



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

U.M.A.E. HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3

**PREVALENCIA DE MALFORMACIONES CONGENITAS EN HIJOS DE
MADRES CON EPILEPSIA**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. MA. MATILDE ORTIZ PEREZ

ASESOR: DRA. MA. ANTONIA BASAVILVAZO RODRIGUEZ

MEDICO GINECOBSTETRA

NUMERO DE REGISTRO :2009-3504- 14

MEXICO, D.F. 19 DE MAYO 2009





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.

INVESTIGADORES RESPONSABLES:

NOMBRE: Dra. Antonia Bazavilvazo Rodríguez

Medico adscrito a Perinatología, Investigador asociado B.

DIRECCION: Bosques de Cuba No. 1-101 Nezahualtcoyotl Estado de México

TELEFONO: 57666849.

Correo electrónico: Dra.antonía_533@hotmail.com

NOMBRE: Dra. Ma. Matilde Ortiz Pérez

Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia HGO 3 L a Raza

MATRICULA: 99155506

DIRECCION: Avenida del ferrocarril S/N colonia San José Chicolòapan Estado de México C.P 56370

CORREO ELECTRONICO: mop177@hotmail.com Tel. 58526916

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ

DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

U.M.A.E. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3

DR. MANUEL MARIO MATUTE GONZALEZ

JEFE DE DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

U.M.A.E. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3.

DRA. MARIA GUADALUPE VELOZ MARTINEZ

JEFE DE LA DIVISION DE INVESTIGACION EN SALUD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

U.M.A.E. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3

DRA. MA. ANTONIA BASAVILVAZO RODRIGUEZ

MEDICO GINECOBSTETRA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

U.M.A.E. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3

AGRADECIMIENTOS

A mi esposo, Javier, por ser mi mejor amigo, mi compañero, por el amor, la comprensión y el gran apoyo que me ha dado durante ya varios años para poder continuar con mis objetivos a fin de lograr las metas establecidas juntos.

A mi madre, la primera persona que me enseñó a ser responsable, a luchar por mis ideales, Quien me ha apoyado moral e incondicionalmente para alcanzar mis objetivos en la vida.

A mi padre, quien ha trabajado tanto y también ha dado gran parte de su vida por sus hijos, que me ha apoyado en todas las decisiones importantes de mi vida.

A mis hermanos, por ser mis amigos y quienes siempre han ido junto a mi, apoyándome y respetándome, por su amor y cuidado durante toda mi vida.

A mis maestros, quienes me han enseñado la Ciencia de la Medicina, que me han reforzado las bases para ejercer la Medicina de una manera ética y comprometida.

A la Dra. Polita del Rocío Cruz Cruz, Jefe de Servicio de Perinatología, por apoyarme en la realización de esta tesis, y por sus enriquecedores comentarios.

A la Dra. Ma. Antonia Bazavilvazo Rodríguez y a la Dra. Polita del Rocío Cruz por haberme dedicado su tiempo, brindado su confianza y apoyarme en todo momento en la realización de mi tesis.

A los compañeros del centro de documentación de la UMAE HGO-3 que siempre estuvieron a disposición y que me ayudaron en la realización de esta tesis, motivo de titulación de mi especialidad.

MUCHAS GRACIAS.

INDICE

1. RESUMEN.....	7
2. TITULO.....	9
3. MARCO TEORICO.....	10
4. JUSTIFICACION.....	25
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
6. OBJETIVOS.....	27
7. HIPOTESIS.....	28
8. METODOLOGIA.....	29
SUJETOS, MATERIAL Y METODOS, GRUPOS DE ESTUDIO, TAMAÑO DE LA MUESTRA, CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION	
9. VARIABLES.....	31
10. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	34
11. ANALISIS ESTADISTICO.....	35
12. RESULTADOS.....	36
13. CONCLUSIONES.....	46

14. BIBLIOGRAFIA.....	47
15. ANEXOS.....	50

RESUMEN

TITULO: Prevalencia de malformaciones congénitas en hijos de madres con epilepsia en el HGO 3.

INTRODUCCION: La epilepsia es la patología neurológica más frecuente en la mujer embarazada. Durante el embarazo, la frecuencia de los episodios convulsivos se incrementan entre 30% y 50% y la menor tolerancia a la medicación durante la gestación contribuyen a esta situación. En este sentido, entre el 20% y 30% de los pacientes son refractarios a estas drogas. Esta situación, agregada a la frecuente exposición a drogas antiepilépticas (sobre todo durante el primer trimestre de la gestación) se ha asociado a un aumento de distintos grados y tipos de malformaciones fetales en la descendencia. Este riesgo, se incrementa entre 2 y 3 veces con el uso de drogas antiepilépticas clásicas. La mayoría de las mujeres embarazadas con epilepsia tienen niños sanos, sin embargo, se ha descrito un mayor riesgo de malformaciones congénitas con el uso de los medicamentos anticonvulsivantes. Estas malformaciones se clasifican en menores y mayores; entre las últimas se encuentran los defectos del tubo neural. Las tasas de malformaciones en la población general esta en el rango de 2-3%. La tasa es mayor para los hijos de madres que reciben anticonvulsivantes por epilepsia o por otra causa como patologías psiquiátricas es de un 4-6%. En nuestra unidad desde 1986 no se ha establecido la prevalencia de las malformaciones congénitas de hijos de madres con epilepsia. Por tal motivo surge esta inquietud de conocer cual es la prevalencia de las mismas en nuestra unidad.

OBJETIVOS GENERAL: Determinar la prevalencia de malformaciones congénitas en hijos de madres epilépticas en el hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3.

OBJETIVO ESPECIFICOS: Determinar el porcentaje de pacientes epilépticas en el HGO, Identificar las malformaciones que presentan los hijos de madres epilépticas. (tipo) y Determinar los principales medicamentos utilizados para el control de epilepsia y su relación con las malformaciones fetales.

METODOLOGIA: Es un estudio transversal tipo prevalencia. La población en estudio será mujeres embarazadas con epilepsia atendidas por parto o cesárea. A las cuales se les realizó un interrogatorio directo de la patología y se investigan las principales malformaciones congénitas fetales y el uso de medicamentos relacionados con estas. El estudio comprende del 01 de diciembre 2007 al 01 de diciembre 2008 en el servicio de Perinatología del Hospital de GO. No. 3.

RESULTADOS: Solo se presentaron 4 malformaciones congénitas en los R.N. de madres con epilepsia de una población de 63 pacientes. De las cuales fueron 3 malformaciones menores (gastrosquisis (1), labio hendido (1), malformación anorrectal (1) y solo se presentó una malformación mayor Persistencia de Conducto Arterioso (1) . Los fármacos relacionados con las malformaciones fueron :el uso Acido Valproico con Difenilhidantoina y el uso combinado de Carbamacepina con Acido valproico reportándose este último en la literatura como uno de los más teratogénicos.

CONCLUSIONES: La prevalencia de malformaciones congénitas en nuestra población de estudio es muy similar a la reportada en la literatura mundial. La prevalencia de las malformaciones congénitas es de 0.06 y el porcentaje fue de 6.5 % de la población estudiada.

Se presentaron con mayor frecuencia las malformaciones menores Datos que son similares a lo reportado en la literatura nacional e internacional.

PREVALENCIAS DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN HIJOS DE MADRES CON EPILEPSIA EN EL HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NO. 3

MARCO TEORICO

La epilepsia es una afección frecuente del sistema nervioso Central. A pesar de todos los estudios realizados hasta hoy, la fisiopatología de la epilepsia no es del todo conocida y por tal motivo el mecanismo de acción de los agentes antiepilépticos tampoco. (8).

Se estima que, 50 millones de personas de todo el mundo padecen epilepsia (.12).

Pero afecta a la población general en un 0.5-0.6%-1.0%, es la patología neurológica más frecuente en la mujer embarazada. La mujer en edad reproductiva tiene una prevalencia de 0.3-1.0% (1). Otros describen que 1 de cada 200 mujeres embarazadas presentan epilepsia .5- 1%.

Durante el embarazo, un 25-30% de las mujeres que padecen epilepsia presentan un aumento de la frecuencia de sus crisis. En algunos embarazos pueden disminuir en 5-25% y no hay cambios significativos en la frecuencia de crisis en 60-83% de los casos (8). Desafortunadamente no se puede definir con seguridad qué cambio de frecuencia de crisis produce un embarazo determinado. Por razones que aún se desconocen, se ha descrito un incremento en la frecuencia de las crisis en embarazos con fetos masculinos (64%); en los embarazos con fetos femeninos el incremento no es tan notorio (30%) (2)

La frecuencia de los episodios convulsivos se incrementan entre 30% y 50% en el embarazo y factores tales como la hiperventilación, el stress, la hipocalcemia, hiponatremia y la menor tolerancia a la medicación durante la gestación contribuyen a esta situación. En este sentido, entre el 20% y 30% de los pacientes son refractarios a estas drogas. Esta situación, agregada a la frecuente exposición a drogas antiepilépticas (sobretudo durante el primer trimestre de la gestación) se ha asociado a un aumento de distintos grados y tipos de malformaciones fetales en la descendencia. Este riesgo, se incrementa entre 2 y 3 veces con el uso de drogas antiepilépticas clásicas, incluyendo la mortalidad perinatal (6)

Por otro lado, esta situación no solo se asocia con anomalías anatómicas, sino con problemas funcionales independientes de la malformación.(22) Varias son las estructuras anatómicas que pueden ser afectadas como ser anomalías faciales, de los miembros, defectos del tubo neural y otras y no sólo cuando son administradas en el primer trimestre de la gestación. Ciertas drogas antiepilépticas clásicas administradas después de ese período pueden generar diferentes grados de daño cerebral ya que el

cerebro y cerebelo del humano siguen desarrollándose en la segunda mitad del embarazo y durante el primer año de vida. Las drogas antiepilépticas más (6)

La mayoría de las mujeres embarazadas con epilepsia tienen niños sanos, sin embargo, se ha descrito un mayor riesgo de malformaciones congénitas con el uso de los medicamentos anticonvulsivantes. Estas malformaciones se clasifican en menores y mayores; entre las últimas se encuentran los defectos del tubo neural. Las tasas de malformaciones en la población general está en el rango de 2-3% (17). La tasa es mayor para los hijos de madres que reciben anticonvulsivantes por epilepsia o por otra causa como patologías psiquiátricas es de un 4-6 % (1).

Existe la creencia popular y aun entre los médicos desconocedores del tema, que la mujer en edad fértil, con epilepsia o por efectos teratogénicos de los medicamentos anticonvulsivantes (MACs), no deben embarazarse y si el embarazo se produce se debe suspender el tratamiento. Sin embargo en las estadísticas norteamericanas se menciona que cerca de 20.000 personas con epilepsia se embarazan por año y que aproximadamente el 90% de estos embarazos se desarrollan de manera normal. No tenemos estadísticas amplias y definidas en nuestro medio al respecto. (2)

El tratamiento con drogas antiepilépticas es la principal modalidad terapéutica de esta enfermedad. La primera droga efectiva fueron los bromuros, introducida por sir Charles Locock en 1856. Estos compuestos fueron abandonados debidos a sus efectos tóxicos y sedantes, luego de la introducción del fenobarbital en 1912 y la Fenitoína en 1938.

Aunque la exposición a drogas antiepilépticas en el útero se ha asociado a un riesgo creciente de malformaciones fetales importantes, la mayoría de las mujeres con epilepsia requieren de medicación durante el embarazo, puesto que las convulsiones pueden ser por sí mismas potencialmente dañinas no solo para la madre, sino también para el feto. (16) .

Esto se incrementa con las crisis recurrentes durante el embarazo y constituye en conjunto un riesgo mayor que la teratogenicidad producidas por el medicamento.

La mayoría de los estudios epidemiológicos sugieren que el producto de la gestación de mujeres embarazadas que reciben tratamiento anticonvulsivante, por cualquier razón (epilepsia, trastorno psiquiátrico o dolor), tienen un incremento del riesgo de desarrollar malformaciones si se compara con la población general (1,16,).

Entre 1970 y 1980 los anticonvulsivantes más utilizados para el tratamiento de las crisis convulsivas eran fenobarbital, Fenitoína y Carbamazepina, los cuales fueron asociados con malformaciones mayores, microcefalia, retardo del crecimiento y anomalías en cara y manos en niños expuestos durante la gestación a estos . (15)

Hasta hace poco tiempo reportes retrospectivos y pequeños estudios prospectivos han sugerido la asociación entre las drogas antiepilépticas (DAE) y la teratógenia. Pero, en los últimos años, estudios multinacionales (1999-2005) no solo han analizado las consecuencias anatómicas sino también problemas funcionales de importancia en la descendencia y retardo del crecimiento fetal .Algunas de las drogas clásicas más utilizadas como antiepilépticas han sido la Fenitoína, el fenobarbital, la Primidona, Carbamazepina y el Acido Valproico. La mayoría de ellas tienen efectos adversos tanto en la madre como en el feto. . (6)

En Noruega, se encontró que el nacimiento de nacidos sanos en hijos de madres epilépticas fue entre el 92% al 96%, mientras que en la población general fue del 98% . (11).

Un estudio actual realizado en Dinamarca (11) estudia 22.843 niños con anomalías congénitas (casos) y los comparan con 38.151 sin anomalías congénitas (controles). En conjunto, fetos expuestos a algunas de estas 3 drogas en el primer trimestre de la gestación (Fenitoína, Fenobarbital y/o Diazepam).

El mayor riesgo se encontró en fetos cuyas madres tomaron Fenitoína, pero no hubo diferencias con el grupo control con los hijos de madres que tomaron fenobarbital en el primer trimestre del embarazo. Los hijos de madres que tomaron Fenitoína tuvieron casi 4 veces más anomalías congénitas que los controles pero no hubo diferencias entre el grupo de hijos de madres que tomaron fenobarbital en comparación con los controles.

Arpino en Italia (12) encuentra de que en 8005 malformaciones, 299 (3,7%) las madres habían sido expuestas a drogas antiepilépticas durante la gestación. De ellas a 241 se le administró 1 sola droga (monoterapia). El mayor número de anomalías congénitas severas se asociaron a la administración de ácido valproico (hipospadia, procencefalia, anomalías faciales, coartación de aorta y defecto de los miembros).

En un estudio multinacional de madres que no se expusieron a ninguna droga la incidencia de malformaciones congénitas de cualquier tipo y grado fue de 3,1% y en las expuestas un 9%. La mayor incidencia de ocurrencia con la administración de una sola droga durante la gestación fue con la Primidona (14,3%), Valproato 11,1%,

Fenitoína 9,1%, Carbamezepina 5,7% y Fenobarbital 5,1%. Retraso del neurodesarrollo y autismo. Estos efectos adversos, se incrementan con la administración de altas dosis de valproato , con la asociación con otras drogas, con la edad gestacional, susceptibilidad hereditaria y diferencias en los metabolismos maternos fetales (17).

Está demostrado que el Valproato es más teratogénico que la Carbamacepina y sobre todo si se asocia con otras drogas antiepilépticas nuevas como la Lamotrigina . La droga más teratogénica es el Acido Valproico que se observa en el 2% de Defectos del Tubo Neural (DTN) y la Fenitoína, aunque en esta no se han encontrado asociaciones con DTN.

La Carbamacepina, el fenobarbital y la Primidona son también teratogénicas aunque en menor grado, pero se acompañan con algún deterioro de la función cognitiva e intelectual. Algunas DAE, sobretodo la Fenitoína, Primidona y Fenobarbital disminuyen el transporte de la vitamina K a través de la placenta, por lo que incrementa el riesgo de hemorragia fetal y neonatal (1).

En cuanto a publicaciones recientes sobre la administración de Valproato sódico encuentra que es muy efectivo en el tratamiento de la epilepsia generalizada, pero no sólo es teratogénico sino que se asocia con retraso del neurodesarrollo y autismo. Estos efectos adversos, se incrementan con la administración de altas dosis de Valproato , con la asociación con otras drogas, con la edad gestacional, susceptibilidad hereditaria y diferencias en los metabolismos maternos fetales. Está demostrado que el Valproato es más teratogénico que la Carbamazepina y sobre todo si se asocia con otras drogas antiepilépticas nuevas como la Lamotrigina . (18,10,)

EFFECTOS DE LAS DROGAS ANTIEPILEPTICAS (DAE) SOBRE EL FETO .

DROGA ANTIEPILEPTICA	EFFECTO FETAL POTENCIAL
FENITOHINA	Defectos en el septo ventricular, hernias inguinales, hipospadia, pie bot, fisura facial, hipoplasia de falanges, hipertelorismo, coagulopatía .
FENOBARBITAL	Tetralogía de Fallot, hipoplasia de la válvula mitral, coagulopatía neonatal
CARBAMACEPINA	Tetralogía de Fallot, atresia de esófago, renales, DTN defectos del septo ventricular
ACIDO VALPROICO	DTN, anomalías cardiovasculares, de miembros, coartación de aorta, hipospadia, dismorfias faciales.
PIRIMIDONA	Coagulopatía feto – neonatal.
FENITOHINA + FENOBARBITAL	Hemangioma cavernoso, ano imperforado, polidactilia
FENITOHINA + CARBAMACEPINA	Defectos en el septo ventricular
FENITOHINA+ ACIDO VALPROICO	Coartación aortica
CARBAMACEPINA + FENITOHINA+ AC VALPROICO	Defectos en el septo membranoso ventricular
CARBAMACEPINA + FENITOHINA+ FENOBARBITAL	Estenosis de válvula Aortica
CARBAMACEPINA + AC VALPROICO	Espina bífida

Se describe en la literatura que los efectos de la medicación antiepiléptica en los primeros días y entre la octava y la décima semanas se pueden afectar diversos órganos: a. Sistema nervioso central (SNC), con fallas de cierre del tubo neural –que finaliza en la cuarta semana– y posteriormente, por la afectación en la proliferación y diferenciación neuronal.

Otras zonas: cardíaca, facial, genitourinaria, esquelética hasta seis semanas después, aproximadamente.

La medicación antiepiléptica puede ser el desencadenante productor o inductor del daño y es fundamental recordar que no hay ningún fármaco antiepiléptico totalmente seguro, ni prototipo patognomónico de daño, producido por mecanismos teratogénicos variables.

Las acciones perjudiciales de los medicamentos se deben a causas variadas que, por distintos mecanismos, alteran la normalidad. Entre ellos encontramos epóxidos inestables, radicales libres tóxicos que alteran los genes precoces del desarrollo y el ADN (sobre todo guanina), efectos similares al accidente cerebrovascular con necrosis y reperfusión reactiva, alteraciones del sodio.

Las nuevas medicaciones antiepilépticas, como: Vigabatrina (VGB), Oxcarbacepina (OXC), Lamotrigina (LTG), Topiramato (TMP), Gabapentina (GBP), Tiagabida (TGB), etc., necesitan tiempo y casuística importante para demostrar su posible inocuidad o efectos deletéreos.

El hecho de la no utilización del citocromò P450 para su metabolización por algunas de ellas, y la ausencia de sustancias oxidativas embriotóxicas insinúan una menor posibilidad de anomalías.

En un estudio realizado se describe que la Oxicarbamacepina en monoterapia ha sido favorable en 58 recién nacidos sin manifestaciones de anomalías estructurales.

Las malformaciones y déficits mayores hallados son: dentro de las Mayores: anencefalia espina bífida, hendidura labio-palatina completa, defectos cardíacos, microcefalia, defectos esqueléticos, e hipospadias. Y dentro de los menores: hipertelorismo, pliegues picánticos, hipoplasias de falanges, uñas, medio facial, cuello corto, filtrum alargado, hiperlaxitud ligamentaria, etc. Alteraciones organofuncionales: trastornos de aprendizaje, de conducta, del lenguaje expresivo, visuales (miopía), y retraso del lenguaje. (12)

Principales malformaciones congénitas descritas:

MALFORMACIONES MAYORES	MALFORMACIONES MENORES
ANENCEFALIA	HIPERTELORISMO
ESPINA BIFIDA	PLIEGUES EPICANTICOS
DEFECTOS CARDIACOS	HIPOPLASIA DE FALANGES
MICROCEFALIA	HIPOPLASIA FACIAL
DEFECTOS ESQUELETICOS	ANO IMPERFORADO
HIPOSPADIAS	

Otras alteraciones organofuncionales relacionadas con el uso de antiepilépticos:

TRASTORNOS DE APRENDIZAJE
TRANSTORNOS DE CONDUCTA
ALTERACIONES VISUALES
RETRASO EN EL LENGUAJE
RETRASO EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Entre las drogas antiepilépticas más estudiadas están: La **Carbamazepina** es una droga antiepiléptica incluida en la clasificación D, según categorías establecidas por la F.D.A La exposición a la terapia con carbamazepina aumentó el índice de las anomalías del sistema nervioso, principalmente defectos del tubo neural, anomalías cardiovascular y urinaria, y hendidura de paladar. Puede también inducir un patrón de anomalías congénitas de menor importancia, del retraso de desarrollo y un retardo de crecimiento intrauterino.

Una combinación de carbamazepina con otras drogas antiepilépticas es más teratogénico que la monoterapia de carbamazepina

El ácido valproico se ha asociado a una variedad de malformaciones importantes y de menor importancia, incluyendo un aumento de defectos en el tubo neural, hendiduras en paladar y labios, anomalías cardiovasculares, defectos genitourinarios, retraso en el desarrollo, autismo y desórdenes endocrinológicos (ver tabla 1).

Se ha sugerido que el tratamiento de la politerapia en mujeres embarazadas epilépticas aumenta el riesgo de teratogenicidad en descendientes. Además, hay una relación establecida entre la dosis de Acido Valproico y el resultado adverso. El uso de la dosis efectiva posible más baja del Acido Valproico en la monoterapia es idealmente menor a 1000 mg/día.

La **Fenitoína** es eficaz para el tratamiento de las convulsiones parciales y tónico-clónicas. Produce defectos en el septo ventricular, hipospadia y defectos en los pies como el llamado pie bot y retardo de crecimiento intraútero.

Otras embriopatías características como el síndrome hidantoínicos (defectos en el palatino, labio leporino, nariz en silla de montar, hipertelorismo, hipoplasia digital, retardo mental).(**12 , 18**)

El **Fenobarbital** : es tan eficaz como carbamazepina y Fenitoína en la supresión de ataques tónico-clónicos parciales y generalizados.(Su mecanismo de acción es mediante a disminución de la función GABAérgica (inhibición).(La limitación principal para el fenobarbital es su propensión de alterar la cognición, el humor y el comportamiento; también puede causar fatiga y apatía en adultos.

Se ha descrito hipoplasia de la válvula mitral, tetralogía de Fallot, entre otros efectos también se registran retardo de crecimiento intraútero. (**12,13**).

En los últimos 10 años, nuevas drogas fueron aprobadas por la "Drug and Food Administration" (FDA) pero aún necesitan investigaciones adicionales, para ser consideradas seguras y eficaces. Algunas de ellas parecen ser mejor toleradas que las drogas clásicas, tener menos interacción con otras drogas y alteran menos las funciones cognoscitivas . eficacia y tolerancia de drogas tales como la Lamotrigina, Gabapentina, Topiramato, Oxcarbacepina, Zonisamida y Vigabatrin entre otras están publicadas por French y algunas de ellas son utilizadas con éxito en las epilepsias refractarias.

Muchas de estas drogas no parecen ser teratogénico en animales pero ello no puede ser tomado como predictor de teratogénesis en humanos (3,6).

En nuestra unidad desde 1986 no se a establecido la prevalencia de las malformaciones congénitas de hijos de madres con epilepsia . Por tal motivo surge esta inquietud de conocer cual es la prevalencia de las mismas. (14).

JUSTIFICACION:

La incidencia de epilepsia es controvertida en diferentes autores sin embargo en México es de 1.2 % de la población en general, en la mujer embarazada corresponde a .3-.7 % de los casos.

En mujeres embarazadas portadoras de epilepsia, se ha descrito un mayor riesgo de malformaciones congénitas con el uso de los medicamentos anticonvulsivantes.

Se ha visto que la tasa de malformaciones es mayor para los hijos de madres que reciben anticonvulsivantes por epilepsia y que es de un 4-5 %.

En el HGO 3 en el año de 1986 se realizó una revisión y análisis de embarazo y epilepsia y se describe una incidencia de 0.15% ,con una incidencia de malformaciones congénitas de un 13.3 % (en una revisión de 30 pacientes de los cuales 4 presentaron malformaciones). (14)

Desde esa fecha no se a realizado otra revisión y no se ha establecido la incidencia de malformaciones congénitas en hijos de madres con epilepsia tratadas medicamente, el propósito de este estudio es conocer el numero de pacientes atendidas en nuestro hospital por epilepsia , conocer la incidencia de malformaciones fetales de los recién nacidos en este tipo de pacientes ya que en la practica profesional cotidiana es frecuente que las pacientes tengan la incertidumbre de cual es la frecuencia de malformaciones congénitas a las que esta expuesto el producto con el uso de medicamentos anticonvulsivantes.

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha descrito que la incidencia de malformaciones congénitas en mujeres portadoras de epilepsia es mayor que en la población en general.

A pesar de la gran difusión de múltiples medicamentos no teratogénicos de las drogas utilizadas para este trastorno muchas mujeres en nuestro medio tiene el temor del uso durante el embarazo, por la falta de información acerca de los efectos secundarios de estas sobre el feto y en varias ocasiones suspenden de manera espontánea los mismos .

En nuestra institución desde 1986 no se a realizado otro estudio que nos aporte un diagnostico de la prevalencia de las principales malformaciones congénitas encontradas en este grupo de pacientes ni tampoco el análisis del tipo de tratamiento medico y su relación con malformaciones por lo que surge la incertidumbre entonces de conocer ***¿Cual es la prevalencia de las malformaciones congénitas que se presentan en los hijos de las pacientes con epilepsia en el Hospital de Ginecología y obstetricia No. 3 ?.***

OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

GENERAL:

Determinar la prevalencia de malformaciones congénitas en hijos de madres epilépticas en el hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3

ESPECÍFICOS:

Identificar las malformaciones que presentan los hijos de madres epilépticas.
(Tipo)

Determinar los principales medicamentos utilizados para el control de epilepsia y su relación con las malformaciones fetales.

HIPOTESIS

HIPÓTESIS GENERAL:

- La prevalencia de malformaciones congénitas en hijos de madres epilépticas es mayor en comparación de hijos de madres no epilépticas.

HIPOTESIS ESPECÍFICA:

- La exposición a fármacos antiepilépticos se relaciona a mayor prevalencia de malformaciones congénitas en madres con epilepsia.

HIPOTESIS NULA:

- La prevalencia de malformaciones congénitas en hijos de madres epilépticas es la misma que en hijos de madres no epilépticas.

METODOLOGIA

UNIVERSO DE ESTUDIO:

Se estudiaron pacientes embarazadas con epilepsia tratadas y atendidas en el HGO 3 en el servicio de perinatología durante un año en donde se captaron las variables de estudio para su análisis.

LUGAR DEL ESTUDIO:

Servicio de Perinatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Ginecología y Obstetricia 3. Centro Médico Nacional "La Raza" Instituto Mexicano del Seguro Social. México. D.F.

MUESTRA.

Se realizó recolección de datos durante un periodo de 12 meses de todas las pacientes embarazadas epilépticas atendidas en el servicio de Perinatología de este hospital. Muestreo no probabilística de casos consecutivos en el periodo especificado, capturando en una base de datos las variables de estudio.

TIPO DE ESTUDIO.

Se realizó un estudio transversal tipo prevalencia. La población fue mujeres embarazadas con epilepsia atendidas por parto o cesárea, a las cuales se les realizó interrogatorio directo de la patología y se investigaron los resultados perinatales.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes embarazadas portadoras de epilepsia
- Pacientes manejadas con o sin medicamento anticonvulsivo
- Paciente embarazadas con edad gestacional mayor a 20 semanas
- Pacientes que concluyeron su embarazo en el hospital de Gineco Obstetricia No. 3.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes embarazadas con epilepsia y que presenten otra patología relacionada a malformaciones: (diabetes Mellitus, antecedente de malformaciones previas, uso de anticoagulantes).
- Pacientes con expediente incompleto.

VARIABLES:

- Tipo de medicamentos utilizados para el control de la epilepsia
- Vía de interrupción de la gestación
- Peso, Apgar del recién nacido
- Malformaciones fetales.

INDEPENDIENTE:

- Epilepsia en embarazo,
- Tratamiento antiepiléptico.
- Tipo de medicamentos utilizados para el control de la epilepsia

DEPENDIENTE

- Peso.
- Apgar del recién nacido
- Malformaciones fetales.

CARACTERIZACIÓN DE VARIABLES:

DEFINICION CONCEPTUAL:

Epilepsia: (Del lat. *epilepsia*, y este del griego. ἐπιληψία, intercepción). *Med.*

Enfermedad caracterizada principalmente por accesos repentinos, con pérdida brusca del conocimiento y convulsiones.

Malformación Congénita: Es una anomalía de estructura, función o metabolismo, ya sea genéticamente determinada o como resultado de la interferencia ambiental durante la vida embrionaria o fetal, y que puede manifestarse en el momento del nacimiento o posterior a este

Anticonvulsivante: Sustancia o fármaco que reduce o evita las convulsiones.

Prevalencia: La proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un periodo de tiempo determinado ("prevalencia de periodo").

VARIABLES

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION	ESTADISTICA DESCRIPTIVA
Medicamento	cualitativa	Nominal	Nombre del fármaco	Media, Mediana, Moda
Vía de interrupción de embarazo	cualitativa	Nominal.	Parto o cesárea	Media, Mediana, Moda
Malformación fetal	cualitativa	Nominal	Con o sin	Media, Mediana, Moda
Apgar	cuantitativa	Razón	Valor numérico Del 0 al 10.	Media, Mediana, Moda
Peso del RN	Cuantitativa	Razón	Gramos	Media, Mediana, Moda

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron los censo de perinatología , la libreta de registros de las cirugías realizadas en esta unidad de urgencia y del servicio de perinatología , se identificó a las pacientes puérperas y se revisaron algunos expedientes de la madre y del recién nacido .

Se les realizó interrogatorio directo y se les dio a firmar un consentimiento informado acerca del estudio a realizar a todas aquellas que se identificaron en el momento de la interrupción de la gestación. Durante el periodo de diciembre 2007 – diciembre 2008.

Se solicitaron los expedientes de estas pacientes al departamento de Archivo Clínico de este hospital.

Se revisaron los expedientes y se registraron los resultados obtenidos en el programa Excel, y posteriormente se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 17.

Se compararon los resultados con los estudios mencionados en el marco teórico.

Se realizaron conclusiones de los resultados obtenidos acerca del manejo quirúrgico de la hemorragia obstétrica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La Estadística utilizada fue: Prevalencia, estadística descriptiva para variables cualitativas y cuantitativas.

ASPECTOS ÉTICOS.

El presente estudio se apega a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y La investigación se adhiere a las normas del Hospital de Ginecología y Obstetricia numero 3 UMAE IMSS .

Se elaboro una carta de consentimiento informado a todas las pacientes ingresadas a Perinatología.

FACTIBILIDAD

Este estudio fue factible ya que contamos con pacientes con y sin epilepsia en este hospital. Al igual que expedientes, personal investigador del hospital computadoras y papelería.

RECURSOS:

Investigadores:	02
Hojas blancas:	1000
Computadora:	02
Impresora:	01
Engargolado:	05
Bolígrafos:	05

RESULTADOS

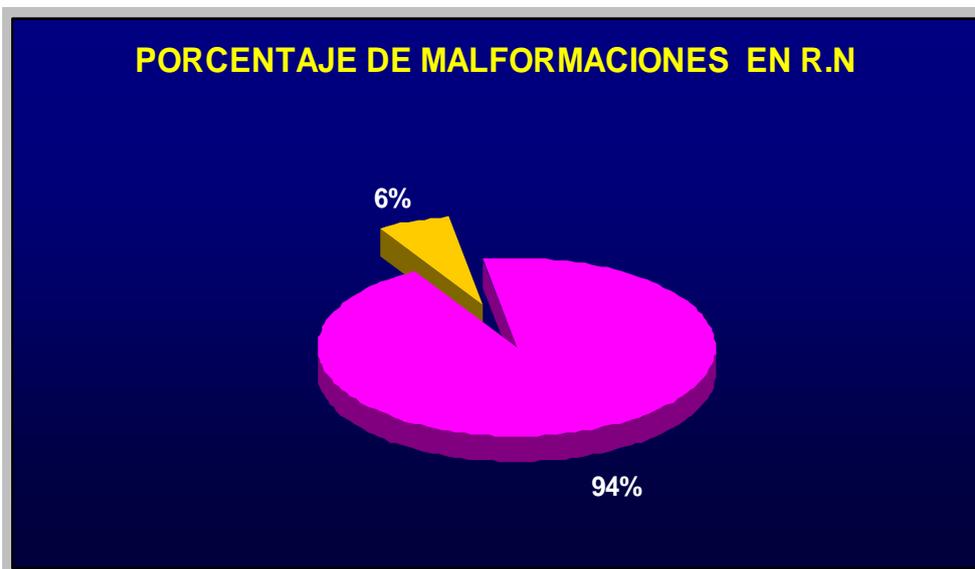
Se revisaron a 103 pacientes embarazadas con epilépticas del servicio de perinatología en el periodo comprendido entre 01 de diciembre 2007 al 01 de diciembre 2008 , de estas 68 pacientes se incluyeron en puerperio a las que se les realizo el interrogatorio directo acerca de su padecimiento .

Se solicitó al Departamento de Archivo Clínico de la unidad los expedientes médicos de estas pacientes, encontrando 63 expedientes de las pacientes puérperas atendidas en esta unidad.

Se excluyeron 5 pacientes ya que en 2 de ellas no se contaba con expediente completo y a tres de ellas cursaban con DM 2 , con cardiopatía e hipertensión arterial.

La prevalencia de las malformaciones congénitas es de 0.06 y el porcentaje fue de 6.5 % de la población estudiada. Grafica 1

Grafica 1



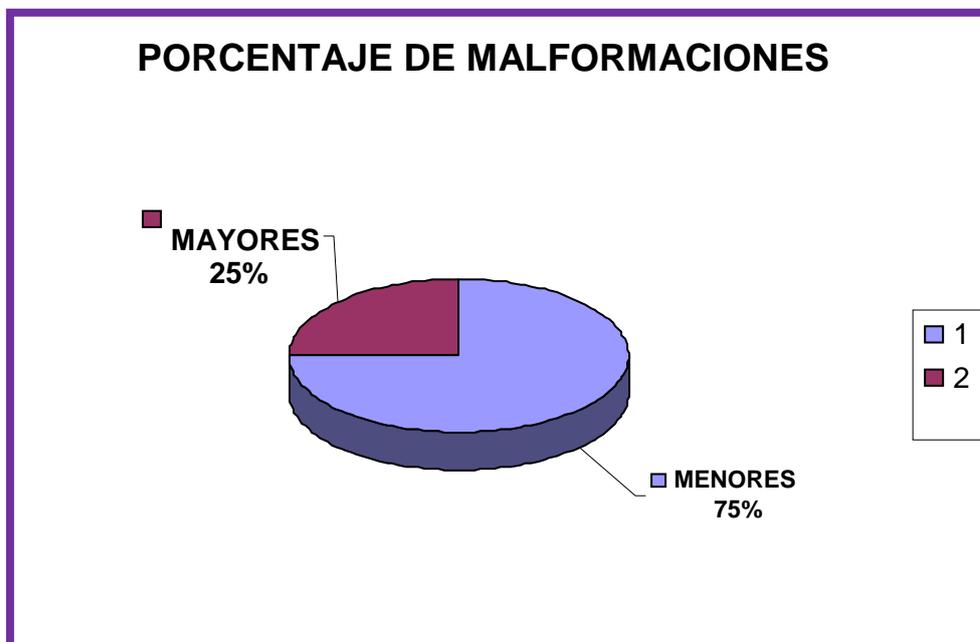
De las cuales las predominaron 3 menores y 1 mayor. Con un porcentaje del 75% de las menores y solo 25% mayor. Cuadro 1, grafica 2

Cuadro 1

MALFORMACION	TIPO DE MALFORMACION	No. DE CASOS
GASTROSQUISIS	MENOR	01
LABIO HENDIDO	MENOR	01
PCA	MAYOR	01
MALFORMACION ANO RECTAL	MENOR	01

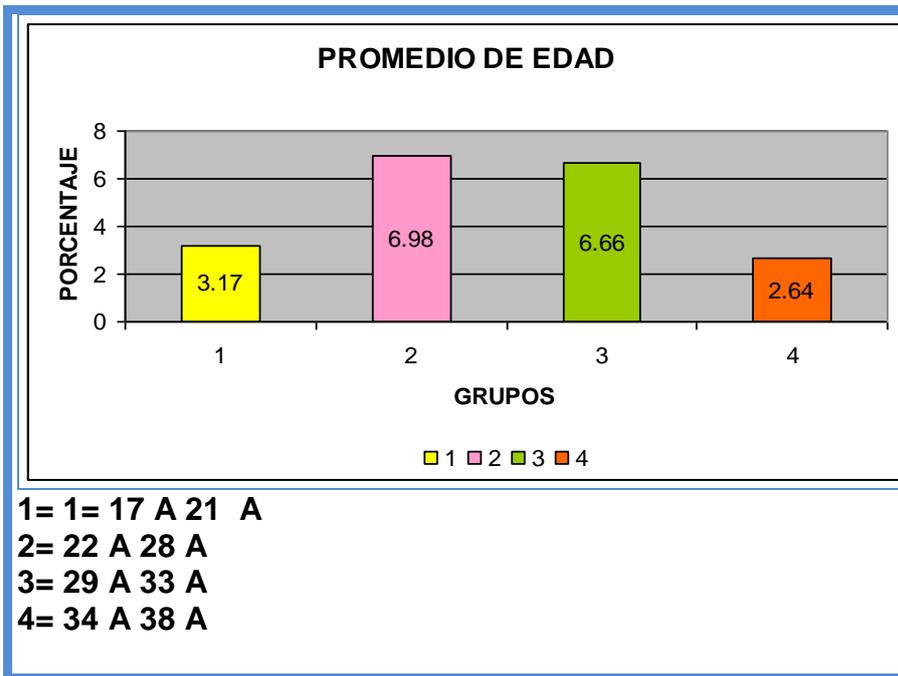
PORCENTAJE DE MALFORMACIONES CONGENITAS ENCONTRADAS:

Grafica 2



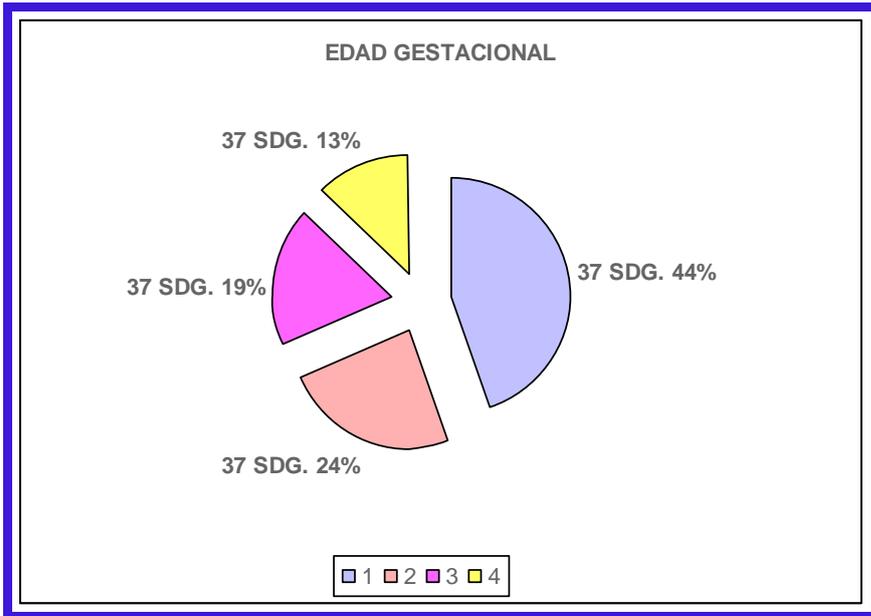
El grupo de edad materna mas frecuente fue el de 22 a 28 años. Con un total de 43 pacientes y un promedio de 6.98 como se muestra en la Grafica 3.

Grafica 3



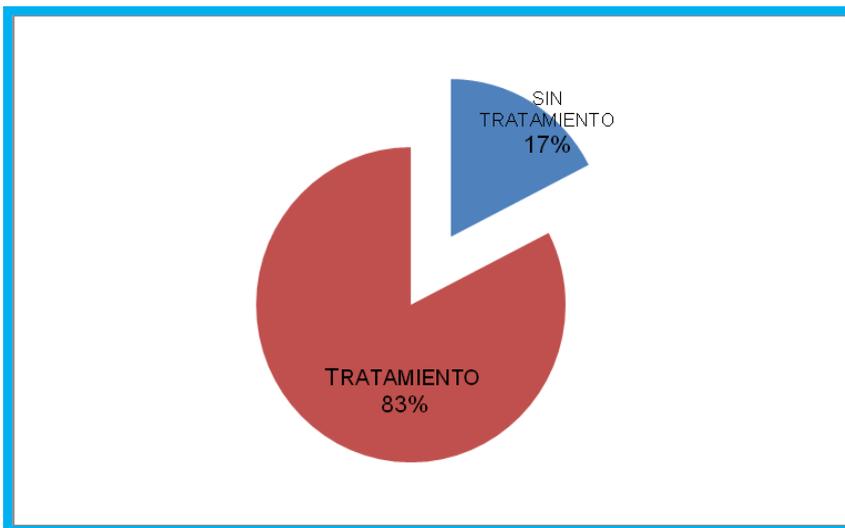
El promedio de edad materna del grupo estudiado fue de 27 años.

El porcentaje mayor de la edad gestacional en el momento de la interrupción la gestación fue de: 37 semanas, como se muestra en la grafica 4.



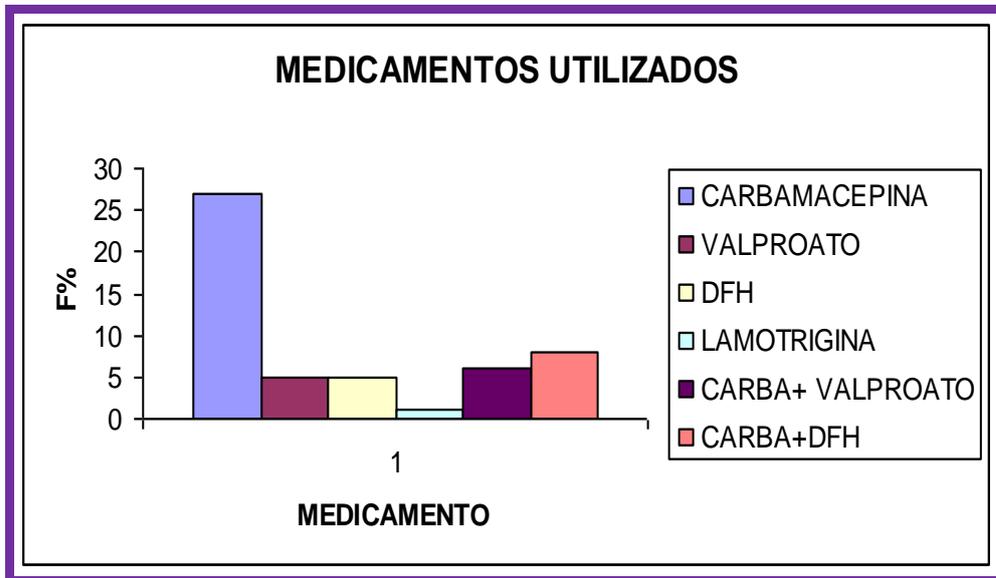
El tiempo de evolución promedio de la enfermedad en las pacientes fue de 7.2 años.

Durante el estudio se observó que la mayoría de las pacientes sí tenían tratamiento médico para la epilepsia pero un 17.5% del grupo de estudio no tomaban ningún medicamento. Grafica 5.



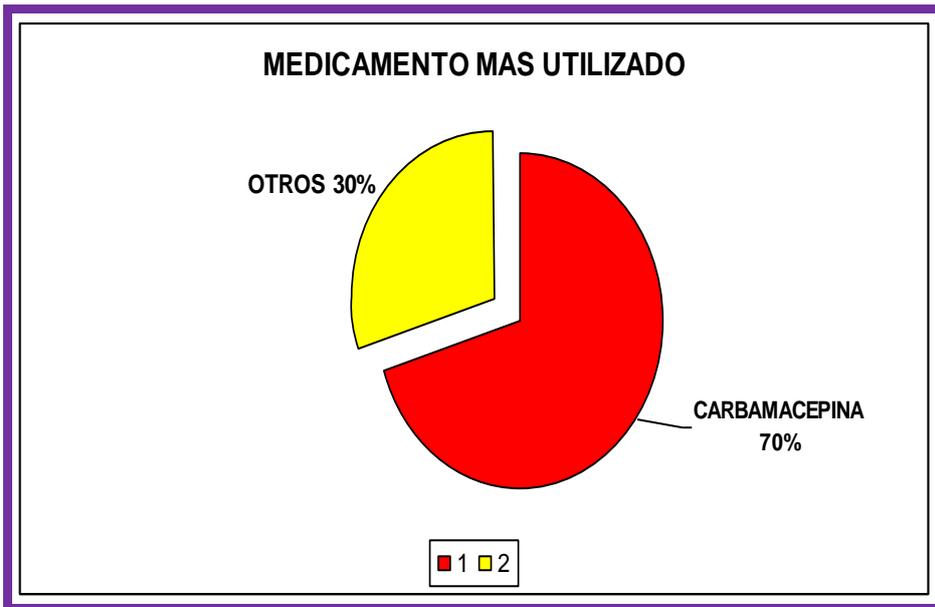
Los medicamentos más utilizados por las pacientes fueron: Carbamazepina, Valproato de Magnesio y Difenilhidantoina. Grafica 5

Grafica 5



En nuestro universo de estudio el medicamento mas utilizado como monodosis para el tratamiento de la epilepsia es la Carbamazepina.

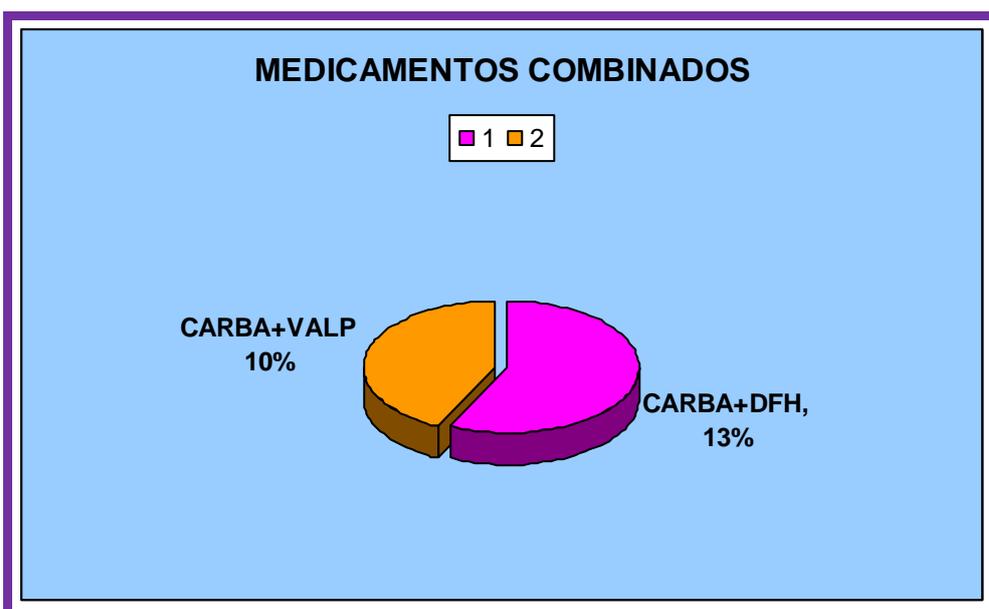
Grafico 6



Las dosis más frecuentemente prescritas de Carbamacepina fueron de 400mg en 24hrs.

Los medicamentos combinados más utilizados para el control de la epilepsia fueron: Carbamacepina y Difenilhidantohina en un 13 %.

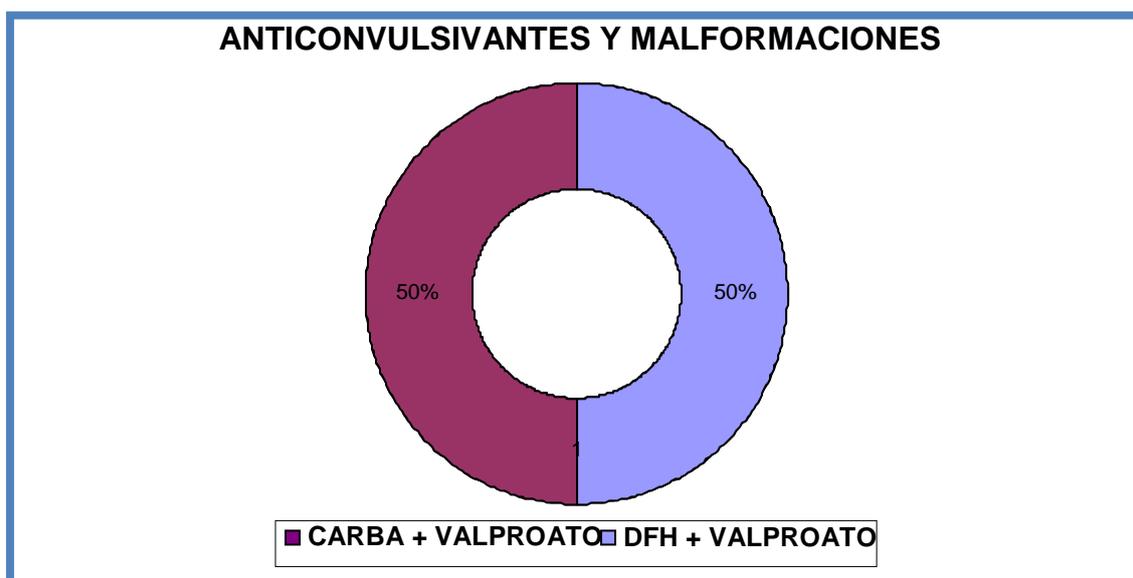
Grafico 7



Los medicamentos que se relacionaron más frecuentemente con la presencia de malformaciones congénitas en nuestra unidad fueron la combinación de **DFH – AC. VALPROICO en un 50 %** y la combinación de **CARBAMACEPINA – VALPROATO DE MAGNESIO. En otro 50 %.** Grafico 8

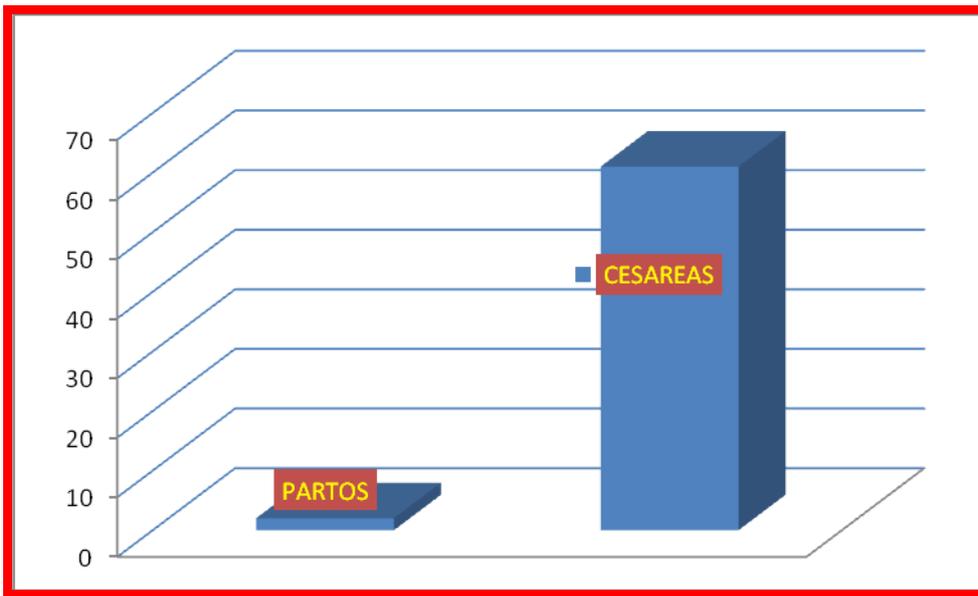
Grafico 8

MEDICAMENTOS FRECUENTES EN MALFORMACIONES

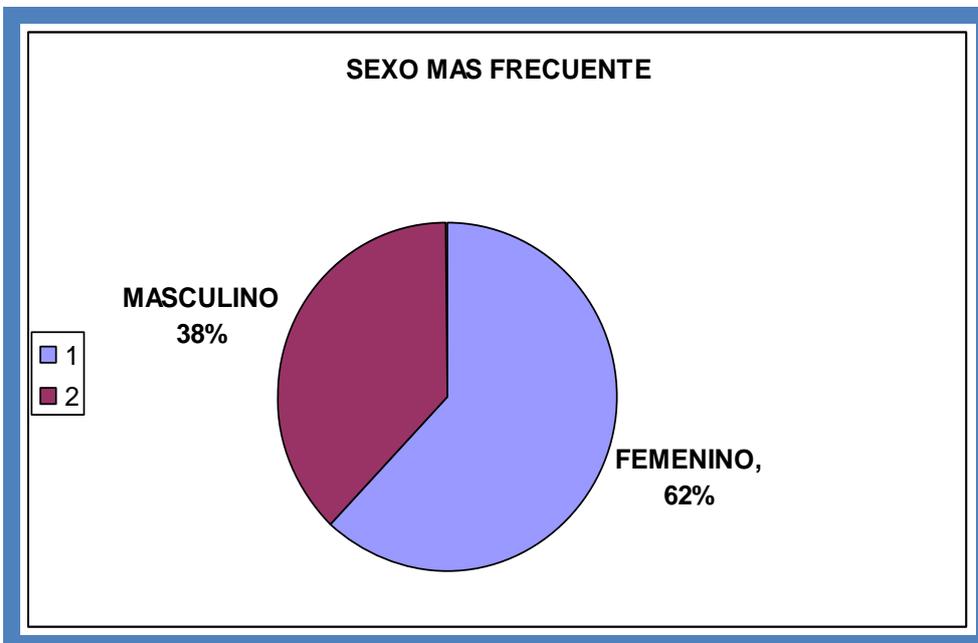


La vía de nacimiento más frecuente para las pacientes con epilepsia fue la cesárea en un 96.8 % y el parto en un 3.2 % . Como se demuestra en la Grafica No. 9

VIA DE NACIMIENTO



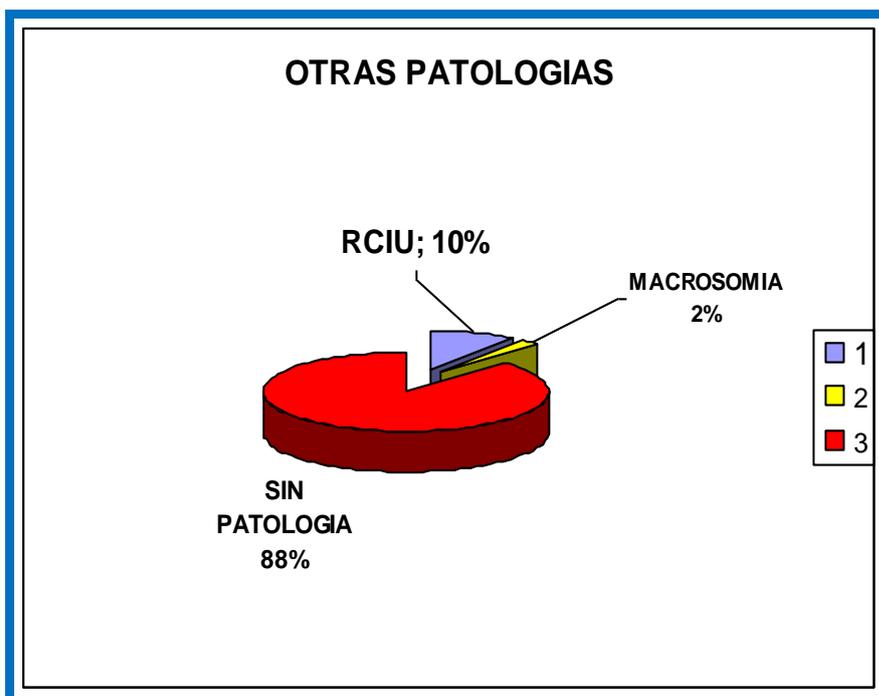
El sexo más frecuente de los recién nacidos hijos de madres con epilepsia fue el femenino 39 pacientes con un porcentaje de 62 %. Grafica 10



El sexo del recién nacido que más se relacionó con las malformaciones congénitas descritas fue el sexo femenino en un 75% de los casos presentados.

El peso promedio de los recién nacidos fue de 2890 grs.

Otras patologías que se presentaron en los hijos de las madres con epilepsia fueron RCIU en un 10 % y Macrostromia Fetal en 2 % en los hijos de las pacientes estudiadas. Grafica 11



CONCLUSIONES:

- La prevalencia de malformaciones congénitas en mujeres portadoras de epilepsia es de 3- 4 veces mayor que en las no epilépticas, en este estudio la prevalencia encontrada fue de 0.06 con un porcentaje de 6.5 % .Siendo muy similar a lo reportado en la literatura mundial.
- En este estudio el tipo de malformaciones congénitas que se encontraron en mayor proporción fueron las menores en un 75 % de los casos afectados de las cuales se presentaron: labio hendido (1), malformación anorectal (1), y gastrosquisis (1).
- Dentro de las mayores solo se presento un solo caso de cardiopatía (PCA) Persistencia de Conducto Arterioso. Datos que son similares a lo reportado en la literatura nacional e internacional ya que con mayor frecuencia se presentan las malformaciones menores.
- Los fármacos que más se utilizan en nuestra unidad para el control de la epilepsia fueron: Carbamacepina, Acido valproico y DFH. Datos que coinciden con la revisión de la literatura.
- Se observo que los fármacos relacionados con las malformaciones fueron :el uso Acido Valproico con Difenilhidantohina y el uso combinado de Carbamacepina con Acido valproico reportándose este ultimo en la literatura como uno de los mas teratogénicos.
- Se observo que el sexo del recién nacido mas frecuentemente afectado en malformaciones congénitas fue el femenino.
- Dentro de otras afecciones importantes que ocasiona el uso de anticonvulsivantes en un 9.5 % de los recién nacidos.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Claudia L. Moreno, Ángela M. Gutiérrez, **Relación del uso de ácido valproico y carbamazepina durante el embarazo con defectos del tubo neural metanálisis de estudios observacionales** Acta Neural Colomb 2005;21:(82-92)..
2. Samrén EB, Van Duijn CM, Koch S, et al. **Maternal use of Antiepileptic and risk of major congenital malformations:** A Joint European Prospective Study of Human Teratogenesis Associated with Maternal Epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:981-990.
- 3.- Orme M, Cranford P, Back D. **Contraception, epilepsy and pharmacokinetics.** In: Trimble MR, ed. Women and epikpsy. Chichester: Wiley, 1991:145-58.
- 4 .- Crawford P. Best **practice guidelines for the management of women with epilepsy.** *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:117-24.
- 5.- A Ornoy, E Cohen **Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy Archives of Disease in Childhood** 1996;75:517-520.
- 6.- Dres. Ricardo Meischenguiser*, Mirta Vázquez** y Eduardo Guerschberg Arch **Epilepsia y procreación: importancia en la adolescencia y su descendencia** Argent Pediatr 2006; 104(6):540- 542 / 540 .
- 7.- Colmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ et al. **Uso de Lamotrigina durante el embarazo : Riesgos de fisuras orales.** Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios, Reforma 2006 SSA.
- 8.- ,Estela1 Jorge Bravo,1 Hugo Solís1 **Epilepsia y antiepilépticos de primera y segunda generación. Aspectos básicos útiles en la práctica clínica** 1 Laboratorio

de Neurofisiología. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina, UNAM 2005
Fac Med UNAM Vol.48 No.5 Septiembre-Octubre, 2005

9.- J C S Dean, H Hailey, S J Moore, D J Lloyd, P D Turnpenny, **Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth.** J Med Genet 2002;39:251–259

10.- J. Sancjo Rieger. **Actualización en epilepsia** Neurol sup. Neurologia Valencia , 2006 2 (1) 19-25.

11.- Enzo Rivera T.1*, Andrés Villagrán R.2 Servicio de Neurología Hospital Carlos Van Buren Revista Chilena de epilepsia . **Epilepsia y Embarazo: Práctica Clínica.** Año 6, Nº 1, Junio de 2005.

12.- Silvana Griselda Fernández, Valeria María Gómez. **Dr. Christian Oscar Vallenal Tratamiento de la epilepsia durante el embarazo.** Revista de Posgrado de la VI a Cátedra de Medicina. Nº 169 – Mayo 2007 .

13.- Baldwin EJ et al. **Increased risk for Sistema Nacional de Salud.** Volumen 30, Nº 2/2006 Colmes LB, Baldwin EJ et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy . Birth Defects Research Part A: Clinic Molec Teratol 2006;

14.- Dra. Marisela Diaz **Epilepsia y Embarazo.** 1986 ,tesis de titulación Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 .

15 .- E Thisted, F Ebbesen **Malformations, withdrawal manifestations, and hypoglycaemia after exposure to valproate in utero** Archives of Disease in Childhood 1993; 69: 288- 291.

- 16.- K.J. Meador, MD, G.A. Baker, PhD, **In utero antiepileptic drug exposure: Fetal death and malformations.** Neurology. 2006 August 8; 67(3): 407–412.
- 17.- Cristina Rebordosa et ail. **Seguridad de los fármacos antiepilépticos durante el embarazo.** Med clin, Barce ;2004 122: 675-76.
- 18.- Miia Artama,1* Annukka Ritvanen,et ail **Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy—a population-based cohort study in Finland.** International Journal of Epidemiology 2006;35:280–287.
- 19.- Lewis, B H. Olmes. M.D., Elizabeth **The teratogenicity of anticonvulsant Drugs.** N Engl J Med, Vol. 344, No. 15. April 12, 2001.
- 20.- Alberto Vélez, Paola A. Ortiz, Carolina Sandoval , **Problemas de los hijos de madres con epilepsia.** (Acta Neurol Colomb 2005;21:73-81).
- 21.- J.M. Pardal-Fernández a, M.C. Carrascosa-Romero b, **Embriopatía por ácido valproico con malformaciones graves del sistema nervioso central.** Rev. Neurology 2006; 42 (6): 336-340.
- 22.- Días Silva, Juan José. **Epilepsia.** España, Guías Clínicas 2002; 2 (6)
- 23.- Perucca E. **Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs.** Lancet Neurol. 2005 Nov;4(11):781-6.

Anexo 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Lugar y Fecha ----MEXICO D.F. -----

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: **PREVALENCIA DE MALFORMACIONES CONGENITAS EN HIJOS DE MADRES CON EPILEPSIA EN EL HGO 3**

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número:-----

El objetivo del estudio es: **CONOCER LA PREVALENCIA DE MALFORMACIONES CONGENITAS EN HIJOS DE MADRES EPILEPTICAS**

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: **RESPONDER A UN INTERROGATORIO DIRECTO**

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto. El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE, FIRMA Y MATRÍCULA DEL INVESTIGADOR RESPONSABLE.

DRA. MA. MATILDE ORTIZ PEREZ 99155506--

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio: **5527033406**

TESTIGOS

Clave:2810-009-013

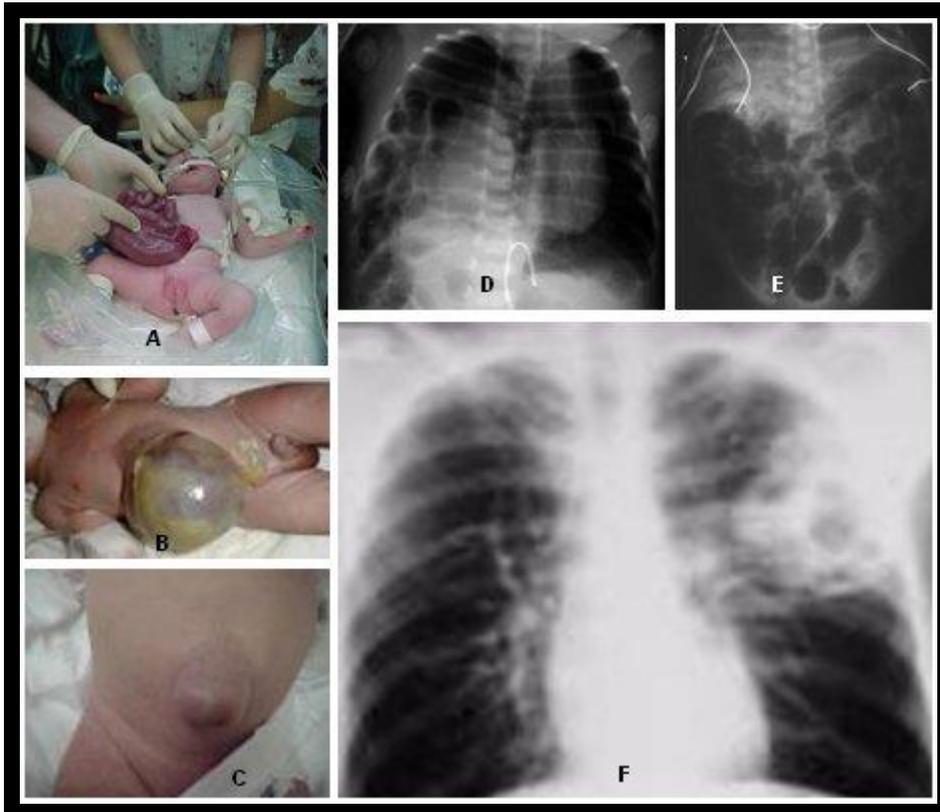
**ANEXO 2
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

ACTIVIDAD	May 08	Jun 08	Jul 08	Ago 08	Sep -08	Oct -08	Dic 08	Ener 09	Feb 09
Investigación bibliográfica	****	****							
Elaboración de protocolo		****	****	****	****	****			
Registro de protocolo							XX		
Presentación al Comité Local de Aceptación							****		
Recolección de datos	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX		
Tabulación de datos								****	
Graficación de datos								****	
Comparación de resultados								****	
Análisis del estudio									****
Conclusión de la investigación									****
Realización de reporte de la investigación									****

ANEXO 3

PRINCIPALES MALFORMACIONES CONGENITAS EN HIJOS DE MADRES

ANEXO 3



Tomado de : Medwave. Año VIII, No. 4, Mayo 2008. **Emergencias Neonatales II**

A: Gastrosquisis B: Onfalocece C: Hernia umbilical D: Hernia diafragmática E: Atresia esofágica F: Malformación adenomatoídea quística del pulmón



Tomado de : Urgencias neonatales neuroquirúrgicas: defectos del tubo neural
En hijo de madre epiléptica. 2008.



Figura 2. Hemangioma lumbosacro en un paciente con médula espinal enclavada.

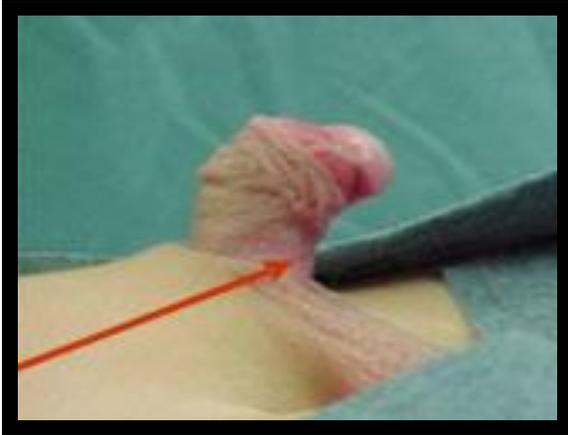
Tomado de : **URGENCIAS PEDIÁTRICAS**



Hipospadias en Recién Nacido



Tomado de : URGENCIAS PEDIATRICAS: Obsérvese el orificio uretral se encuentra situado en la parte ventral del mismo o en el periné.



Hipospadias en RN hijo de madre con epilepsia 2007

Hipoplasia Digital izquierda



Tomado de : Anales de Pediatría Vol.63 Núm. 04



Recién nacido de hijo de madre epiléptica manejada con Topiramato. Observese: ausencia de pulgar

OTRAS PATOLOGIAS REPORTADAS EN LA LITERATURA



RETARDO EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO .Tomado de : Servicio de Pediatría. Hospital de Zumarraga 2007.

**HIPERTELORISMO-LABIO Y PALADAR Tomado de: Pediatría : Medwave. Año VIII,
No. 4 2007**



El paladar hendido (fisura palatina) es una apertura en el paladar, en su longitud que comunica la nariz con la boca. En algunos niños, la fisura palatina se extiende a lo largo de todo el paladar, mientras que otros sólo tienen fisuras parciales