



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
Isidro Espinosa de los Reyes

**“USO DE FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS EN EL EMBARAZO:
RESULTADOS PERINATALES”**

Que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Presenta:

DRA. NILZA GERALDYNE DIAZ ALCOCER

Profesor titular del curso de especialización en Ginecología y Obstetricia:

DR. RODRIGO ZAMORA ESCUDERO

Director de Tesis

DR. RICARDO FIGUEROA DAMIAN

Asesor Metodológico

DRA. ESTIBALITZ LARESGOITI SERVITJE

2016, MÉXICO, DISTRITO FEDERAL





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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

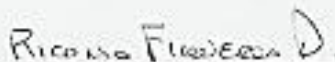
Título de Tesis: "USO DE FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS EN EL EMBARAZO Y RESULTADOS PERINATALES"



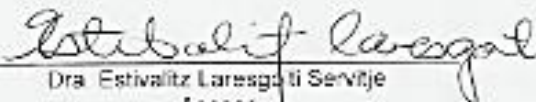
Dr. Enrique Alfonso Gomez Sánchez
Director de Educación en Ciencias de la salud
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Rodrigo Zamora Escudero
Profesor titular del curso en Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Ricardo Figueroa Damian
Director de Tesis
Departamento de producción Editorial
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dra. Estivalitz Laresgati Servitje
Asesor
Profesora del Curso de Procesos Fisiopatológicos
Escuela de Medicina Tecnológico de Monterrey, Campus Ciudad de México

ÍNDICE

	PAGINA
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
OBSJETIVOS E HIPÓTESIS	10
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	28
ANEXOS	29
BIBLIOGRAFIA	35

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno del sistema nervioso central crónico caracterizado por la repetición de dos o más crisis epilépticas no provocadas por una causa inmediatamente identificable.³ La prevalencia en mujeres en edad reproductiva oscila entre el 0.5 y el 1% de la población; durante el embarazo la prevalencia a nivel mundial está estimada en 0.3-0.7%^{1,2}. Es la principal enfermedad neurológica que afecta a las mujeres embarazadas y hasta el 95% de ellas requieren algún tratamiento antiepiléptico.¹

La epilepsia se clasifica de acuerdo al tipo clínico de convulsiones en parciales (cuyo inicio está localizado en un área focal de cerebro) o generalizadas. Las crisis parciales pueden ser simples, complejas o secundariamente generalizadas, con un tipo específico de crisis parciales que corresponde a epilepsia del lóbulo temporal. Las convulsiones generalizadas incluyen crisis de ausencia, tonicoclónicas y mioclónicas. La epilepsia secundaria puede ocurrir en pacientes con trauma cerebral previo, lesiones o masas intracraneales, cirugía cerebral previa o síndrome antifosfolipidos.¹

El principal objetivo del manejo de las pacientes embarazadas es un balance óptimo entre los riesgos maternos y fetales; particularmente evitando las crisis tónico clónicas.⁴ Durante la gestación la frecuencia de las convulsiones permanece sin cambios en el 60% de las pacientes epilépticas, aumenta en el 20% y disminuye en el 20%.³

Factores farmacológicos y no farmacológicos interviene en la concentración de fármacos en el embarazo y el control de la epilepsia. Los factores más relevantes durante el embarazo incluyen: un incremento del 50-80% del flujo renal, incremento de la concentración sérica de estrógenos endógenos, aumento del volumen plasmático y de los depósitos de grasa.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CONTROL DE LA EPILEPSIA DURANTE EL EMBARAZO⁴

Factores de comportamiento

- Emocionales
- Problemas psicosociales
- Falta de sueño
- Miedo por posibles daños de las convulsiones y de los efectos adversos del fármaco
- Desacuerdo en el tratamiento

Cambios fisiológicos

- Náusea y vómitos
- Fatiga
- Alteraciones hormonales

Alteraciones farmacocinéticas

- Absorción intestinal reducida
- Aumento del volumen de distribución
- Alteración en las proteínas de unión
- Aumento del metabolismo
- Incremento de la depuración renal

Fluctuaciones normales de la frecuencia

FARMACOS ANTIEPILEPTICOS.

Es conocido que los fármacos antiepilépticos (FAE) cruzan la barrera placentaria y son teratogénicos. Las malformaciones mayores incluyen: defectos del tubo neural, defectos faciales, cardíacos e hipospadias. Las malformaciones menores incluyen: dismorfias, hipertelorismo, uñas y falanges distales hipoplásicas, e hipoplasia facial. En estudios observacionales prospectivos se ha encontrado riesgo de malformaciones mayores de hasta 6.7% para el valproato de Magnesio como monoterapia, con una relación dosis/efecto significativa. El registro Norteamericano de Fármacos antiepilépticos mostró que el riesgo de malformaciones mayores es de hasta el 15.4% con el uso de politerapia farmacológicas en especial con carbamazepina y valproato de magnesio. Así mismo el uso de Ácido Fólico no solo disminuye la incidencia de defectos del tubo neural, sino que también se observa una mejoría en el IQ de niños expuestos a FAE en estudios a 6 años. ^{1,5}

Los FAE se clasifican en clásicos: ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, etosuximida y clonazepam y de segunda generación. Desde 1990, 16 fármacos de segunda generación se han descrito, incluyendo: lamotrigina, vigabatrina, topiramato, oxcarbazepina, levetiracetam. Se estima que los anteriores son capaces de controlar el 70-80% de casos de epilepsia cuando se utilizan en monoterapia. ^{3,5}

En un estudio de cohorte realizado por Kilic en Dinamarca de 1997-2008, que incluyó un total de 2,928 pacientes expuestas se encontró que el clonazepam, lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina y ácido valproico son los fármacos más empleados en el embarazo. ⁷

El ácido valproico (Depakine ®) es la droga de elección para los pacientes con convulsiones tonicoclónicas, crisis de ausencia y convulsiones mioclónicas y atónicas. Su mecanismo de acción es por medio del bloqueo de los canales de sodio sensibles al voltaje, bloqueo de las corrientes de calcio de umbral bajo y por aumento de la función GABAérgica (inhibitoria). Se ha asociado a una variedad de malformaciones importantes y de menor importancia, incluyendo un aumento de defectos en el tubo neural (espina bífida y anencefalia), fisura palatina y labio leporino, anomalías cardiovasculares, defectos genitourinarios, retraso en el desarrollo neuromotor, autismo y desórdenes endocrinológicos. El riesgo de teratogénesis es superior a otros fármacos antiepilépticos como la carbamazepina. Con una relación establecida entre la dosis y el resultado perinatal. Se recomienda la dosis efectiva más baja posible, idealmente menor de 800-1000 mg/día.

La carbamazepina (Tegretol®) es eficaz para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas, parciales y generalizadas. Su mecanismo de acción es por medio del bloqueo de los canales de sodio sensibles al voltaje. Se asocia a anomalías del sistema nervioso central, principalmente defectos del tubo neural (espina bífida y anencefalia), anomalías cardiovasculares y urinarias, malformaciones craneofaciales (fisura palatina), crecimiento intrauterino restringido y alteraciones en el desarrollo

neuromotor y bajo coeficiente intelectual. Se reporta un riesgo de malformaciones bajo en comparación con otros FAE por lo que algunos autores lo consideran el *fármaco de elección para tratar crisis parciales durante la gestación, junto con la lamotrigina.*

La fenitoína (Epanutin®, Neosidantoína®) es eficaz para el tratamiento de las convulsiones parciales y tónico-clónicas. Su mecanismo de acción es por medio del bloqueo de los canales de sodio sensibles al voltaje. Es una droga con un pequeño rango terapéutico y una farmacocinética no lineal, por lo tanto es importante controlar sus niveles séricos. Se asocia a defectos congénitos cardíacos (defectos septales ventriculares), hipospadia, pie zambo y restricción del crecimiento intrauterino. Característicamente se asocia a un cuadro clínico fetal denominado *Síndrome hidantoínico* (defectos en el palatino, labio leporino, nariz en silla de montar, hipertelorismo, hipoplasia digital, retraso mental).

El fenobarbital (Cardenal®, Luminal®) es tan eficaz como la carbamazepina y la fenitoína en la supresión de ataques tónico-clónicos parciales y generalizados. Su mecanismo de acción es mediante la disminución de la función GABAérgica (inhibición). Se asocia a malformaciones cardíacas (hipoplasia de la válvula mitral, tetralogía de Fallot) y a retraso de crecimiento intrauterino. El riesgo de teratogénesis es, según varios estudios, superior al de la población normal.

La lamotrigina (Lamictal®, Labileno®, Crisomet®) inhibe la liberación de aminoácidos estimulantes como el glutamato y resulta ser un anticonvulsivante muy potente. Tiene una actividad antifolato leve. Se considera un fármaco relativamente seguro, de amplio espectro, y es la alternativa al ácido valproico en el tratamiento de la epilepsia generalizada durante el embarazo. También puede utilizarse en el tratamiento de las crisis parciales. Sin embargo se ha comunicado un aumento de la incidencia de fisuras palatinas en pacientes tratadas con lamotrigina en monoterapia durante el primer trimestre de la gestación (hasta 8,9 por 1000).

El topiramato (Topamax®): es un fármaco antiepiléptico de nueva generación de amplio espectro, y puede utilizarse en monoterapia para tratar una variedad de crisis. Un estudio reciente ha mostrado que el tratamiento en monoterapia durante el primer trimestre de gestación puede asociarse a un aumento de fisuras palatinas.

El levetiracetam (Keppra®) es un fármaco antiepiléptico de amplio espectro que se utiliza con frecuencia en el tratamiento de crisis parciales y generalizadas. La experiencia con levetiracetam es más limitada, pero se han publicado algunas pequeñas series en las que el tratamiento en monoterapia no se ha asociado con malformaciones mayores. Sin embargo es necesaria mayor experiencia para establecer definitivamente su seguridad en el embarazo.

Los Fármacos antiepilépticos de segunda generación poseen perfiles farmacológicos más seguros comparados con los clásicos. Especialmente en relación a los cambios relacionados con efectos hormonales y a teratogenicidad, por lo que su uso en mujeres en edad reproductiva ha aumentado.⁵

JUSTIFICACION

Aunque la mayoría de los hijos de madres epilépticas nacen sanos, estos recién nacidos están en riesgo incrementado de malformaciones congénitas mayores y efectos adversos del neurodesarrollo. La mayor parte de la literatura encuentra consistencias entre estos riesgos y el uso del Valproato de Magnesio; sin embargo la evidencia es menos clara en cuanto al uso de FAE y el peso bajo al nacimiento, nacimiento pretérmino, microcefalia, y APGAR bajo al nacimiento, y si estos riesgos cambian según el fármaco y la poli terapia.⁶ Algunos estudios ya han establecido relación, y aunque se trate de cohortes pequeñas, aumenta la preocupación en cuanto a la seguridad de estos fármacos.⁷

Estudios de cohorte de más de 2000 pacientes expuestas a FAE, han encontrado Riesgo de nacimiento pretérmino en usuarias de antiepilépticos; pero al comparar únicamente a mujeres con diagnóstico de epilepsia (con FAE vs no FAE), no se encuentra diferencia significativa.

En cuanto al peso bajo al nacimiento (<2500 gr), se ha encontrado un aumento de 4.7 al 6.1% en mujeres expuestas a FAE, sin ser estadísticamente significativo.⁷ Con una mayor relación al uso de clonazepam, carbamazepina, ácido valproico y lamotrigina. Así mismo el riesgo para ser pequeño para edad gestacional en expuestos a fármacos antiepilépticos es mayor en relación a no expuestas, con un riesgo ajustado de 1.06 (IC 95% de 0.97-1.15), encontrándose relación con monoterapia a base de clonazepam, carbamazepina, oxcarbacepina, ácido valproico y topiramato⁷. Artama y colaboradores en el 2013 encontraron relación entre uso de clonazepam, carbamazepina, oxcarbacepina y topiramato con Restricción del crecimiento Intrauterino⁸.

Existe evidencia sustancial de que la exposición a Valproato de sodio guarda una relación dosis- dependiente con teratogénesis, y alguna evidencia de que la exposición intra uterina a otros fármacos antiepilépticos podría estar relacionado de igual manera con teratogénesis. Sin embargo, existen estudios que han demostrado que las tasas de malformaciones en exposición en monoterapia en el primer trimestre, de fármacos diferentes al ácido valproico, no son estadísticamente significativas.

⁹ El antecedente de hijos con malformaciones, por su parte, se ha visto que incrementa el riesgo de malformaciones en un nuevo embarazo, si la mujer continúa con el mismo FAE.¹⁰

Existe una creciente preocupación acerca del retraso en el desarrollo en hijos de madres con epilepsia. Estudios en niños han demostrado menor inteligencia, problemas en la educación, deficiencias cognitivas, alteraciones en la memoria, comportamiento y alteraciones en la motricidad fina^{11,18}. Los factores que más se han asociado incluyen a la epilepsia materna, la frecuencia de convulsiones en el embarazo, la deficiencia de folatos y otros nutrientes, la exposición in utero a Fármacos antiepilépticos, así como el IQ materno y el ambiente social en el que se desarrolla el niño. Ganstrom y Gaily observaron que las alteraciones en el desarrollo neurológico eran más frecuentes en los primeros dos años de vida¹².

Se ha demostrado que hasta un tercio de los niños de madres expuestas a Antiepilépticos en el embarazo presentan un menor desarrollo cognitivo y motor en la infancia. Aunque aún existe controversia si el tipo y número de convulsiones durante el embarazo predispone a las diferencias en el desarrollo, sí se ha encontrado relación en cuanto al uso de polifarmacia durante el embarazo¹³.

De la misma manera se ha demostrado que los hijos de mujeres con epilepsia expuestos a FAE tienen más problemas de conducta y menor capacidad de atención y memoria, en comparación con aquellos que no tuvieron exposición in útero¹⁴.

El Centro de control y prevención de enfermedades de Estados Unidos de América recomienda en la actualidad la suplementación con al menos 0.4 mg al día de folatos, ya que existe evidencia que sugiere que mejora el neurodesarrollo, reduciendo el riesgo de retraso en el lenguaje; y, aunque existen estudios en los que las concentraciones de folatos en el plasma y los eritrocitos no se han relacionado significativamente con el neurodesarrollo,^{15,16} la Academia Americana de Neurología recomienda la prescripción de al menos 0.4 mg de ácido fólico al día en mujeres que usan FAE.¹⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Estudios previos han demostrado que el riesgo de que se presenten malformaciones congénitas mayores en un embarazo se duplica con el uso de antiepilépticos. Aunado a lo anterior cuando se emplean régimen de poli terapia el riesgo se triplica, en especial cuando está incluido el ácido Valproico. Los riesgos están relacionados con el tipo de medicamento utilizado, y algunos investigadores han sugerido que la teratogenicidad incrementa de manera dosis/dependiente.

Los estudios en cuanto a la relación con el peso bajo al nacimiento, peso baso bajo para la edad gestacional y Restricción del crecimiento, presentan una tendencia a la relación con politerapia y el efecto Dosis/ dependiente, pero esta relación está menos estudiada y no se ha establecido en nuestra población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El uso de fármacos anticonvulsivantes en mujeres con diagnóstico de epilepsia y embarazo, que se encuentran en control prenatal en un hospital de tercer nivel, ¿está relacionado con malos resultados perinatales?

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo principal

Evaluar los resultados perinatales en mujeres con diagnóstico de epilepsia que estuvieron expuestas a medicamentos anticonvulsivantes durante el embarazo con control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo de enero de 2010 a Julio del 2014

Objetivos específicos

- Describir los fármacos anticonvulsivantes más empleados durante el embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo de enero de 2010 a Julio del 2014
- Describir los tipos de Crisis convulsivas más frecuentes en mujeres que acudieron a control prenatal con Diagnóstico de epilepsia y embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo de enero de 2010 a Julio del 2014
- Describir los principales resultados perinatales adversos encontrados en mujeres con diagnóstico de epilepsia y embarazo entre el periodo de enero de 2010 a julio del 2014
- Comparar los resultados perinatales entre mujeres con diagnóstico de epilepsia que no emplearon fármacos anti-epilépticos durante el embarazo y aquellas manejadas con mono y poli terapia.
- Comparar los resultados perinatales en mujeres con diagnóstico de epilepsia y embarazo, dependiendo del tiempo de diagnóstico, tiempo de control previo al embarazo, tipo de fármaco empleado, número de crisis convulsivas durante la gestación y aumento de dosis durante la gestación
- Comparar el número de hijos de madres epilépticas que requirieron evaluación neurológica al nacimiento, dependiendo si recibieron monoterapia, poli terapia o no recibieron terapia durante el embarazo.

HIPÓTESIS ALTERNA

El uso de fármacos antiepilépticos en mono o politerapia está relacionado con mayor número de resultados perinatales adversos en mujeres con diagnóstico de epilepsia y embarazo

HIPÓTESIS NULA

El uso de fármacos antiepilépticos en mono o politerapia no está relacionado con mayor número de resultados perinatales adversos en mujeres con diagnóstico de epilepsia y embarazo

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN

De acuerdo al tipo de investigación se trata de un estudio Observacional, Transversal y analítico, realizado en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes durante 9 meses aproximadamente, en el que se realizó revisión de Expedientes clínicos de mujeres con diagnóstico de Epilepsia y embarazo. En este estudio se dividieron a las pacientes en tres grupos de acuerdo al uso de fármacos antiepilépticos durante la gestación en pacientes sin tratamiento, con monoterapia o politerapia

UNIVERSO, MÉTODO DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Universo: Se identificaron las mujeres embarazadas con diagnóstico de epilepsia y embarazo que acudieron a control prenatal en un hospital de tercer nivel (Instituto Nacional de Perinatología) en el periodo comprendido de Enero de 2010 a Julio de 2014. Se obtuvieron un total de 485 números de expedientes.

Método de muestreo: Se obtuvieron los nombres de las pacientes de la base de datos del Departamento de Epidemiología del Hospital. La información se obtuvo posteriormente del expediente clínico de las pacientes.

Tamaño de la muestra: No se realizó un análisis de poder para calcular el tamaño de la muestra, ya que se realizó un estudio retrospectivo en el cual se incluyeron los casos de epilepsia y embarazo en el INPer en un periodo de tiempo.

Criterios de inclusión: Mujeres con diagnóstico de epilepsia y embarazo atendidas en el INPer. Se **incluyeron** todos aquellos expedientes que se encontraban completos en archivo clínico y que contienen información hasta la resolución del embarazo.

Criterios de exclusión: Se excluyeron aquellas pacientes que no completaron el control prenatal en el instituto, que no contaran con información completa y aquellas cuyos expedientes no se localizaron en Archivo clínico.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

Variables Dependientes:

Alteraciones en ultrasonido de primer trimestre, alteraciones en el ultrasonido estructural, peso bajo en ultrasonido de tercer trimestre, restricción del crecimiento intrauterino, forma de resolución del embarazo, semanas a la resolución, malformaciones en el recién nacido, APGAR a minuto y a los 5 minutos, peso para la edad gestacional al nacimiento, destino neonatal, días de estancia intrahospitalaria, evaluación neurológica del recién nacido y envío a seguimiento pediátrico.

Variables Independientes:

Tipo de crisis epilépticas, uso de fármacos previos al embarazo, el uso de fármacos antiepilépticos en mono o politerapia durante los tres trimestres de la gestación., tiempo de control previo a la gestación, uso de ácido fólico pre-gestacional y gestacional, valoraciones por neurología, numero de hospitalizaciones durante el embarazo, ingresos a la terapia intensiva.

VARIABLES DEPENDIENTES

<i>VARIABLE</i>	<i>DEFINICION</i>
<i>Alteraciones en el USG de primer trimestre</i>	Pacientes en las que se reportaron hallazgos anormales en el ultrasonido realizado entre la semana 11 – 13.6 por el servicio de Medicina Fetal
<i>Alteraciones en el USG estructural</i>	Pacientes en las que se reportaron hallazgos anormales en el ultrasonido realizado entre la semana 18-22.6 por el servicio de Medicina Fetal
<i>Peso bajo para edad gestacional</i>	Pacientes con reporte de peso fetal por debajo del percentil 10, pero mayor del percentil 3, para edad y sexo, en el USG del tercer trimestre
<i>Restricción del crecimiento Intrauterino</i>	Pacientes con reporte de peso fetal menor del percentil 3, o menor del percentil 10 con alteraciones en la hemodinamia
<i>Forma de resolución del embarazo</i>	Se define como la vía de nacimiento en parto, clasificándose en legrado, parto eutócico, parto instrumentado o cesárea
<i>Semanas a la resolución</i>	Edad gestacional en semanas, en las que se concluye la gestación. Se definió como Nacimiento pre-término aquellos ocurridos entre la semana 28 a la semana 37 de gestación ya sea por parto o cesárea. Nacimiento inmaduro entre la semana 20 a 27.6 de gestación y aborto antes de la semana 20 de gestación
<i>Malformaciones en el Recién Nacido</i>	Se incluyeron alteraciones estructurales reportadas por el servicio de neonatología en el momento de la revisión inicial del Recién Nacido
<i>APGAR</i>	Calificación de APGAR al primer minuto y a los 5 minutos otorgado por el servicio de Neonatología, durante la revisión inicial del recién nacido
<i>Peso al nacimiento</i>	Peso bajo al nacimiento se define como aquellos recién nacidos con peso menor a 2500 gr, peso muy bajo al nacimiento con peso menor a 1500 gr y peso extremadamente bajo aquellos con menos de 1000 gr. Peso adecuado para la edad gestacional abarca del percentil 10 al 90 según la

	edad gestacional al nacimiento, pequeño para la edad gestacional aquellos recién nacidos con peso por debajo del percentil 10 y grande para la edad gestacional aquellos por arriba del percentil 90.
<i>Destino Neonatal</i>	Definido como el sitio al que se destinó el recién nacido, posterior a la revisión inicial. Se incluye: alojamiento conjunto con la madre, Cunero de transición, Unidad de cuidados intermedios y Unidad de cuidados intensivos.
<i>Evaluación neurológica del Recién Nacido</i>	Requerimiento de valoración del recién nacido, por el servicio de neurología, posterior al egreso de hospitalización
<i>Seguimiento pediátrico</i>	Se define como citas otorgadas en consulta externa posterior a la edad neonatal en el servicio de Seguimiento Pediátrico del Instituto

VARIABLES INDEPENDIENTES

<i>VARIABLE</i>	<i>DEFINICIÓN</i>
<i>Tipo de Crisis</i>	Definido clínicamente como el tipo de crisis epiléptica que presenta la paciente. Pudiendo ser crisis parciales, tónico-clónicas generalizadas, de ausencia y mioclónicas.
<i>Uso de fármacos previo al embarazo</i>	Tipo de fármacos o fármacos, y dosis empleadas antes del diagnóstico de la gestación
<i>Tipo de tratamiento según el trimestre de la gestación</i>	Se definió como grupo de mono-terapia aquellas pacientes con uso de un solo fármaco y politerapia con el uso de dos o más fármacos durante el primer, segundo o tercer trimestre de la gestación.
<i>Tiempo de control</i>	Tiempo transcurrido entre la última crisis y el diagnóstico de la gestación, definido en meses.

<i>Uso de ácido fólico pre gestacional</i>	Empleo de ácido fólico previo al inicio del control prenatal.
<i>Uso de ácido fólico gestacional</i>	Empleo de ácido fólico posterior al diagnóstico de la gestación y hasta la resolución, considerando como dosis óptima 5 mg cada 24 horas
<i>Valoraciones por Neurología</i>	Total de consultas recibidas por parte del servicio de Neurología del INPer, a partir del inicio del control prenatal hasta la resolución del embarazo
<i>Hospitalizaciones</i>	Número de ingresos hospitalarios secundarios a crisis convulsivas desde el inicio del control prenatal y hasta la resolución del embarazo
<i>Ingresos a Unidad de Cuidados Intensivos</i>	Número de ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos, secundario a crisis convulsivas o estatus epiléptico, durante el control prenatal o el puerperio.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (Statistics Program for the Social Sciences) de IBM, versión 22. Se realizó estadística descriptiva de los datos y posteriormente se realizaron diferentes pruebas de estadísticas inferencial. Se consideró una probabilidad de error alfa menor de 0.05 como resultado estadísticamente significativo.

OBJETIVOS

HIPOTESIS

PRUEBA ESTADÍSTICA

<i>Describir los fármacos anticonvulsivantes más empleados durante el embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo de enero de 2010 a Julio del 2014</i>	Los fármacos más empleados en los tres trimestres del embarazo, de acuerdo a la literatura, son ácido valproico, lamotrigina, oxcarbacepina y carbamazepina	Frecuencias y porcentajes
--	---	---------------------------

<p><i>Describir los principales resultados perinatales adversos encontrados en mujeres con diagnóstico de epilepsia y embarazo entre el periodo de enero de 2010 a julio del 2014</i></p>	<p>Los principales resultados perinatales encontrados serán Feto pequeño para edad gestacional, peso bajo al nacimiento y peso bajo para edad/sexo del recién nacido</p>	<p>Frecuencias y porcentajes</p>
<p><i>Comparar los resultados perinatales entre mujeres con diagnóstico de epilepsia que no emplearon fármacos anti-epilépticos durante el embarazo y aquellas manejadas con mono y poli terapia.</i></p>	<p>Encontraremos mayor prevalencia de Feto pequeño por USG, Nacimientos pretérmino, peso bajo al nacimiento, peso bajo para edad gestacional y APGAR bajo en pacientes con terapia anticonvulsivante que en las que no recibieron tratamiento.</p>	<p>Tablas de contingencia y chi cuadrada, ANOVA, U-Mann Whitney, correlacion de Pearson</p>
<p><i>Evaluar diferencias en número de medicamentos y/o dosis de medicamentos recibidos por las pacientes entre los tres trimestres del embarazo y previo al embarazo</i></p>	<p>La dosis necesaria y/o el numero de medicamentos para controlar crisis convulsivas durante el embarazo sera diferente a lo largo del embarazo</p>	<p>Kruskall Wallis y Friedman</p>
<p><i>Comparar el número de hijos de madres epilépticas que requirieron evaluación neurológica al nacimiento, dependiendo si recibieron monoterapia, poli terapia o no recibieron terapia durante el embarazo.</i></p>	<p>Será más prevalente la necesidad de seguimiento por neurología pediátrica en hijos de madres epilépticas que estuvieron en politerapia.</p>	<p>Tabla de contingencia</p>

RESULTADOS

Se encontraron un total de 223 expedientes de pacientes con diagnóstico de epilepsia y embarazo en el periodo de enero de 2010 a julio de 2014 reportadas por el servicio de estadística. Se excluyeron un total de 14 pacientes: 2 pacientes por presentar Embarazo gemelar, 6 pacientes no completaron el control prenatal en el INPer y en 6 casos se descartó el diagnóstico de epilepsia durante el control prenatal. Se incluyeron en la base de datos 149 pacientes con diagnóstico de epilepsia y embarazo.

ANALISIS DESCRIPTIVO

Las características sociodemográficas de las pacientes incluidas en el estudio se presentan en la **TABLA 1**. El tipo de crisis más frecuente fueron las tónico clónicas (56%), seguidas de las crisis parciales con 27% y las de ausencia en un 9%, reportándose 8 pacientes (5%) con mioclonia juvenil, 1 paciente con Epilepsia Límbica y 1 con Epilepsia de Janz. Del total de pacientes, 112 (75.2%) no contaban con estudio de imagen, 13 (8.7%) tenían un reporte normal y 24 (16.1%) contaba con un resultado anormal. Dentro de las alteraciones reportadas por imagen la más frecuente fue cavernoma con 4%, cisticercosis con 2.7% y Esclerosis medial con 2.7%. Se realizaron EEG 126 pacientes, de las cuales 32 (21.5%) tuvieron un reporte Normal y 93 (62.4%) se reportaron como anormales.

En cuanto a las comorbilidades, 110 pacientes (73.8%) no presentó ninguna, mientras que de las 39 pacientes con comorbilidades, las más frecuentes fueron Trastorno límite de la personalidad (25.6%), Déficit de Atención e hiperactividad (7.6%), Hipotiroidismo (10.2%) y Diabetes Mellitus y/o gestacional (10.2%).

Aunque el 61% de las pacientes no utilizó Ácido Fólico pre gestacional, 106 (71%) utilizaba 5 mg/día de ácido fólico durante la gestación. Del total de pacientes 12 (8.1%) refirió alguna toxicomanía, 8(5.4%) consumía alcohol y 10 (6.7%) refirió tabaquismo. No encontramos antecedentes de malformaciones fetales en 144 (96.6%) de las pacientes, registrándose únicamente 2 casos (1.3%) de Hidrocefalia, 1 (0.7%) de cranea y 1 (0.7%) de anencefalia.

En cuanto al uso de anticonvulsivos antes del embarazo, 62% de las pacientes empleaban un solo fármaco, 14.1% dos o más y 23.5% no usaba ninguno. Siendo el anticonvulsivo pre-gestacional más frecuente el Valproato de Magnesio con 24.2%, seguido de la carbamazepina con 18.1% y la fenitoína con 6.7%

En el primer trimestre de la gestación, 54 (36.2%) no usó ningún fármaco, 79 (53%) usaba monoterapia y 16 (10.7%) dos o más fármacos. El principal fármaco en el primer trimestre fue Valproato de magnesio en 26 pacientes (17.4%), seguido de carbamazepina en 24 (16.1%) y Lamotrigina en 10 pacientes (6.7%). En las pacientes con politerapia, se usó principalmente carbamazepina en 13 (81%) de las pacientes con politerapia. **GRÁFICO 1**

En el segundo trimestre, del total de 147 pacientes, encontramos 35 (23.5%) de pacientes sin tratamiento, 91(61.1%) con monoterapia y 21(14.1%) con politerapia. El Valproato continúa siendo el principal fármaco utilizado por 47 pacientes (36%), 39(26.2%) en monoterapia y 8 (5.5%) en combinación con otro fármaco. La carbamazepina se usó en 34 (23.1%) pacientes, 22 (14.8%) en monoterapia y 12 (8.1%) en combinación con algún otro fármaco. **GRÁFICO 2**

De las 142 pacientes que llegaron a tercer trimestre, 22 (14.8%) permanecieron sin tratamiento, 103 (69.1%) usaban un fármaco y 17 (11.4%) politerapia. El Valproato de uso en 48 pacientes (33.8%), 42(29%) como monoterapia y en 6(4.2%) en combinación con carbamazepina y/o lamotrigina. La carbamazepina se usó en 36(25.3%), siendo 26 (18.3%) monoterapia y en 10(7%) en combinación con otros fármacos, principalmente lamotrigina, Valproato y lamotrigina. **GRÁFICO 3**

El 45.6% de las pacientes presentó crisis convulsivas durante la gestación, 20.8% presentó únicamente una crisis, 10.7% dos crisis, 6.7% presentó 3 convulsiones y 4% presentaron 10 o más crisis durante la gestación. De ellas, 39 pacientes (26.1%) requirieron hospitalización por descontrol epiléptico en algún momento de la gestación, 6 de las cuales ameritaron 3 o más ingresos.

Únicamente 33 pacientes contaron con USG de primer trimestre, de ellos 26 (78%) se reportó normal, de los 7 (21%) con alteraciones 6 correspondían a Notch uni o bilateral y 1 a regurgitación tricuspídea. A 98 pacientes (68%) se le realizó USG Estructural, reportándose normal en 80 pacientes. Las principales alteraciones registradas fueron Notch anormal (2.7%), y dilatación de pelvículas renales (2.7%), foco hiperecogénico (2.7%) y Arnold Chiari (1.3%)

Encontramos reporte de USG de tercer trimestre en 139 (92.6%) de las pacientes. Los principales hallazgos fueron Feto pequeño para edad gestacional (<percentil 10) en 17 pacientes (12%), RCIU en 20 pacientes (14.4%), feto grande para edad gestacional en 14 (10.0%); otras alteraciones reportadas incluyen polihidramnios (<1%), defecto del tubo neural (<1%), oligohidramnios (<1%)

De las 149 pacientes 3 (2.0%) tuvieron pérdida de la gestación antes de la semana 20 y 142 (95.3%) llegaron al tercer trimestre. La edad gestacional a la resolución se muestra en el **GRÁFICO 4**. La principal vía de resolución fue Cesárea en 97 pacientes (65.1%), seguida de eutocia en 44 (29.5%). Las principales indicación para resolución vía abdominal fueron: desproporción cefalopélvica (12.8%), riesgo de pérdida del bienestar fetal (10.7%), electiva (10.1%) y por epilepsia en descontrol (6%). **(GRAFICO 5)**.

En 115 (77.2%) el embarazo se resolvió entre la semana 37-40.6, con 24 nacimientos (16.7%) pretérmino. Las principales complicaciones durante la resolución del embarazo fueron hipotonía uterina (6%) y desgarros perineales (2.7%), el 80.5% de las pacientes presentó un sangrado menos de 500 ml, 17.4% de 500-999 ml y 2% sangrado > 1000 ml.

De los 146 nacimientos después de las 20 sdg, 144 (96.6%) fueron nacidos vivos, un óbito de segundo trimestre y uno de tercer trimestre, siendo 48% de sexo masculino y 52% de sexo femenino. El peso al nacimiento fue de >2500 gr en 121 recién nacidos, de 2000-2499 en 17, 1500-1999 en 3 y <1000 gr en 5 recién nacidos (**GRÁFICO 6**). De los recién nacidos de tercer trimestre (142 recién nacidos), encontramos peso muy bajo por edad y sexo en 15 (8.4%), peso bajo en 29 (20.4%), peso normal en 94(66.1%) y peso grande en 4(2.8%). Según el percentil de peso al nacimiento 2.9% se encontró por debajo del percentil 10, y el 10.8% por arriba del percentil 90

Los principales hallazgos en el Recién nacido reportados al nacimiento fueron hidrocele en 4 recién nacidos y criptorquidia en 2, representando el 5.6% y el 2.8% del total de RN

masculinos. **(TABLA 2)** Cabe mencionar que se presentó dificultad respiratoria en 24 (16.7%) de los 144 Recién nacidos vivos, requiriendo apoyo ventilatorio. Así mismo la calificación de APGAR al minuto fue >6 en 92% de los casos y a los 5 minutos en el 100%

El destino neonatal fue alojamiento conjunto en 88 (61.1%) de los RN vivos, Cunero de transición en 42 (29.1%), Unidad de cuidados intermedios en 8(5%) y UCIN en 3(2%) **(GRÁFICO 7)**. Uno de los RN fallece en el primer día de vida por sepsis neonatal. Los días de estancia hospitalaria fueron de <72 horas en 66.4% de los RN, <1 semana en 20.1%, de 1-4 semanas en 4.7% y >4 semanas en 2.0%; 2 Recién nacidos fueron trasladados a otro hospital. Únicamente se encontraron 15 expedientes de niños que continuaron en el servicio de seguimiento pediátrico posterior al egreso hospitalario.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO INFERENCIAL

Se realizaron pruebas de Kruskal Wallis para evaluar si existen diferencias en el número de fármacos que reciben las pacientes antes del embarazo, durante el primero, segundo y tercer trimestre según el número de años de diagnóstico de epilepsia. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de medicamentos que reciben previo al embarazo ($p=0.27$), durante el primer trimestre ($p=0.066$), durante el segundo trimestre ($p=0.85$), durante el tercer trimestre ($p=0.27$).

Se realizaron pruebas de medidas repetidas no paramétricas de Friedman para evaluar si existen diferencias entre las dosis de medicamentos que recibieron las pacientes antes del embarazo, en el primer, segundo y tercer trimestre. Se realizaron pruebas para los fármacos más comúnmente utilizados (carbamazepina, Valproato, fenitoína y lamotrigina). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las dosis de medicamentos que recibieron las pacientes entre

primer, segundo y tercer trimestres y la dosis pregestacional. En la **TABLA 3** se encuentran los resultados de las pruebas de Friedman

Se realizaron tablas de contingencia para evaluar asociación entre el tipo de crisis y el peso para edad gestacional (adecuado, bajo, normal y grande), la presencia de retraso en crecimiento intrauterino, el desarrollo de fetos para grandes para edad gestacional y el destino del neonato (alojamiento conjunto, transición, UCIREN, UCIN, fallecimiento y aborto). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para estas pruebas de χ^2 .

La asociación entre el número de fármacos usados durante el primer, segundo y tercer trimestre y el peso para edad gestacional, a presencia de retraso en el crecimiento intrauterino, la presencia de feto grande para edad gestacional y el destino del neonato también se evaluaron realizando tablas de contingencia.

Se encontraron asociaciones significativas entre el número de fármacos usados previo al embarazo y el peso para la edad gestacional $X^2(6)=15.9$, $p=0.014$, Cramers's $V=0.23$. Después de realizar corrección de Bonferroni, se encuentra asociación entre la ausencia de medicamentos antiepilépticos previos al embarazo y peso normal y bajo al nacimiento ($p<0.002$ y $p=0.001$, respectivamente), las pacientes que recibían un medicamento previo a su embarazo tuvieron neonatos con peso normal comparado con el resto de las pacientes ($p=0.001$)

No se encontraron asociaciones entre el número de fármacos del primer y segundo trimestre. Sin embargo, se encontraron asociaciones significativas entre el número de fármacos usados en el tercer trimestre y el peso para la edad gestacional $X^2(6)=21.94$, $p=0.001$, Cramers's $V=0.27$. Después de realizar corrección de Bonferroni, se encuentra asociación entre la ausencia de medicamentos antiepilépticos en el tercer trimestre y peso bajo al nacimiento ($p<0.0001$) y las pacientes que

recibieron un medicamento en el tercer trimestre del embarazo tuvieron neonatos con peso normal ($p=0.001$)

Se encontraron asociaciones significativas entre el número de fármacos usados en el tercer trimestre y el destino del neonato $X^2(8)=18.85$, $p=0.016$, Cramers's $V=0.25$. Después de realizar corrección de Bonferroni, se encuentra asociación entre el recibir un solo medicamento en el tercer trimestre del embarazo con el destino neonatal alojamiento conjunto ($p=0.001$)

Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) para evaluar si existen diferencias en el peso del neonato según el tipo de medicamento o medicamentos que recibió la madre durante el embarazo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas $F(1,129)=1.10$, $p=0.35$, $\eta^2=0.14$. Las medias de peso neonatal para cada fármaco se encuentran en la **TABLA 4** y se pueden observar en el **GRÁFICO 8**

Las tablas de contingencia de 2X3 que se realizaron para evaluar asociación entre número de medicamentos utilizados y la necesidad de evaluación neurológica de los hijos de mujeres embarazadas con epilepsia muestran que no hay asociación entre el número de medicamentos usados previo al embarazo ($p=0.95$) y durante el primer trimestre ($p=0.79$), segundo trimestre ($p=0.51$) y el tercer trimestre ($p=0.51$), y la necesidad de evaluación neurológica de los neonatos.

Se realizó una prueba de U de Mann Whitney para evaluar si existe diferencia en el número de crisis convulsivas que presentaron las mujeres durante el embarazo y la presencia de retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU) y de parto pretérmino. El mínimo de crisis fueron 0 y el máximo 200. No se encontró diferencia significativa entre el número de crisis convulsivas y la presencia de RCIU $z=-2.53$, $p=0.80$. Tampoco se encontró diferencia entre el número de crisis convulsivas y la presencia de parto pretérmino, $z=0.44$, $p=0.65$

Finalmente se realizó una correlación de Pearson para evaluar la relación entre las dosis de Valproato (el fármaco más comúnmente utilizado) y el APGAR del neonato al minuto y a los 5 minutos. Existe una correlación negativa entre el APGAR al primer minuto y la dosis de Valproato $\neq 0$ en el tercer trimestre ($r=-0.407$, $p=0.005$). No existen correlaciones significativas entre APGAR a los 5 minutos ni en el primer y segundo trimestre.

DISCUSIÓN

Los fármacos más empleados en las pacientes en control prenatal con diagnóstico de epilepsia en este estudio son el Valproato de Magnesio, carbamacepina y lamotrigina, lo que coincide con lo reportado por la literatura internacional⁷. Pese a que se reporta que hasta el 20% de las pacientes tendrá un mayor número de crisis convulsivas durante la gestación, no se encontró diferencia significativa entre las dosis de fármacos pregestacional, en el primer, segundo o tercer trimestre.

Estudios prospectivos han registrado tasas de malformaciones mayores del 6.7% con Valproato y de hasta un 15.4% con el uso de politerapia^{1,5}; en este estudio encontramos únicamente 2 casos de defectos de tubo neural, sin relación estadísticamente significativa. Cabe mencionar que el uso de ácido fólico de 5 mg/día se encontró en el 71% de las mujeres en control prenatal, lo cual se reconoce como factor protector para defectos del tubo neural

Estudios de cohorte han mostrado una mayor prevalencia de peso bajo al nacimiento en hijos de madre que usan antiepilépticos, en especial con el uso de Valproato de Magnesio, registrando un riesgo de 1.06 en relación a las no expuestas⁶; en el presente estudio al comparar el uso de mono o politerapia durante el embarazo con peso bajo para edad gestacional al nacimiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, de igual manera no encontramos relación significativa entre el tipo de fármaco y el peso del recién nacido, esto probablemente debido a la diversidad de fármacos empleados y a que el tamaño de muestra no fue suficiente para demostrar una relación, sobre todo en relación a estas variables que incluían más de un medicamento.

Llama la atención que sí se encuentra una asociación significativa entre el no usar fármacos antiepilépticos en el tercer trimestre y el bajo peso al nacimiento; siendo la mayoría de los neonatos con peso normal hijos de madres que usaban un solo fármaco durante el embarazo ($p=0.001$); No se estableció relación significativa entre el uso de politerapia y el bajo peso al nacimiento.

Pennel y cols en el 2012 registraron una menor calificación de APGAR al minuto con el uso de antiepilépticos, en especial de Valproato de Mg; En nuestro estudio a pesar que la calificación de APGAR al minuto fue >6 en 92% de los casos, sí se encontró una correlación entre la dosis de Valproato en el tercer trimestre y el APGAR al primer minuto ($p=0.005$), lo que concuerda con lo establecido por la literatura internacional.

El destino neonatal, fue Alojamiento conjunto en la mayoría de las mujeres con uso de monoterapia, con una relación estadísticamente significativa; no encontrando relación significativa del uso de politerapia con el ingreso a cuidados intermedios o cuidados intensivos neonatales. Así mismo no se estableció relación entre el número de crisis durante la gestación y el nacimiento pretérmino o la restricción del crecimiento.

Pese a que estudios internacionales han demostrado la relación entre la exposición a fármacos antiepilépticos durante la gestación con el desarrollo cognitivo y motor en la infancia^{12,13,14}, no se estableció diferencia significativa entre el número de fármacos empleados en el control prenatal y la referencia para evaluación neurológica del recién nacido en la población estudiada.

CONCLUSIONES

La epilepsia es la principal afección neurológica de las mujeres embarazadas, un adecuado control prenatal y el uso de ácido fólico disminuyen la incidencia de malformaciones mayores y defectos del tubo neural.

El peso bajo al nacimiento se ha encontrado en relación con politerapia, en especial con uso de lamotrigina, Valproato y carbamacepina en algunos estudios de cohorte, sin embargo en el presente estudio no se pudo demostrar una relación entre el tipo de fármaco ni el uso de politerapia con restricción del crecimiento ni peso bajo al nacimiento.

El desenlace perinatal de las pacientes con diagnóstico de epilepsia no parece guardar una relación significativa con el tipo de crisis, fármaco usado ni con el empleo de mono o politerapia para el control de las crisis convulsivas. Existiendo mayor probabilidad de peso adecuado para edad gestacional y destino neonatal en alojamiento conjunto en el uso de un solo fármaco en comparación con politerapia o no usar antiepilépticos.

No se pudo establecer relación significativa entre RCIU, peso bajo al nacimiento, malformaciones mayores, APGAR bajo, ingreso a unidad de cuidados intermedios o intensivos, ni requerimiento de valoración neurológica al nacimiento con el uso de polifarmacia.

ANEXOS

TABLA 1. CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS

	MEDIA	MEDIANA	DESV. ESTÁNDAR	MINIMO	MAXIMO
Edad	25.42	25.00	6.136	15	39
Nivel Socio Económico	1.980	2.000	.8176	1.0	5.0
Escolaridad (Años)	10.893	10.000	3.2386	3.0	20.0
Gestas	1.72	1.00	.973	1	5
Tiempo de control (Meses)	20.88	8.00	35.044	0	240
Años de Diagnostico	10.21	9.00	6.993	0	30

GRAFICO 1: TIPO DE FÁRMACOS USADOS EN EL 1ER TRIMESTRE

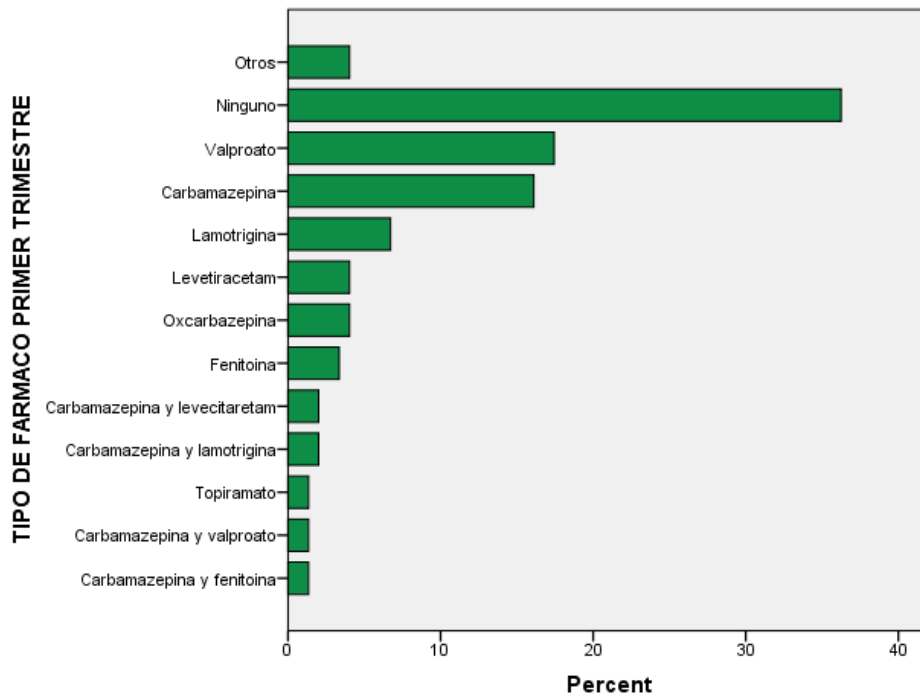


GRAFICO2: TIPO DE FÁRMACOS USADOS EN EL 2DO TRIMESTRE

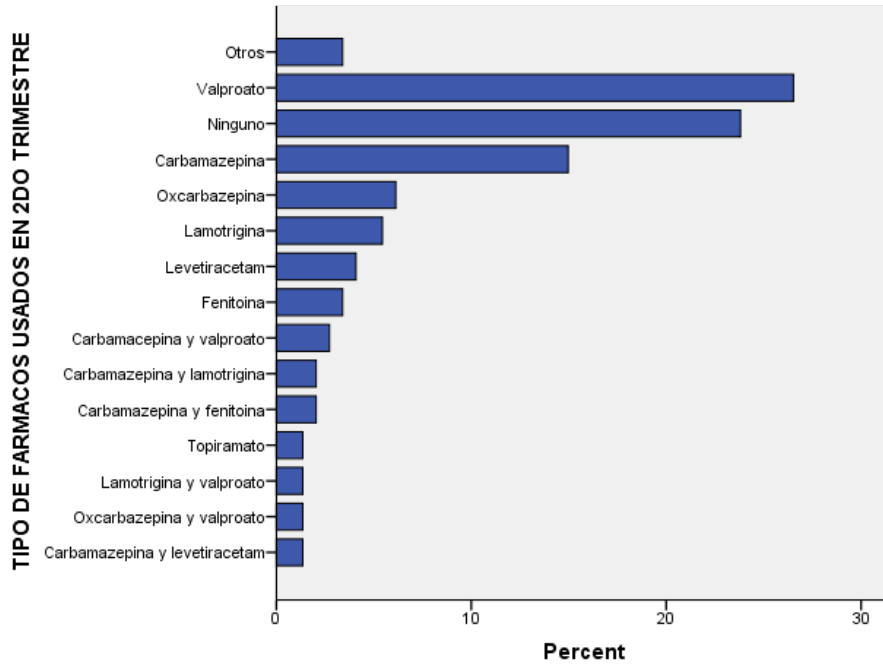


GRAFICO 3: TIPO DE FÁRMACOS USADOS EN EL 3ER TRIMESTRE

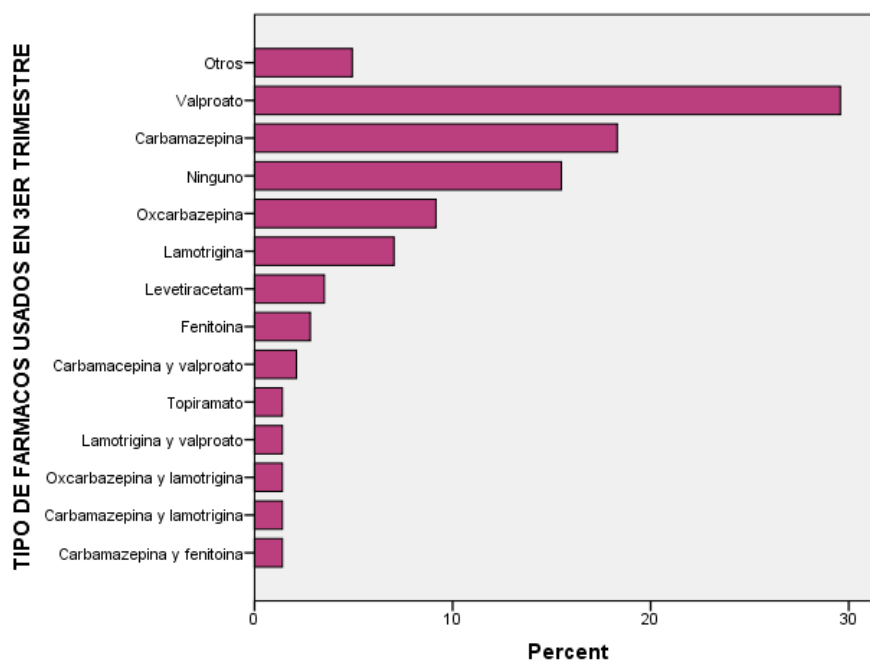


GRÁFICO 4: SEMANAS DE GESTACIÓN A LA RESOLUCIÓN

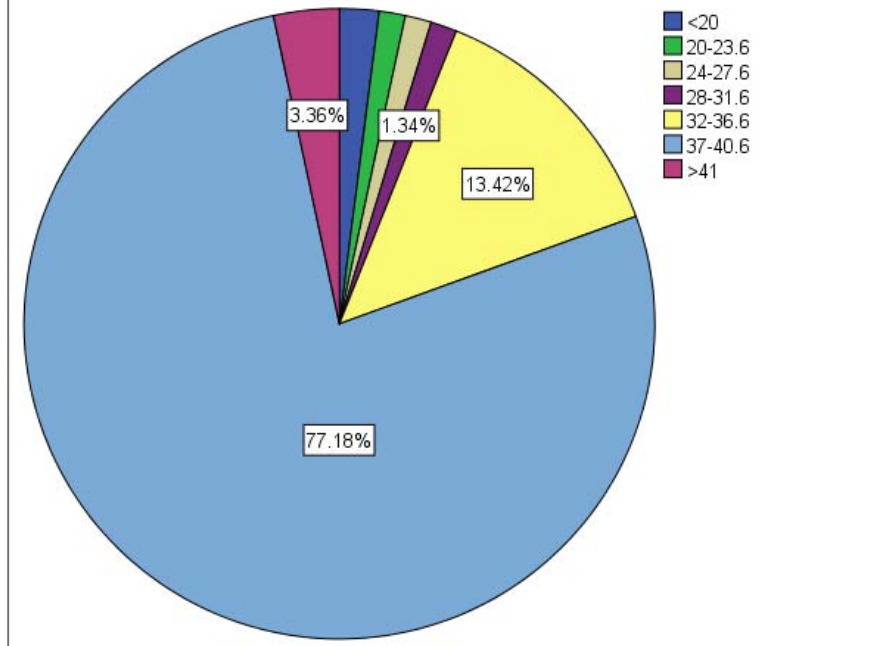
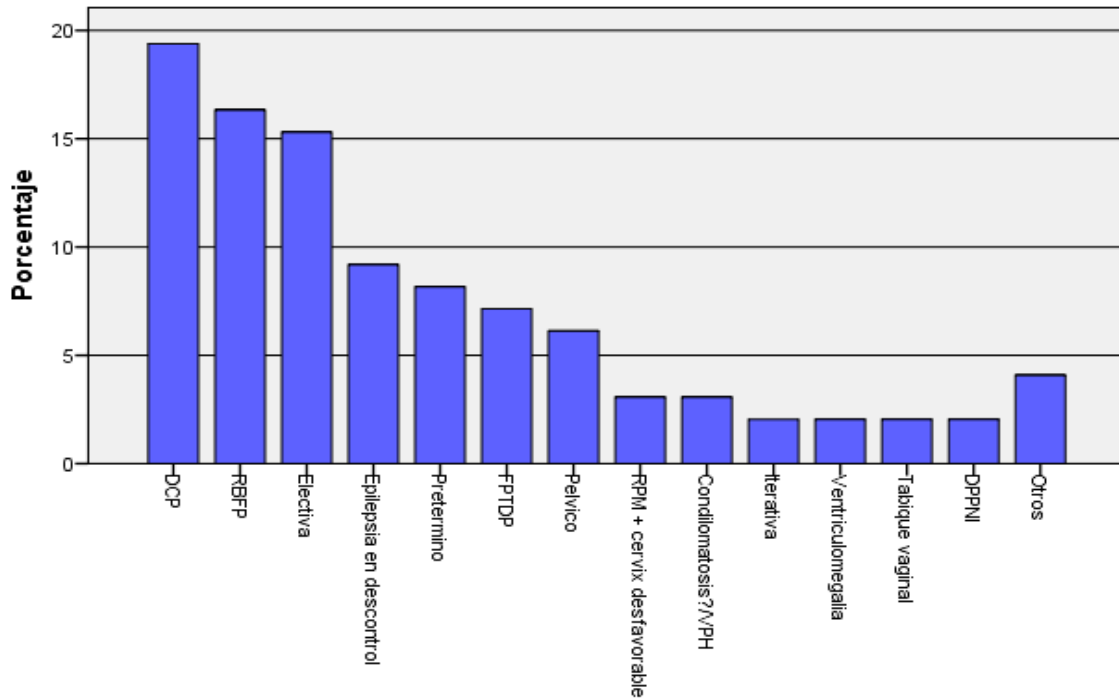


GRÁFICO 5: PRINCIPALES INDICACIONES DE CESÁREA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA Y



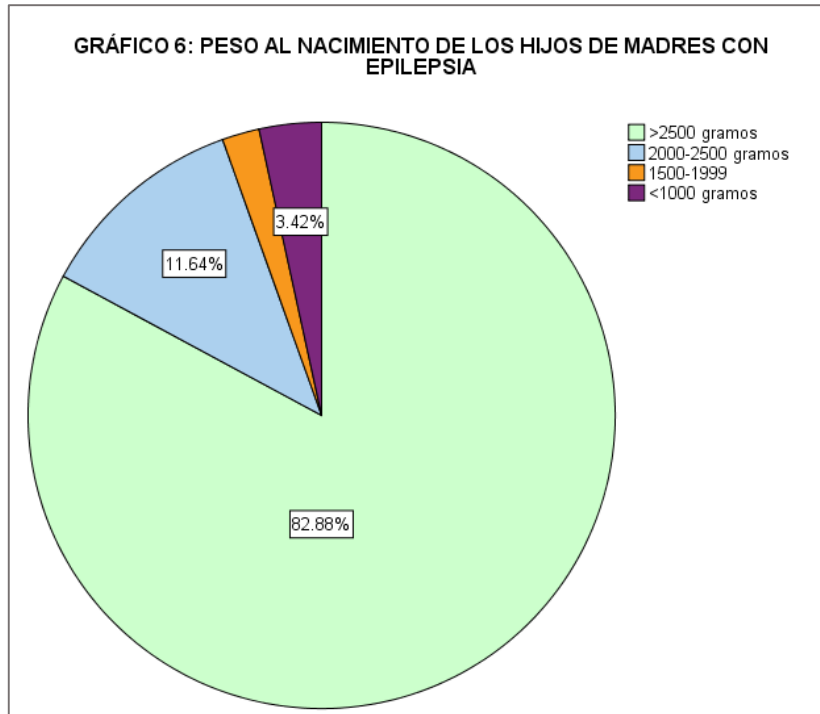


TABLA 2: PRINCIPALES HALLAZGOS EN LOS RECIÉN NACIDOS DE MADRES CON DIAGNOSTICO DE EPILEPSIA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Ninguna</i>	133	89.3	91.1	91.1
<i>Mielomeningocele</i>	1	.7	.7	91.8
<i>Defecto de tubo neural</i>	1	.7	.7	92.5
<i>Microtia</i>	1	.7	.7	93.2
<i>Implantacion baja de pabellones</i>	1	.7	.7	93.8
<i>Criptorquidea</i>	2	1.3	1.4	95.2
<i>Hidrocele</i>	4	2.7	2.7	97.9
<i>cardiopatía</i>	1	.7	.7	98.6
<i>Hipospadias y defecto tubo neural</i>	1	.7	.7	99.3
<i>Cardiopatía y condrodysplasia</i>	1	.7	.7	100.0
<i>Total</i>	146	98.0	100.0	
<i>No aplica</i>	3	2.0		
Total	149	100.0		

GRÁFICO 7: DESTINO NEONATAL

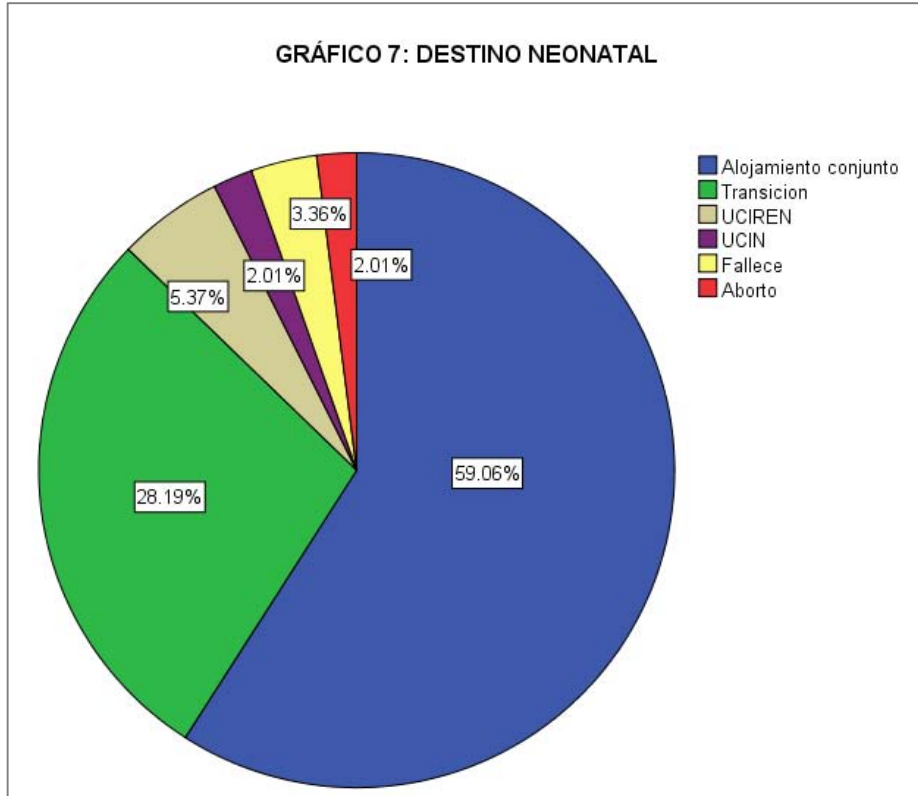
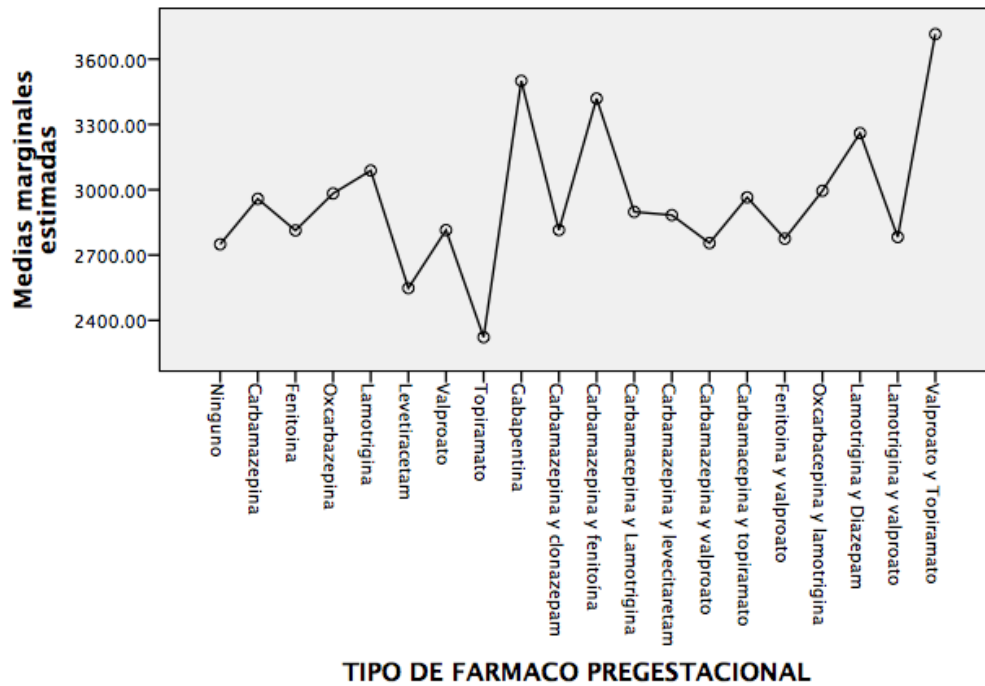


GRAFICO 8. PESO AL NACIMIENTO EN RELACION CON TIPO DE FÁRMACO ANTIEPILEPTICO



**TABLA 3. PRUEBA DE FRIEDMAN PARA DOSIS
DE MEDICAMENTO SEGÚN EDAD GESTACIONAL**

<i>Medicamento</i>	<i>N</i>	<i>Prueba</i>	<i>gl</i>	<i>p</i>
<i>Carbamazepina</i>	27	7.5	3	0.057
<i>Fenitoina</i>	7	7	3	0.072
<i>Valproato</i>	22	4.4	3	0.22
<i>Lamotrigina</i>	13	7.20	3	0.066

**TABLA 4. TIPO DE FARMACO ANTIEPILEPTICO PREGESTACIONAL
Y PESO AL NACIMIENTO**

	Media	Desviación estándar	95% IC Lower Bound	Upper Bound
<i>Ninguno</i>	2749.324	77.513	2595.962	2902.685
<i>Carbamazepina</i>	2958.111	86.983	2786.014	3130.208
<i>Fenitoina</i>	2813.000	142.927	2530.215	3095.785
<i>Oxcarbazepina</i>	2982.833	184.518	2617.760	3347.907
<i>Lamotrigina</i>	3088.125	159.797	2771.962	3404.288
<i>Levetiracetam</i>	2548.000	225.988	2100.878	2995.122
<i>Valproato</i>	2814.639	75.329	2665.598	2963.680
<i>Topiramato</i>	2322.500	319.595	1690.174	2954.826
<i>Gabapentina</i>	3500.000	451.975	2605.756	4394.244
<i>Carbamacepina y clonazepam</i>	2815.000	451.975	1920.756	3709.244
<i>Carbamacepina y fenitoína</i>	3419.000	319.595	2786.674	4051.326
<i>Carbamacepina y Lamotrigina</i>	2898.333	260.948	2382.041	3414.625
<i>Carbamacepina y levetiracetam</i>	2883.333	260.948	2367.041	3399.625
<i>Carbamacepina y Valproato</i>	2755.000	202.129	2355.082	3154.918
<i>Carbamacepina y topiramato</i>	2965.000	451.975	2070.756	3859.244
<i>Fenitoina y Valproato</i>	2775.000	451.975	1880.756	3669.244
<i>Oxcarbacepina y lamotrigina</i>	2995.000	451.975	2100.756	3889.244
<i>Lamotrigina y Diazepam</i>	3260.000	451.975	2365.756	4154.244
<i>Lamotrigina y valproato</i>	2782.500	319.595	2150.174	3414.826
<i>Valproato y Topiramato</i>	3715.000	451.975	2820.756	4609.244

BIBLIOGRAFÍA

1. Mohan AR, Nelson-Piercy C, Neurological disease in pregnancy, *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2014.07.002>
2. Kulaga S, et al. Antiepileptic drug use during pregnancy: Perinatal outcomes. *Seizure* 2011; 20:667-72
3. Guía Clínica: Epilepsia y gestación. Servicio de Medicina Materno Fetal. Instituto Clinic Ginecologia Obstetricia I Neonatología
4. Brodtkorb E, Reimers A. Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure* 2008; 17:160-165
5. Reimers A. New antiepileptic drugs and women. *Seizure* 2014; 23: 585-591
6. Pennel P, Klein A, Browning N, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy behavior*, 2012; 24(4): 449-456
7. Killic D, Pedersen H, Siegismund M, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs- A population based study. *Epilepsia* 2014; 55(11): 1714-21
8. Artama M, Gissler M, Malm H, et al. Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drugs use during pregnancy on perinatal health in offspring. *Drug saf* 2013; 36:359-369
9. Vadja F, O'Brien T, Graham J, et al. Association between particular types of fetal anomalies and antiepileptic drug exposure in utero. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 228-234
10. Vadja F, O'Brien T, Lander C, et al. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia* 2013; 54(1): 181-186
11. Adab N, et al. Additional education needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:15-21
12. Granstrom M, Gaily E. Psychomotor Development In Children Of Mothers With Epilepsy. *Neurology* 1992; 42(Suppl 5): 144-8

13. Sanjeev T, Et Al. Motor And Mental Development Of Infants Exposed To Antiepileptic Drugs In Utero. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 299-236
14. Kjaer D, Et Al. Preschol Behavior Problems In Children Prenatally Exposed To Antiepileptic Drugs- A Follow Study. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 407-11
15. U.S. Preventive Services Task Force. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med* 2009; 150: 626—631
16. Tamura, T., Goldenberg, R.L., et al. Folate status of mothers during pregnancy and mental and psychomotor development of their children at five years of age. *Pediatrics* 2005; 116:703—708
17. Harden, C.L., Pennell, P.B., et al. Management issues for women with epilepsy — focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50: 1247—1255
18. Viinikainen K, Eriksson K, et al. The effects of valproate exposure in utero on behavior and the needs for educational support in school-aged children. *Epilepsy Behav* 2006; 9 (4): 636-40