaciones actuales en el primer mes del puerperio.

Las complicaciones obstétricas en el embarazo fueron similares a estudios previos, lo cual apoya la premisa de que tanto en las mujeres epilépticas como no epilépticas el riesgo de presentar aborto espontáneo, amenaza de aborto, parto prematuro es similar en los dos grupos. Sin embargo aun se desconoce si la presencia de los abortos espontáneos que se han reportado tanto en este estudio como en estudios previos son secundarios a malformaciones severas asociadas a los fármacos antiepilépticos o alteraciones cromosómicas.

El tipo de crisis ya sea parcial o generalizada al parecer no tuvo importancia en los resultados tanto en la madre como en el producto, excepto en el tipo de epilepsia principalmente la epilepsia de Janz en la que el fármaco de elección es el ácido valproico y su efecto terapéutico es mayor sobre el riesgo teratogénico por lo que estos pacientes requieren mayor evaluación en cuanto a defectos de cierre del tubo neural con determinación de alfafetoproteína y ultrasonido de alta resolución.

No se encontraron en nuestro estudio defectos de tubo neural, por lo que habrá que considerar la presencia de factores dietéticos en la población mexicana básicamente la ingesta de ácido fólico en la dieta diaria, sin embargo a pesar de que una mayoría de las pacientes utilizó carbamazepina y ácido valproico, fueron utilizados como monoterapia cada uno de ellos y no combinados por lo que eso podría explicar la ausencia de defectos de cierre del tubo neural en nuestra serie.

Si se obtuvieron complicaciones en el producto asociado a descontrol de la epilepsia en uno de los casos secundario a crisis convulsiva y posterior desprendimiento de placenta ocasionando la muerte in útero, en tres casos se presentó muerte perinatal asociado a estado epiléptico en la madre en un caso, en otro caso por prematuridad en embarazo gemelar y el tercero por aspiración de meconio, así como malformaciones en dos casos asociados a ácido valproico, además de bajo peso al nacer, por lo que esto evidencia que el mayor riesgo de complicaciones en epilepsia y embarazo se presenta en el producto tanto en in útero como en su periodo neonatal.

En su evaluación en la fase se puerperio se recomendó a la pacientes la importancia de continuar con la lactancia al seno materno a pesar de la terapia antiepiléptica, esto con base a la evidencia actual sobre la farmacocinética de los antiepilépticos en la leche materna, ya que en la mayoría de los casos las pacientes continuaban con desinformación sobre esto, dándose además recomendaciones como dar la lactancia fuera de la hora de pico máximo de los fármacos antiepilépticos, sobre todo el reconocimiento de efectos tóxicos de los fármacos sobre el neonato principalmente con fenobarbital.

La importancia de este estudio es que los 80 pacientes ya han recibido la información y recomendaciones adecuadas en cuanto a anticoncepción, planeación de embarazo, riesgos obstétricos y perinatales con la existencia de la epilepsia y su tratamiento.

CONCLUSIONES:

Se pueden realizar de este estudio las siguientes conclusiones:

1. La mayoría de las pacientes tuvieron embarazo no planeado, sin tener un método de planificación familiar y sin información adecuada sobre los riesgos existentes de epilepsia y embarazo.
2. Existió incremento en la tasa de crisis convulsivas durante el primer trimestre y el último trimestre, relacionándose en el primer trimestre con el incumplimiento deliberado de la toma de los fármacos antiepilépticos por temor a efectos de los fármacos en el producto y en el tercer trimestre asociado a descenso en los niveles sericos de los fármacos antiepilépticos.
3. Las características de la epilepsia fue en su mayoría del tipo generalizada, de acuerdo a su etiología criptogenica, estando en tratamiento con monoterapia.
4. Todos lo casos de embarazos no planeados no utilizaron acido fólico previos al embarazo y durante el primer mes de gestación.
5. La incidencia de complicaciones obstétricas fue semejante a la reportada en mujeres no epilépticas.
6. La frecuencia de estado epiléptico generalizado fue semejante a la tasa de frecuencia en relación a mujeres no embarazadas cediendo en este caso al término del embarazo por vía cesárea.

7. Se encontró una baja incidencia de malformaciones asociadas a los fármacos antiepilépticos siendo solo en dos casos asociados a la utilización de ácido valproico.
8. Las complicaciones en el producto que se presentaron fueron bajo peso al nacer, óbito en una ocasión asociado a la presencia de una crisis convulsiva y desprendimiento prematuro de placenta, así como muerte perinatal en 3 casos asociados a complicaciones por descontrol en la epilepsia.
9. Se identificaron los siguientes factores de riesgo para mal pronóstico; desinformación sobre el embarazo y epilepsia, incumplimiento deliberado de la terapia anticomitial, descenso de niveles séricos de los anticomiciales en el primer trimestre asociado a incremento de peso ponderal.

RECOMENDACIONES:

1. Se deben establecer lineamientos para atención de la mujer y la epilepsia de forma oficial tanto por la Liga Internacional Contra la Epilepsia como por la Secretaria de Salud con base a estudios y evidencia actual en epilepsia y embarazo.
2. Capacitar a los médicos de primer contacto en la evaluación e información a las pacientes acerca de la epilepsia y embarazo, así como en la anticoncepción.
3. Insistir sobre la lactancia materna en mujeres con epilepsia y de las precauciones sobre esta.
4. Identificar y realizar medicina preventiva en cuanto a los factores de riesgo de mal pronostico en epilepsia y embarazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. García Pedroza F, Rubio Donnadiou F, García Ramos F, Escobedo Rios F, Gonzalez-Cortez A. Prevalence of epilepsy in children. Tlalpan, Mexico City, México. *Neuroepidemiology* 1983;2:15-23.
2. Knigh AH, Rhind EG, Epilepsy and pregnancy: a study of 153 pregnancies in 59 patients, *Epilepsia* 1975; 16: 99-110.
3. Schmidt D, Canger R. Avanzini G et alt. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurosurg Psychiatry* 1983; 46(8) 751-755.
4. Bardy AH, Incidente of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 1987; 75(5) 356-360.
5. Otani K. risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and puerperium. *Folia Psychiatr Neurol Jap* 1985;39 (1):33-41.
6. Page B. Pennell MD. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology*.2003; 61; 35-41.
7. Hiilesmaa VK, Bardy AH, Teramo K. Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 499-504.
8. William O. Tatum. Updates in the treatment of Epilepsy in women. *Arch Int Med*. 2004; 164:137-145.
9. Yerby, Mark S. MD. Management issues for women with epilepsy: Neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology* 2003;61;23-26.
10. Atkinson HC, Begg EJ. Prediction of drug distribution into human milk from physicochemical characteristics. *Clin Pharmokinetic*.1990: 38; 453-459.
11. Pennell, Page B. MD. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology*.
12. Pilu, Gianluigi; Perolo. Ultrasound of the fetal central nervous system. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. April 2000: 12(2) pp 93-103.
13. Mizejewski, Gerald J. PhD. Levels of Alpha-Fetoprotein During Pregnancy and Early Infancy in Normal and Disease States. *Obstetrical and Gynecological survey*.2003;58; 804-826.

14. Johannessen SI. Pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women. In:Tomson T, Epilepsy and Pregnancy. In press.
15. Page B. Pennell MD. The importance of monotherapy in pregnancy. *Neurology* 2003.60: 31-38.
16. Serratosa JM, Delgado-Escueta. Juvenile myoclonic epilepsy. The treatment of epilepsy: principles and practice. 2nd ed.williams & Wilkins.1997. 30-34.