



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**



**HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 3  
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**FRECUENCIA DE MALFORMACIONES DEL TUBO NEURAL, LÍNEA MEDIO FACIAL Y  
OTRAS, ASOCIADAS AL USO DE CARBAMACEPINA, LAMOTRIGINA, LEVETIRACETAM  
Y TOPIRAMATO EN PACIENTES CON EPILEPSIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

**FOLIO: R-2018-3504-035**

## **TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA**

**DR. JUAN CARLOS JIMÉNEZ BUTANDA**

**ASESOR DE TESIS**

**DRA. QUINTANA ROMERO VERONICA.**

**INVESTIGADORES ASOCIADOS**

**DRA. MORALES HERNANDEZ SARA.**

**CIUDAD DE MÉXICO 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

Todo el material contenido en esta tesis 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.

## INVESTIGADOR RESPONSABLE

<b>Nombre:</b>	Quintana Romero Verónica.
<b>Área de Adscripción:</b>	Jefa de División de Educación en Salud, Gineco Obstetricia No. 3 UMAE "La Raza"
<b>Domicilio:</b>	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.
<b>Teléfono celular:</b>	5554320373
<b>Correo electrónico:</b>	veronicaqrome2016@gmail.com veronicaqrome@yahoo.com.mx
<b>Área de Especialidad:</b>	Ginecología y Obstetricia
<b>Matricula IMSS:</b>	10793445

## INVESTIGADOR ASOCIADO ADSCRITO AL IMSS

<b>Nombre:</b>	Morales Hernández Sara
<b>Área de Adscripción:</b>	Jefe de departamento Clínico de Perinatología, Gineco Obstetricia No. 3 UMAE "La Raza"
<b>Domicilio:</b>	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.
<b>Teléfono celular:</b>	5528459824
<b>Correo electrónico:</b>	sara.morales@imss.gob.mx drmoralesh1968@gmail.com
<b>Área de Especialidad:</b>	Ginecología y Obstetricia
<b>Matricula IMSS:</b>	11364904

## INVESTIGADOR ASOCIADO NO ADSCRITO AL IMSS

<b>Nombre:</b>	Jiménez Butanda Juan Carlos
<b>Área de Adscripción:</b>	Médico Residente de Gineco Obstetricia No. 3 UMAE "La Raza"
<b>Domicilio:</b>	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.
<b>Teléfono celular:</b>	5561749690
<b>Correo electrónico:</b>	jcbutanda@gmail.com
<b>Área de Especialidad:</b>	Ginecología y Obstetricia
<b>Matricula IMSS:</b>	98368733

**UNIDADES Y DEPARTAMENTOS DONDE SE REALIZA EL PROYECTO**

<b>Unidad:</b>	UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 "La Raza". IMSS, Ciudad de México.
<b>Delegación:</b>	2, Norte DF.
<b>Dirección:</b>	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México, C. P 02990.
<b>Ciudad:</b>	Ciudad de México
<b>Teléfono:</b>	5557245900



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación en Salud **3504** con número de registro **17 CI 09 002 136** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA .

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA **Martes, 17 de julio de 2018.**

**DRA. VERÓNICA QUINTANA ROMERO**  
**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**FRECUENCIA DE MALFORMACIONES DEL TUBO NEURAL, LÍNEA MEDIO FACIAL Y OTRAS, ASOCIADAS AL USO DE CARBAMACEPINA, LAMOTRIGINA, LEVETIRACETAM Y TOPIRAMATO EN PACIENTES CON EPILEPSIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro R-2018-3504-035
------------------------------------

ATENTAMENTE

**ROSA MARÍA ARCE HERRERA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

---

**Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz**

Director de Educación e Investigación en Salud  
UMAE HGO No. 3 CMN "La Raza" IMSS

---

**Dr. Juan Antonio García Bello**

Jefe de División de Investigación en Salud  
UMAE HGO No. 3 CMN "La Raza" IMSS

---

**Dra. Verónica Quintana Romero**  
**Tutora**

Jefa de División de Educación en Salud  
UMAE HGO No. 3 CMN "La Raza" IMSS

## DEDICATORIA

“Dios nos hizo perfectos y no elige a los capacitados, si no que capacita a los elegidos. Hacer o no hacer algo, solo depende de nuestra voluntad y perseverancia”

A mis padres y mis hermanas, por todo el esfuerzo, el sacrificio y el amor que me han brindado desde el nacimiento. Que a pesar de la distancia siempre han estado ahí para hacerme sentir que no estaba solo. A ellos que sin pedir nada a cambio lo han dado todo por mí y sin ellos no lograría lo que hasta ahora he conseguido.

A mis maestros y en especial a mi tutor la Dra. Quintana, que han sido la guía, la luz y el ejemplo que me he propuesto seguir. Gracias por el compromiso, la buena actitud, la entrega y el conocimiento.

Gracias al Dr. García Bello por la paciencia, la entrega y pasión con la que desempeña su trabajo, que, si no fuera por él, este trabajo no habría materializado ni concluido.

Gracias a Sara Sandoval a quien considere mi cómplice, mi amiga y mi gran apoyo a través de mi formación.

Gracias a Dios quien siempre me ha bendecido, con lo que hasta ahora he necesitado. Y porque a pesar de no tener mucho, con él lo tengo todo.

## INDICE

RESUMEN.....	8
MARCO TEORICO .....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
JUSTIFICACION.....	20
OBJETIVOS.....	21
HIPOTESIS.....	22
MATERIAL Y METODOS.....	23
ASPECTOS ETICOS .....	28
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD .....	30
RESULTADOS .....	33
DISCUSION .....	40
CONCLUSIONES .....	42
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	43
ANEXOS.....	44

## Frecuencia de malformaciones del tubo neural, línea medio facial y otras, asociadas al uso de Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato en pacientes con epilepsia en un hospital de tercer nivel.

### RESUMEN

**Antecedentes.** La epilepsia afecta aproximadamente el 0.5-1% de las mujeres embarazadas. El manejo de la epilepsia durante el embarazo requiere considerar y balancear los posibles efectos adversos de los fármacos antiepilépticos sobre el feto y los efectos de la crisis sobre la madre. Las malformaciones mayores observadas en hijos de madres epilépticas son: la fisura labio-palatina, los defectos del tubo neural y los defectos del tracto urogenital. **Objetivos.** Comparar la frecuencia de malformaciones del tubo neural, línea medio facial y otras asociadas al uso de Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato, en pacientes con epilepsia en un hospital de tercer nivel, en el periodo comprendido de agosto del 2016 diciembre del 2017. **Material y métodos:** Estudio descriptivo, retrolectivo, transversal y observacional en el departamento de Perinatología de la UMAE, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, Centro Médico “La Raza”. Se revisaron todos los registros clínicos de pacientes atendidas por epilepsia en el embarazo y tratadas con Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam o Topiramato en el periodo mencionado. Se recabaron edad, años de diagnóstico, gestas, tratamiento empleado, sexo del producto y las malformaciones fetales. Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, frecuencias absolutas y relativas. Para la estadística inferencial pruebas de Kruskal Wallis y  $\chi^2$ , con paquete estadístico SPSS versión 17.0. Se considerarán significativos valores de  $p < 0.05$ . **Resultados:** De las 90 pacientes, 34 (37.8%) recibieron como tratamiento Carbamazepina, 25 Levetiracetam (27.8%), 17 (18.9%) Topiramato y 14 (15.6%) Lamotrigina. La edad materna fue de  $25.7 \pm 6.7$  años, el promedio de las gestas fue de  $1.79 \pm 0.9$  y el promedio del año de diagnóstico fue de  $10.87 \pm 8.3$  años. Del total de casos, 17 pacientes tuvieron alguna malformación (18.9%). De estos, 5 casos tuvieron malformaciones de la línea medio facial (5.6%), 1 del tubo neural (1.1%) y 11 de otro tipo (12.2%). En cuanto a la caracterización de las malformaciones: 8.9% tuvieron RCIU, agenesia renal 2.2%, implantación baja de oídos 4%, microotia y asimetría facial 1%, pie equino varo 1% y foseta sacra 1%. La Lamotrigina se asoció con la mayor proporción de malformaciones (35.7%), y el Topiramato con la menor (11.8%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. **Conclusiones:** La Carbamazepina hasta ahora es uno de los fármacos más empleados y de los más seguros. Existió asociación entre RCIU y el uso del levetiracetam. Es necesario realizar más estudios donde el número de población sea más grande y representativo, y donde se pueda valorar además, las dosis empleadas y la seguridad de los fármacos. **Palabras clave:** Epilepsia, Carbamazepina, Lamotrigina, Topiramato, Levetiracetam, Malformación.

## MARCO TEÓRICO

La epilepsia desde 1973; es definida por la OMS como una afectación crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de neuronas, asociada con diversas manifestaciones, que pueden ser sintomática, idiopática o criptogénica <sup>1</sup>.

La epilepsia se compone de un conjunto heterogéneo de enfermedades y es una de las causas de consulta más frecuentes en un servicio de Neurología. Se puede definir como una alteración del cerebro caracterizada por la predisposición mantenida a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta alteración, y requiriéndose al menos la existencia de una crisis epiléptica. Es una de las enfermedades que más afectan a la calidad de vida del paciente <sup>2</sup>.

Una crisis epiléptica es un síntoma y si es única no define una epilepsia. La crisis epiléptica es el resultado clínico de una descarga brusca, anormal por su intensidad e hipersincronia, de un agregado neuronal del cerebro. Existe una Clasificación Internacional de las crisis epilépticas. Las epilepsias pueden cursar con crisis diferentes en el mismo paciente y cualquier tipo de crisis focal puede secundariamente generalizarse <sup>4</sup>.

La crisis epiléptica generalizada (convulsiva o no convulsiva) es aquella en la que el primer síntoma se produce por afectación de ambos hemisferios cerebrales, por lo que la pérdida de consciencia se produce desde el primer instante. Las manifestaciones motoras, si las hay, afectan a las cuatro extremidades. La descarga en el electroencefalograma (EEG) es bilateral sincrónica y simétrica. Las crisis generalizadas convulsivas pueden ser tónicas, clónicas o más frecuentemente tónico-clónicas. Estas últimas comienzan con una contracción tónica en flexión o extensión, durante la cual el enfermo puede emitir un grito por espasmo de la laringe. Durante la fase tónica hay una apnea y aparece cianosis. La fase clónica comienza con sacudidas breves y poco amplias que progresivamente aumentan en amplitud y disminuyen en frecuencia. La respiración es estertorosa y el paciente puede morderse la mejilla o la lengua y/o orinarse, aunque estos últimos acontecimientos pueden ocurrir también en otros tipos de crisis no epilépticas. La duración total de la crisis no suele ser mayor de uno o dos minutos. Una vez finalizada la crisis el paciente queda estuporoso y puede dormirse. Posteriormente tiene una amnesia de lo ocurrido y se encuentra muy cansado. Las mioclonias o clonias epilépticas son sacudidas musculares breves, de un solo músculo o de varios que ocurren aisladas o en salvas, de manera espontánea o provocadas por estímulos sensitivos o sensoriales (como la estimulación luminosa intermitente). Las crisis generalizadas no convulsivas se denominan ausencias, las típicas tienen un comienzo y final brusco, son muy breves y durante las mismas el paciente tiene una desconexión del medio, con interrupción de la actividad, ojos fijos y

párpados entornados. Son más propias de los niños en los cuales se pueden provocar fácilmente mediante la hiperventilación. En el EEG se registra una descarga de complejos punta-onda generalizados síncronos y simétricos a 3 Hz <sup>4</sup>.

Las crisis epilépticas parciales o focales son aquellas en que no existe pérdida de consciencia o esta es incompleta. Las manifestaciones clínicas son variadas y dependen de la región cerebral afectada. La descarga en el EEG se origina en una zona limitada de la corteza cerebral. Se pueden hacer dos grandes grupos: Las crisis parciales simples son las que cursan con síntomas sensitivos, motores, sensoriales o vegetativos sin disminución del nivel de consciencia ni automatismos complejos. El paciente sabe que es lo que le pasa durante o tras la crisis. Las crisis parciales complejas son similares a las anteriores, pero con disminución del nivel de consciencia, automatismos complejos y amnesia y/o confusión postcrítica. Este tipo de crisis tienen su origen con mucha frecuencia en el sistema temporolímbico. Los límites entre una crisis parcial y una generalizada no son siempre estrictos. En las crisis parciales complejas la disminución del nivel de vigilancia puede ser importante, el paciente no reacciona a los estímulos ambientales durante la misma y es incapaz de recordar lo que ha sucedido en ese tiempo. En algunos casos el comienzo focal es tan breve, tanto clínica como eléctricamente, que las crisis aparentan ser generalizadas desde un principio <sup>4</sup>.

Las crisis epilépticas sintomáticas son aquellas que se presentan como consecuencia de una agresión cerebral. Dentro de ellas se distinguen 2 tipos: las crisis sintomáticas agudas (CSA) y las crisis sintomáticas remotas (CSR). Las CSA, también denominadas provocadas, son aquellas que acontecen como consecuencia directa o en estrecha relación temporal con un factor precipitante: metabólico, tóxico, estructural, infeccioso o inflamatorio, que causa una afectación aguda cerebral. En cambio, las CSR son las producidas por lesiones cerebrales estáticas o progresivas, preexistentes, y pueden presentarse de forma aislada o presentar recurrencias (epilepsia). La actual Clasificación Internacional de los Síndromes Epilépticos encuadra las CSA en las condiciones que cursan con crisis convulsivas, pero que no conllevan un diagnóstico de epilepsia. Las CSA no precisan tratamiento antiepiléptico a largo plazo, aunque en ocasiones puede ser necesario un tratamiento a corto plazo, hasta que la situación aguda se resuelva <sup>2</sup>.

El Estado epiléptico (EE) es una crisis convulsiva de duración superior a 30 minutos o una serie de crisis convulsivas repetidas entre las cuales no se recupera el estado neurológico previo, durante un periodo superior a 30 min <sup>2</sup>.

En la bibliografía se recogen distintas definiciones y clasificaciones de los EE. Con fines terapéuticos prácticos se clasifican en <sup>2</sup>:

- EE convulsivo tónico-clónico: Crisis convulsiva generalizada continua de duración superior o igual a 5 min, presencia os o más crisis convulsivas generalizadas sin recuperación de la consciencia entre ellas o 2 o más crisis convulsivas generalizadas en una hora.
- EE refractario: Es el estado epiléptico continuo a pesar del empleo de 2 fármacos antiepilépticos clásicos indicados, a dosis adecuadas.
- EE no convulsivo: crisis sin actividad motora reconocible (o predominante) y con trazado EEG crítico continuo. Habitualmente, se manifiesta en la clínica con un descenso del nivel de consciencia.

A partir del inicio de la segunda mitad del siglo XX, Gastaut diseñó las primeras clasificaciones de la epilepsia, con un enfoque predominantemente clínico, estableciendo una neta diferenciación entre las crisis epilépticas generalizadas y parciales, posteriormente denominadas focales, constituyendo, en definitiva, el andamiaje de las posteriores clasificaciones de las crisis epilépticas y de las epilepsias y síndromes epilépticos <sup>3</sup>.

En 1981, en la reunión de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), celebrada en Kioto, nació la primera clasificación de las crisis epilépticas que podemos considerar fruto de un consenso internacional, basándose en la conjunción de criterios clínicos, electroencefalográficos y del sustrato anatómico, definiendo junto con el concepto de crisis generalizadas y parciales las denominadas crisis no clasificables. Destaca la subdivisión de las crisis parciales en tres fenotipos, incluyendo: simples (sin pérdida de consciencia), complejas (con pérdida de consciencia) y secundariamente generalizadas <sup>3</sup>.

En 1989, en la reunión de Nueva Delhi, la ILAE emitió una nueva clasificación, dirigida específicamente a las epilepsias y síndromes epilépticos, estableciendo su etiología en tres categorías distintivas: idiopáticas, sintomáticas y criptogénicas. Las primeras, idiopáticas, querían traducir un origen genético o posiblemente genético, si bien el desarrollo de la genética y su aplicación en la epilepsia se encontraba en aquellos años en sus albores, por lo que, obviamente, era un grupo con una definición muy imprecisa. Las sintomáticas reflejaban la existencia de una epilepsia secundaria a una causa demostrable, siendo un grupo que fue incrementándose en volumen según transcurrían los años en porcentajes directamente proporcionales al espectacular desarrollo de las diferentes exploraciones diagnósticas, y muy destacadamente de las pruebas de neuroimagen. Finalmente, las criptogénicas, engloban aquellas epilepsias que se consideraban de origen sintomático, pero en las que no era posible identificar la causa. Partiendo de esta clasificación en el XXIV Congreso Internacional de la ILAE celebrado en Buenos Aires en 2001, Engel expuso un nuevo enfoque, que matizó en posteriores publicaciones y se interpretó como una nueva propuesta de clasificación de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE, aunando varios conceptos, desde las crisis epilépticas

a los síndromes, pasando por las enfermedades neurológicas que cursan con epilepsia, la etiología del proceso y, finalmente, la repercusión sobre la calidad de vida del paciente <sup>3</sup>.

En conclusión, se establecieron cinco ejes para el correcto enfoque de la epilepsia:

- Eje I: semiología de las crisis (descripción de la fenomenología ictal).
- Eje II: clasificación de las crisis (tipo de crisis epiléptica).
- Eje III: síndrome epiléptico (diagnóstico sindrómico).
- Eje IV: etiología del proceso (diagnóstico etiológico).
- Eje V: repercusión psicosocial (capacidad funcional).

Asimismo, Engel estableció ocho grandes grupos que definió como un ‘ejemplo’ de clasificación de los síndromes epilépticos:

- Grupo 1: epilepsias focales idiopáticas del lactante y del niño.
- Grupo 2: epilepsias focales familiares (autosómicas dominantes).
- Grupo 3: epilepsias focales sintomáticas (o probablemente sintomáticas).
- Grupo 4: epilepsias generalizadas idiopáticas.
- Grupo 5: epilepsias reflejas.
- Grupo 6: encefalopatías epilépticas (en las que las anomalías epileptiformes pueden contribuir por sí mismas a una disfunción progresiva neurocognitiva o conductual).
- Grupo 7: epilepsias mioclónicas progresivas.
- Grupo 8: crisis que necesariamente no requieren el diagnóstico de epilepsia.

Las publicaciones y reflexiones comentadas en párrafos anteriores condicionaron que la ILAE buscara una reordenación conceptual, apareciendo en 2010 el trabajo liderado por Berg en representación de la Comisión de Clasificación y Terminología. Esta Comisión de la ILAE planteó cambios conceptuales, siendo muy significativa la supresión de la diferencia entre epilepsias focales y generalizadas, pero manteniendo la categoría de crisis epilépticas focales y generalizadas <sup>3</sup>.

La terminología y la clasificación de las crisis convulsivas y síndromes epilépticos empleada actualmente es la anteriormente expuesta por la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia de 1989, ya que ha demostrado ser una herramienta de consulta útil para la práctica clínica en consultas de Neurología, áreas de Urgencia y de Atención Primaria <sup>2</sup>.

La epilepsia una de las enfermedades neurológicas crónicas de mayor prevalencia afectando al 0.4-1.2% de la población mexicana de acuerdo a los últimos registros. A nivel mundial se estima que 50 millones de personas la padecen, lo que en base a la población actual daría una

prevalencia global de cerca del 2.9% <sup>1</sup>. Además, las crisis convulsivas comprenden aproximadamente el 1% de las consultas a las áreas de urgencias <sup>2</sup>.

En la mujer embarazada se le considera el trastorno neurológico de mayor frecuencia ya que aproximadamente el 0.5-1% la padece. Dentro de la población femenina en edad reproductiva, de acuerdo a registros estadounidenses se estima una prevalencia muy similar a la anterior (0.6-1%); extrapolando el promedio de esta cifra en la población mexicana, podemos decir que en promedio 240 mil mujeres en edad fértil (15 a 49 años) tienen epilepsia en México <sup>1</sup>.

La incidencia es de aproximadamente 0,3 a 0,5% en las diferentes poblaciones de todo el mundo y de 3 a 5 de cada 1000 embarazadas <sup>5</sup>. Se estima que 0,3% a 0,5% de todos los nacimientos se puede atribuir a una mujer que sufre algún desorden convulsivo <sup>6</sup>.

Estos son considerados embarazos de alto riesgo, ya que presentan altas tasas de complicaciones como son la prematuridad (4%-11%), la enfermedad hemorrágica neonatal, el bajo peso de nacimiento (7%- 10%), mortinatalidad, microcefalia y malformaciones mayores y menores (1,4%-25%). El embarazo puede cambiar el curso de la epilepsia, y a su vez, la epilepsia y el tratamiento antiepiléptico pueden influir en el curso y en el resultado del embarazo. El efecto del embarazo sobre la frecuencia de las convulsiones es variable, tanto entre una paciente y otra, como entre distintos embarazos en una misma mujer. Revisiones publicadas en la literatura desde 1938 a 1985, revelan un incremento en la frecuencia de convulsiones entre 23% a 75%. Esto puede estar dado ya sea por modificaciones en la excitabilidad a nivel cerebral, o por factores que alteren la concentración plasmática de anticonvulsivantes. Un ejemplo de esto son los cambios hormonales observados durante el embarazo, en que los estrógenos, caracterizados por tener un efecto epileptogénico, aumentan durante este período. Los cambios farmacocinéticos producidos durante este período como el aumento del aclaramiento y del volumen de distribución pueden producir una disminución en la concentración plasmática de estas drogas. Por otra parte, la fracción libre de antiepilépticos pueden aumentar debido a la disminución de la albúmina plasmática producida característicamente durante el embarazo, sin embargo, este aumento no sería capaz de compensar la disminución total de los niveles plasmáticos de estas drogas, determinando por lo tanto un menor efecto de los antiepilépticos durante el embarazo <sup>6</sup>.

Además de los cambios farmacodinámicos, en estas mujeres puede verse afectada la respuesta al tratamiento antiepiléptico secundario a la misma sintomatología del embarazo como las náuseas y los vómitos, o por el miedo al efecto de los anticonvulsivantes en el feto, lo que lleva a las madres a ingerir dosis menores a las indicadas. Las convulsiones no controladas durante el embarazo representan un riesgo por la posibilidad de traumatismos durante los episodios

convulsivos que pueden llevar a desprendimiento placentario, rotura prematura de membranas o parto prematuro. Las convulsiones también pueden producir desaceleraciones significativas en el ritmo cardíaco fetal, hipoxia y acidosis fetal, que pueden influir en el posterior desarrollo del niño. La mayoría de los autores concuerdan con una disminución de la frecuencia de las convulsiones a nivel basal luego de ocurrido el parto <sup>6</sup>.

Es conocida la asociación entre epilepsia en mujeres embarazadas y un mayor riesgo de malformaciones congénitas en comparación con mujeres embarazadas sin epilepsia <sup>6</sup>. Se ha encontrado un incremento en la aparición de malformaciones congénitas del 12.3% en neonatos de madres que padecieron crisis durante el primer trimestre vs 4% en quienes las tuvieron en otros periodos del embarazo <sup>9</sup>.

Las malformaciones mayores más frecuentemente observadas en hijos de madres epilépticas son: la fisura labio-palatina, la enfermedad cardíaca congénita, los defectos del tubo neural y los defectos del tracto urogenital (riesgo relativo de 2,5 para cada tipo de malformación en mujeres con tratamiento anticonvulsivante durante el embarazo en relación a la población general) <sup>6</sup>.

El patrón de tratamiento con fármacos antiepilépticos difiere entre países y está cambiando a lo largo de los años por varios motivos. Los nuevos fármacos antiepilépticos en general tienen una mejor tolerancia, menos efectos adversos graves, menos interacciones con otras medicaciones y una efectividad similar a los fármacos clásicos. El tratamiento con fármacos antiepilépticos durante el embarazo también está cambiando, tras un mejor conocimiento de su farmacocinética durante el embarazo y de su eficacia en los diferentes tipos de crisis <sup>7</sup>.

El manejo de la epilepsia durante el embarazo requiere considerar y balancear los posibles efectos adversos de los fármacos antiepilépticos sobre el feto y los efectos de la crisis sobre la madre y el feto. Es un reto para el neurólogo el mantener el equilibrio entre el buen control de las crisis durante el embarazo y el riesgo teratogénico de los diferentes fármacos antiepilépticos <sup>7</sup>. Ya que Algunas drogas antiepilépticas se han asociado con el aumento de malformaciones específicas <sup>6</sup>.

Se considera que los fármacos antiepilépticos pueden producir malformaciones mayores, menores o las dos. Las primeras son las que causan defectos anatómicos que interfieren con la normal función de un órgano o que pueden llegar a comprometer la vida; por ejemplo, malformaciones cardíacas, espina bífida, paladar hendido, labio leporino o microcefalia. Pueden ocurrir hasta tres veces más que en hijos de madres sanas que varían entre 3 y el 9%. Las segundas son aquellas que no comprometen la vida del paciente y por lo general solo causan

problemas de tipo estético como el dimorfismo cráneo facial, hipertelorismo y malformaciones de las uñas. Se considera que estas llegan a ser también hasta tres veces más frecuentes en los hijos de madres epilépticas que en madres sanas. En los últimos años se ha dado especial importancia a los problemas cognitivos que pueden presentar hijos de madres epilépticas y que aparecerán durante el desarrollo, por ejemplo, hiperactividad, bajo coeficiente intelectual, dificultad en el aprendizaje y autismo <sup>8</sup>.

Estudios a gran escala realizados por la Academia Americana de Neurología, la Asociación Americana de Epilepsia y el Registro Internacional de Medicamentos Anticonvulsivantes durante el Embarazo (EURAP study group) llegan a las siguientes conclusiones: las malformaciones se observan con mayor frecuencia si el medicamento se administra en el primer trimestre del embarazo, cuando la dosis es alta hay mayor posibilidad de que ocurran, tomar un medicamento durante el embarazo es menos riesgoso pero tres (politerapia) aumentan hasta tres veces la posibilidad <sup>8</sup>.

Mientras que la mayoría de los antiepilépticos están clasificados por la FDA (Food and Drug Administration) como categoría C (teratogénico en animales y efecto desconocido en humanos), el valproato, la carbamazepina y la fenitoína son categoría D (teratogénico en animales y humanos) <sup>10</sup>.

Los mecanismos de teratogenicidad de los anticonvulsivantes están aún en investigación, pero se plantean algunos mecanismos probables: el arenóxido, un epóxido inestable, metabolito intermedio de la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital pueden ser teratogénicos; la interferencia de los niveles de folatos por los anticonvulsivantes que tienen actividad anti folato como la fenitoína, el fenobarbital, la carbamazepina, la lamotrigina y posiblemente, el ácido valpróico. La producción de radicales libres por el metabolismo de los anticonvulsivantes con efecto citotóxico, y la alteración en el pH del embrión, como se ha descrito con el ácido valpróico <sup>9</sup>.

Epóxidos: diversos medicamentos y químicos pueden ser convertidos en epóxidos al ser catalizados por el sistema microsomal de la monooxigenasa. Los arenóxidos son epóxidos inestables formados por compuestos aromáticos. Varios epóxidos son electrofílicos y pueden desencadenar efectos cardiogénicos, mutagénicos y otros efectos tóxicos por la unión covalente a macromoléculas celulares. Los epóxidos son detoxificados por dos tipos de procesos: conversión a dihidrodioles catalizados por el epóxido hidrolasa en el citoplasma, y conjugación con glutatión en los microsomas (espontáneamente o mediada por glutatión transferasa). La actividad del epóxido hidrolasa en el hígado fetal es mucho más baja que en los adultos. Un

tercio a un medio de la circulación fetal no pasa por el hígado, resultando en una mayor exposición directa de los órganos extrahepáticos fetales a potenciales metabolitos tóxicos <sup>9</sup>.

Los arenóxidos son intermediarios obligatorios en el metabolismo de los compuestos aromáticos a transdihidrodiol. La fenitoína forma un metabolito transdihidrodiol. Este metabolito también es formado por los neonatos expuestos a fenitoína in útero. Estudios in vitro han demostrado que los metabolitos oxidativos de la fenitoína se unen en una forma irreversible en el modelo animal. Esta unión se incrementa por la inhibición del epóxido hidrolasa y disminuye con el glutatión. Se encontró una clara correlación entre los efectos teratogénicos y la cantidad de material unido en forma covalente en el tejido fetal. La citotoxicidad de los linfocitos, observada con el metabolito epóxido, se correlaciona con malformaciones mayores, pero no con malformaciones menores <sup>9</sup>.

Radicales libres intermediarios de los anticonvulsivantes: algunos medicamentos son metabolizados o bioactivados por cooxidación durante la síntesis de prostaglandinas. Tales medicaciones sirven como donantes de electrones a las peroxidasas, lo que las lleva a una deficiencia de electrones en la nueva molécula de la droga que, por definición, se conoce como radical libre. En la búsqueda de electrones para completar su anillo más externo, los radicales libres pueden unirse de forma covalente a macromoléculas celulares, incluyendo ácidos nucleicos (DNA, RNA), proteínas, membranas celulares y lipoproteínas para producir citotoxicidad <sup>9</sup>.

Deficiencias de folatos: parece que está implicada en el desarrollo de defectos de nacimiento. Dansky encontró concentraciones sanguíneas de folato significativamente bajas en mujeres con epilepsia cuyo producto del embarazo fue anormal. Estudios en ratones donde administraron ácido fólico asociado o no a vitaminas y aminoácidos, se redujo la tasa de malformaciones y aumentó el peso y la talla de los productos expuestos in útero a los anticonvulsivantes <sup>9</sup>.

Carbamazepina. Tiene una absorción relativamente lenta, con un 70-80% ligada a la albúmina. La principal vía de eliminación es el metabolismo hepático. Se describe un descenso en los niveles séricos durante los primeros meses de tratamiento como consecuencia de la conocida autoinducción de su metabolismo. Los niveles séricos deben interpretarse en razón de la dosis, el intervalo de toma de cada dosis y el momento de la toma de la muestra. Esto se reduce cuando se utiliza la forma de presentación de liberación controlada (retard). Esta forma produce concentraciones más bajas en las embarazadas que en las no embarazadas. Para esta biodisponibilidad más baja que con la carbamazepina convencional, se requieren de ajustes de dosis cuando se formula la presentación de liberación controlada. La concentración del metabolito activo (carbamazepina 10-11 epóxido) aumenta durante el embarazo, al parecer como resultado de la autoinducción metabólica de la carbamazepina y de la alteración en la conversión

de carbamazepina 10-11 epóxido a carbamazepina 10-11 transdiol. Este incremento es de potencial importancia dado que se cree que el metabolito 10-11 epóxido tiene una actividad farmacológica comparable a la medicación <sup>9</sup>.

La carbamazepina se ha considerado relativamente segura durante el embarazo, la mayoría de las complicaciones se consideran menores. Con menos de 400 mg por día las malformaciones no llegan a 2%; si la dosis es >1 las malformaciones congénitas mayores llegan a 7%. Tal vez la más temida es la espina bífida que se ve en 2%, es decir 80% menos que con el valproato y más o menos similar a la observada con otros anticonvulsivantes como lamotrigina, fenobarbital, Levetiracetam <sup>8</sup>.

La lamotrigina 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 valpróico en el tratamiento de la epilepsia generalizada durante el embarazo. También puede utilizarse en el tratamiento de las epilepsias 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). Según los diferentes estudios de los registros internacionales la lamotrigina aumenta el riesgo de malformaciones congénitas mayores entre 2.7 y 3.2% <sup>7,8</sup>.

El Levetiracetam es un nuevo fármaco antiepiléptico de amplio espectro que se utiliza con frecuencia en la actualidad en el tratamiento de epilepsias 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. La única malformación importante observada en menos de 1% de los hijos de madres epilépticas que recibieron este medicamento es hernia inguinal <sup>7,8</sup>.

El Topiramato: 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 un tipo específico de malformación, en concreto las fisuras palatinas. Se emplea con buenos resultados en la migraña y la epilepsia, pero se considera teratogénico, ya que hay posibilidades de labio leporino y paladar hendido en cerca de 2% <sup>8</sup>.

En conclusión, previo al embarazo se deberá discontinuar el antiepiléptico cuando sea apropiado, se dice que en pacientes que permanecen libre de crisis durante dos años y tiene un electroencefalograma normal, se puede suspender el antiepiléptico seis meses antes del

embarazo de manera gradual, siempre y cuando el riesgo de recaídas sea bajo. Hasta un 50% presentan recaídas luego de la suspensión y se deberá reiniciar el tratamiento. La suspensión del antiepiléptico siempre debe estar supervisada por un neurólogo. Mientras se suspenda el tratamiento la paciente deberá abstenerse de conducir. En la medida de lo posible se debe establecer un estado basal libre de convulsiones para aumentar las posibilidades de que continúe sin convulsiones durante el embarazo, el control de las crisis es un objetivo fundamental para que el curso del embarazo sea el apropiado. Se deberá preferir siempre que se pueda el uso de monoterapia sobre la politerapia, sin embargo, se deben utilizar los medicamentos que sean necesarios para obtener el control de las convulsiones. Si la paciente está en politerapia, se puede cambiar a monoterapia en un periodo de varios meses. Se deberá utilizar el fármaco de elección para el tipo específico de convulsión, mientras se retiran el resto de medicamentos. Se deberá monitorizar los niveles séricos de los medicamentos que se continúen utilizando para verificar que continúen dentro del rango terapéutico <sup>5</sup>.

En relación a la selección del antiepiléptico, se administrará el que mejor controle el tipo de crisis convulsivas que presente la paciente, con menos efectos secundarios y se prefieren otros al valproato, a menos que solo este provea un control adecuado. Si la paciente se presenta ya embarazada y tiene un adecuado control con monoterapia, no será necesario cambiar el tratamiento. En caso de que la paciente esté libre de convulsiones con politerapia, es posible adecuar el tratamiento de manera segura a monoterapia. No se debería cambiar de antiepiléptico durante el embarazo por el riesgo de alergia, otras reacciones adversas serias y la exposición a politerapia <sup>5</sup>.

En resumen, el embarazo en las pacientes embarazadas constituye todo un reto, que debe integrar el trabajo en equipo del neurólogo, obstetra y médico general de atención primaria, para culminar de manera exitosa el desarrollo del embarazo. El abordaje deberá darse en tres etapas, siendo la preconcepcional la de mayor importancia. Todos los antiepilépticos son potencialmente teratogénicos, por esta razón se deberá implementar el uso de ácido fólico en los meses previos al embarazo y durante el desarrollo del embarazo, como profilaxis de malformaciones congénitas mayores como defectos del tubo neural <sup>5</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Durante el embarazo el manejo de la epilepsia resulta un desafío por la necesidad de mantener un balance entre el control de las convulsiones en la madre y los efectos teratogénicos del antiepiléptico en el feto.

Tal es el caso de la carbamazepina que 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. En cuanto a la Lamotrigina se ha comunicado un aumento de la incidencia de fisuras palatinas en pacientes tratadas en monoterapia durante el primer trimestre de la gestación al igual que el Topiramato. Por otro lado, la única malformación importante en hijos de madres epilépticas que recibieron Levetiracetam es hernia inguinal.

Por lo que es de vital importancia que en esta patología se busque un equilibrio entre el antiepiléptico más efectivo para el control de la crisis convulsiva y el fármaco de menor riesgo para el desarrollo de malformaciones fetales.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION.**

¿Cuál es la frecuencia de malformaciones del tubo neural, línea medio facial y otras asociadas al uso de Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato, en pacientes con epilepsia en un hospital de tercer nivel, en el periodo comprendido de agosto del 2016 a diciembre del 2017?

## **JUSTIFICACIÓN.**

Actualmente la epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas de mayor prevalencia afectando al 0.4-1.2% de la población mexicana de acuerdo a los últimos registros. A nivel mundial se estima que 50 millones de personas la padecen, lo que en base a la población actual daría una prevalencia global de cerca del 2.9%. En la mujer embarazada se le considera el trastorno neurológico de mayor frecuencia después de la migraña ya que aproximadamente el 0.5-1% la padece.

Dentro de la población femenina en edad reproductiva, de acuerdo a registros estadounidenses se estima una prevalencia muy similar a la anterior (0.6-1%); extrapolando el promedio de esta cifra en la población mexicana, podemos decir que en promedio 240 mil mujeres en edad fértil (15 a 49 años) tienen epilepsia en México.

En la mujer en edad reproductiva la epilepsia requiere de consideraciones especiales; ya que factores relacionados con la fertilidad, anticoncepción, teratogenicidad, entre otros deben ser evaluados para tener un manejo adecuado previo al embarazo, durante éste y en el periodo posparto, con el objeto de disminuir el riesgo que el padecimiento y su tratamiento puedan ejercer en la madre y su hijo.

Este estudio pretende identificar cual fue el fármaco de menor riesgo para el desarrollo de malformaciones fetales en pacientes con epilepsia vistas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.3 Centro Medico La Raza «Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez», en el periodo comprendido de agosto del 2016 a diciembre del 2017.

Así mismo, intenta mostrar los principales medicamentos empleados como terapéutica en las pacientes de la Gineco 3 Centro Medico La Raza y los principales tipos de malformaciones fetales, como apoyo para la eliminación o continuidad del esquema farmacológico antiepiléptico en pacientes vistas en dicha unidad.

## **OBJETIVOS.**

- **Objetivo general**

Comparar la frecuencia de malformaciones del tubo neural, línea medio facial y otras asociadas al uso de Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato, en pacientes con epilepsia en un hospital de tercer nivel, en el periodo comprendido de agosto del 2016 a diciembre del 2017.

- **Objetivos específicos:**

Comparar la frecuencia de malformaciones del tubo neural, asociadas al uso de Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato, en pacientes con epilepsia en un hospital de tercer nivel, en el periodo comprendido de agosto del 2016 a diciembre del 2017.

Comparar la frecuencia de malformaciones de la línea medio facial, asociadas al uso de Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato, en pacientes con epilepsia en un hospital de tercer nivel, en el periodo comprendido de agosto del 2016 a diciembre del 2017.

Comparar la frecuencia de otras malformaciones, asociadas al uso de Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato, en pacientes con epilepsia en un hospital de tercer nivel, en el periodo comprendido de agosto del 2016 a diciembre del 2017.

- **Objetivo secundario:**

Identificar la malformación más común por el uso de Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato en pacientes con epilepsia en un hospital de tercer nivel, en el periodo comprendido de agosto del 2016 a diciembre del 2017.

## **HIPÓTESIS.**

El fármaco con mayor frecuencia de malformaciones del tubo neural, la línea medio facial y otras en pacientes con epilepsia en un hospital de tercer nivel, en el periodo comprendido de agosto del 2016 a diciembre del 2017, será la carbamazepina.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

- **Diseño.**

Estudio Transversal.

- **Tipo de estudio.**

Descriptivo, retrolectivo, transversal y observacional

- **Lugar o sitio del estudio**

El estudio se realizó en el departamento de Perinatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia no. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, Centro Médico Nacional La Raza. Del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México, por médicos de este departamento capacitados en la atención especializada de las pacientes embarazadas con epilepsia.

- **Universo de trabajo.**

Todos los registros clínicos de pacientes que fueron atendidas en el Servicio de Perinatología por el diagnóstico de epilepsia en el embarazo y fueron tratadas con Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.3 Centro Medico La Raza «Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez», en el periodo comprendido de agosto del 2016 a diciembre del 2017.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **Criterios de inclusión:** Registros clínicos de:

1. Pacientes con epilepsia derechohabientes del tercer nivel de atención del IMSS de la UMAE, Gineco 3 de La Raza, tratadas con Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato.
2. Pacientes con epilepsia que llevaron control prenatal en la consulta externa y que tuvieron resolución del embarazo en la UMAE, Gineco 3 de La Raza el periodo comprendido del mes de agosto del 2016 a diciembre del 2017. (Para aumentar el tamaño de la muestra se decidió incluir registros clínicos de pacientes atendidas hasta agosto de 2018).
3. Pacientes con epilepsia con internamientos en la UMAE, Gineco 3 de La Raza el periodo comprendido del mes de agosto del 2016 a diciembre del 2017. (Para aumentar el tamaño de la muestra se decidió incluir registros clínicos de pacientes atendidas hasta agosto de 2018).
4. Pacientes cuya comorbilidad es solo epilepsia.

- **Criterios de exclusión.** Registros clínicos de:

1. Pacientes que no cumplan las normativas mínimas para control de embarazo y puerperio de acuerdo a las Guías de Práctica Clínica Vigentes.
2. Pacientes embarazadas con epilepsia asociada a otra morbilidad materna que provoque malformaciones fetales (Diabetes Mellitus, Estados hipertensivos del embarazo, Cardiopatía materna, Enfermedades genéticas, otras).
3. Pacientes embarazadas con uso de algún otro medicamento con potencial teratogénico conocido que no sea anticomicial (Litio, Diazepam, Ciprofloxacino, Enalapril, Ibuprofeno, Talidomida, otros).
4. Pacientes embarazadas con epilepsia que cambiaron de medicamento anticomicial al inicio de la gestación.
5. Pacientes embarazadas con epilepsia con politerapia anticomicial.
6. Pacientes expuestas a otros factores teratógenos (que así haya sido consignado en la historia clínica del expediente clínico).

- **Criterios de eliminación.**

1. No existen.

- **Tipo de muestreo y tamaño de muestra**

La muestra estuvo integrada por todos los registros clínicos de pacientes que fueron atendidas en el Servicio de Perinatología por el diagnóstico de epilepsia en el embarazo y fueron tratadas con Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.3 Centro Medico La Raza «Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez», en el periodo comprendido agosto del 2016 a diciembre del 2017. Tipo de muestreo: No aplica.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.**

Se estudiaron todas las pacientes con epilepsia y embarazo que por tal motivo recibieron atención perinatal, atención del parto y puerperio en el servicio de perinatología de la UMAE Gineco 3 Centro Medico La Raza. Para aumentar el tamaño de la muestra se decidió incluir registros clínicos de pacientes atendidas hasta agosto de 2018.

El investigador asociado, el Dr. Jiménez Butanda acudió al servicio de perinatología de la UMAE Gineco 3 de la Raza para consultar los censos diarios del servicio de perinatología y capturo los datos de pacientes hospitalizadas que cumplieron con los criterios de selección para el estudio, desde el mes de agosto del 2016 a agosto del 2018. Se realizó una base de datos. Posteriormente acudió al servicio de archivo clínico de la UMAE Gineco 3 Centro Medico la Raza para buscar los expedientes clínicos de dichas pacientes a través del sistema de información ARIMAC y Sistema SIMF del IMSS.

Se revisó cada expediente de manera personal y se obtuvo la información contenida de acuerdo a la NOM oficial y la GDPC correspondiente. A partir de la revisión de los expedientes clínicos se registraron datos generales maternos, como la edad, el número de gestas, años de diagnóstico, el medicamento con el que fue tratada (Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam, Topiramato), sexo del producto, y las principales malformaciones fetales (Del tubo neural, Línea medio facial y Otras) encontradas en los productos de estas pacientes. Los datos obtenidos se clasificaron como variables y se categorizaron.

## PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En estadística descriptiva para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, las variables cualitativas se analizaron con frecuencias absolutas y relativas. En estadística inferencial para las variables cuantitativas sin distribución normal se empleó Kruskal Wallis y en las variables cualitativas se aplicó  $\chi^2$ . Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17.0. Se considerarán significativos valores de  $p < 0.05$ .

## DEFINICION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
<b>FARMACO ANTICOMICIAL USADO</b>	Medicamento u otra sustancia que se usa para prevenir o interrumpir las crisis epilépticas o convulsiones. También se llama anticonvulsivo <sup>10</sup> .	Para fines de este proyecto son los fármacos utilizados en el tratamiento de mujeres embarazadas con epilepsia de acuerdo a los criterios de selección.	Cualitativa nominal	Lamotrigina Levetiracetam Carbamazepina Topiromato
<b>MALFORMACIÓN FETAL</b>	Malformación es un defecto en la anatomía del cuerpo humano, o sistemas del mismo, que se manifiesta desde el momento del nacimiento. Esta alteración se produce porque un agente concreto actúa sobre el desarrollo del embrión en el vientre materno. Según en qué momento del desarrollo del feto actúe, el defecto afectará a un órgano u otro, y con diferente gravedad y pronóstico <sup>11</sup> .	Para fines de este proyecto fue cualquier malformación neurológica que se registren en el momento del nacimiento de productos de mujeres embarazadas con epilepsia referidas en cualquier nota médica.	Cualitativa nominal	0= No 1=Del tubo neural 2=De línea medio facial 3=Otras
<b>MALFORMACIÓN DEL TUBO NEURAL</b>	Malformación es un defecto en la anatomía del cuerpo humano, o sistemas del mismo, que se manifiesta desde el momento del nacimiento. Esta alteración se produce porque	Para fines de este proyecto fue cualquier alteración del tubo neural que se registren en el momento del nacimiento de productos de mujeres embarazadas con epilepsia	Cualitativa nominal	0= No 1=Anencefalia 2=Espina Bífida 3=Mielo meningocele 4=Hidrocefalia

	un agente concreto actúa sobre el desarrollo del embrión en el vientre materno. Según en qué momento del desarrollo del feto actúe, el defecto afectará a un órgano u otro, y con diferente gravedad y pronóstico <sup>11</sup> .	referidas en cualquier nota médica.		5= Otras
<b>MALFORMACIÓN DELÍNEA MEDIA FACIAL</b>	Malformación es un defecto en la anatomía del cuerpo humano, o sistemas del mismo, que se manifiesta desde el momento del nacimiento. Esta alteración se produce porque un agente concreto actúa sobre el desarrollo del embrión en el vientre materno. Según en qué momento del desarrollo del feto actúe, el defecto afectará a un órgano u otro, y con diferente gravedad y pronóstico <sup>11</sup> .	Para fines de este proyecto fue cualquier alteración de la línea medio facial, que se registren en el momento del nacimiento de productos de mujeres embarazadas con epilepsia referidas en cualquier nota médica.	Cualitativa nominal	0= No 1=Fisura facial 2=Labio y paladar hendido 3= Otras
<b>OTRAS MALFORMACIONES</b>	Malformación es un defecto en la anatomía del cuerpo humano, o sistemas del mismo, que se manifiesta desde el momento del nacimiento. Esta alteración se produce porque un agente concreto actúa sobre el desarrollo del embrión en el vientre materno. Según en qué momento del desarrollo del feto actúe, el defecto afectará a un órgano u otro, y con diferente gravedad y pronóstico <sup>11</sup> .	Para fines de este proyecto fue cualquier otra alteración anatómicas que se registren en el momento del nacimiento de productos de mujeres embarazadas con epilepsia referidas en cualquier nota médica.	Cualitativa nominal	0= No 1=Malformaciones cardiacas 2=Malformaciones renales 3=Malformaciones de las extremidades 5= Otras

## ASPECTOS ETICOS

De acuerdo al de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación está considerado como investigación sin riesgo y se realizó en una población vulnerable como lo es la mujer embarazada y el recién nacido.

El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.

Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” donde el investigador garantiza que:

- a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
- b. Este protocolo fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y el de Ética en Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- c. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
- d. Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas. En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contienen información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.
- e. La publicación de los resultados de esta investigación se preservará la exactitud de los resultados obtenidos y de ninguna manera expondrá información de las pacientes que pudiera contribuir a identificarlas.
- f. Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta y a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, solicitamos y fue autorizado por los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permitiera que se llevara a cabo sin consentimiento informado.
- g. Aunque no se espera algún beneficio para las participantes, se espera que el conocimiento obtenido mejore la asistencia médica de las futuras pacientes con la

enfermedad para prevenir una serie de eventos indeseados desde la preconcepción hasta la lactancia.

- h. El balance riesgo-beneficio es favorable.
- i. La muestra estuvo conformada por todas las pacientes que cumplieron los criterios de selección.
- j. La muestra estará conformada por TODOS los pacientes que cumplieron los criterios de selección
- k. No aplica otorgar a o sujetos los beneficios.

## **RECURSOS HUMANOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **Recursos humanos:**

Pacientes, médicos y personal técnico del departamento de Perinatología de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico "La Raza" del IMSS en la Ciudad de México.

### **Investigador Responsable:**

Dra. Quintana Romero Verónica. Jefa de División de Educación en Salud. Médico cirujano General. Profesional de posgrado. - Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3. Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social. Carrera. - especialidad en Ginecología y Obstetricia. Ha laborado en la UMAE HGO 3 CMNR "Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" con 22 años de antigüedad, y con 5 años como Jefa de División de Educación en Salud.

- Hasta la fecha Investigador asociado al IMSS y asesor de 4 tesis de residentes de tercero y cuarto año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia de la UMAE HGO 3 CMN "La Raza" IMSS.
- Diplomado en Colposcopia, Histeroscopia, Profesionalización docente, Investigación educativa.
- Maestría en Educación por competencias.
- Profesora titular de Adiestramiento en Colposcopia Médico Quirúrgica de 2003-2013
- Profesora Universitaria de Pregrado y Posgrado.
- Participación como autora y coautora en el libro Fundamentos de Ginecología y Obstetricia.
- Coautora en el libro Medicina de Excelencia del Instituto Mexicano del Seguro Social, 70 años.
- Investigadora responsable de 4 tesis.
- Participación en Guía de Práctica Clínica.
- Publicación de 3 artículos en Revistas de Ginecología y Obstetricia Nacionales.

### **Investigador Asociado Adscrito al IMSS:**

Dra. Morales Hernández Sara, Jefe de departamento Clínico de Perinatología. Médico cirujano y partero. Profesional de posgrado. - Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3. Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social. Carrera. - especialidad en Ginecología y Obstetricia. Ha laborado en la UMAE HGO 3 CMNR "Víctor Manuel Espinosa de

los Reyes Sánchez” con 21 años de antigüedad, y con 8 años como Jefe de Departamento Clínico del servicio de Perinatología.

- Hasta la fecha Investigador asociado al IMSS y asesor de 11 tesis de residentes de tercero y cuarto año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia de la UMAE HGO 3 CMN “La Raza” IMSS.
- Autor de un capítulo “Parto pretérmino” del libro de Medicina titulado “Fundamentos en Ginecología y Obstetricia”. Méndez Editores SA.
- Autor de artículo: Sara Morales Hernández, et al. “Atención del embarazo abdominal. Comunicación de un caso”. Ginecol Obstet Mex 2008; 76(10):615-620.
- Coautor de artículo: Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología Parte 1. Reumatología Clínica, 2015, Elsevier.
- Coautor de artículo: Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología Parte II, Reumatología Clínica, 2015, Elsevier.
- Coautor de Guías de Práctica Clínica de Corioamnioitis,
- Revisor de Guías de práctica clínica de Estados Hipertensivos del embarazo, rubeola y embarazo.

**Investigador Asociado No Adscrito al IMSS:**

Dr. Jiménez Butanda Juan Carlos, médico residente de cuarto año de la especialidad de ginecología y obstetricia, en Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.3 Centro Medico La Raza «Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez».

**Recursos financieros:**

Este proyecto no causo costos de financiamiento para la institución, sin embargo, los gastos no previstos que pudieron generar el estudio corrieron a cargo de los investigadores

**Financiamiento:**

Ninguno.

**Recursos físicos:**

El proyecto estuvo auspiciado en las instalaciones de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.3 La Raza «Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez», a través de los servicios de perinatología y archivo clínico.

**Materiales:**

Hojas de papel bond blancas, lápices de grafito no. 2, bolígrafos de tinta negra de punto mediano, datos informáticos archivados en SIMF y ARIMAC, computadora personal, impresora, paquetería de Office Word 2010.

**Factibilidad:**

La investigación fue factible pues anualmente se atienden aproximadamente 92 pacientes embarazadas con epilepsia. Además, todos los expedientes clínicos se encuentran disponibles en la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico "La Raza". Además, todos los expedientes clínicos se encuentran disponibles en la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico "La Raza".

## RESULTADOS

Previo consentimiento de los comités institucionales, se revisaron los registros clínicos de pacientes que fueron atendidas en el Servicio de Perinatología por el diagnóstico de epilepsia en el embarazo y fueron tratadas con Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.3 Centro Medico La Raza «Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez», en el periodo comprendido de agosto del 2016 a agosto del 2018. Donde se encontraron 90 expedientes que cumplieron los criterios de inclusión para su análisis.

Dentro de la población estudiada se encontró que, de un total de 90 pacientes, 34 (37.8%) recibieron como tratamiento Carbamazepina, 25 pacientes recibieron Levetiracetam (27.8%), 17 (18.9%) pacientes Topiramato y 14 pacientes (15.6%) Lamotrigina (Tabla 0).

De los datos que se recabaron de manera general se observó que la edad materna promedio fue de  $25.7 \pm 6.7$  años, el promedio del número de embarazos fue de  $1.79 \pm 0.9$  y el promedio del año de diagnóstico de la epilepsia fue de  $10.87 \pm 8.3$  años (Tabla 1).

Con base en el tratamiento se obtuvo que para la Carbamazepina la edad materna promedio fue de  $26.12 \pm 6.3$  años, con un promedio de  $2.09 \pm 1.0$  gestas y  $10.79 \pm 8.3$  años de diagnóstico de la epilepsia. Para el Levetiracetam la edad materna promedio fue de  $23.72 \pm 6.2$  años, con un promedio de  $1.40 \pm 0.6$  gestas y  $8.04 \pm 7.3$  años de diagnóstico de la epilepsia. En el caso del Topiramato se obtuvo una edad materna promedio de  $25.71 \pm 7.4$  años, con un promedio de  $1.71 \pm 0.9$  gestas y  $12.75 \pm 7.1$  años de diagnóstico de la epilepsia. En el caso de la Lamotrigina la edad materna promedio fue de  $28.43 \pm 7.1$  años, con un promedio de  $1.86 \pm 1.0$  gestas y  $13.93 \pm 10.2$  años de diagnóstico de la epilepsia (Tablas 2, 3, 4 y 5).

De acuerdo al sexo del bebe, de un total de 90 casos, 49 correspondieron al sexo mujer representando un 54.4% y 41 casos al sexo hombre lo que corresponde a un 45.6% (Tabla 6).

En cuanto a la presencia de malformaciones de un total de 90 casos, 17 pacientes tuvieron alguna malformación relacionada con el uso de alguno de los anticonvulsivantes lo que representa el 18.9%, mientras que el 81.1%, es decir 73 pacientes no tuvieron ninguna malformación. Del total de los casos positivos, 5 casos tuvieron malformaciones de la línea medio facial que corresponde al 5.6% del total, 1 caso del tubo neural lo que corresponde al 1.1% y 11 casos de otro tipo de malformaciones, es decir 12.2% (Tablas 7 y 8).

En cuanto a la caracterización de las malformaciones, las frecuencias encontradas correspondieron a: 8.9% RCIU, agenesia renal 2.2%, implantación baja de oídos 4%, microotia y asimetría facial 1%, pie equino varo 1% y foseta sacra 1%.

Mientras que la frecuencia del uso de los medicamentos y el sexo del bebe, mostro que para el sexo hombre la Carbamazepina fue el fármaco más empleado con un 51.2%, siendo la Lamotrigina la de menor uso con un 14.6%. En cuanto al sexo mujer el Levetiracetam fue el medicamento más empleado con un 36.7 % siendo de igual forma la Lamotrigina la de menor uso con un 15.6%.

De acuerdo al tipo de tratamiento y la presencia o no de malformaciones, la lamotrigina resulto ser el medicamento que más presento malformaciones con un 35.7% y solo 9 del total de los casos recibieron dicho tratamiento, a diferencia del topiramato, el medicamento con menor asociación de malformaciones con tan solo un 11.8% de un total de 15 pacientes que recibieron este tratamiento. Por su parte de un total de 20 pacientes que con levetiracetam solo el 20% tuvo alguna malformación y de 29 casos con carbamazepina solo el 14.7% tuvo alguna malformación. (Tabla 10).

La relación entre la presencia de malformaciones y el sexo del bebe mostro que de los casos que, si tuvieron malformaciones, 12 casos fueron del sexo mujer representando un 70.6% y 5 casos del sexo hombre lo que representa un 29.4 % del total de casos con algún tipo de malformación.

Cotejando el tipo de tratamiento y el sitio de malformación se encontró que otros tipos de malformación se asociaron a un 36.4% con el uso de Levetiracetam y en menor porcentaje con el topiramato y la lamotrigina compartiendo un 18.2%. En cuanto a las malformaciones de la línea medio facial, el medicamento que más se asocio fue la Lamotrigina con un 21.4% y en menor porcentaje con el uso de carbamazepina y topiramato con un 0%, y del tubo neural el 100% correspondió al levetiracetam (Tabla 9).

En cuanto al tipo de malformación y el uso de los diferentes fármacos se encontró que: el RCIU se asoció a un 16.6% con el uso de levetiracetam, la agenesia renal con un 7.1% con el uso de lamotrigina, la implantación baja de oídos con un 14.3%, la microotia y asimetría facial con 7.1% al uso de lamotrigina, pie equino varo correspondió a un 8.9% con el uso de Topiramato y la foseta sacra con un 4% con el uso del levetiracetam.

Finalmente, como se puede apreciar en la Tabla 11, la diferencia en la frecuencia y proporción de malformaciones no fue estadísticamente significativa según el anticonvulsivante empleado.

Tampoco fue significativa la diferencia en la frecuencia y proporción de malformaciones cuando se compararon los RN de madres que tomaban carbamazepina vs los demás anticonvulsivantes 5 (14.7%) vs 12 (21.4%),  $p= 0.581$ ; lamotrigina vs los demás anticonvulsivantes 5 (35.7%) vs 12 (15.8%),  $p= 0.130$ ; levetiracetam vs los demás anticonvulsivantes 5 (20.0%) vs 12 (18.5%),  $p= 1.000$ ; ni topiramato vs los demás anticonvulsivantes 2 (11.8%) vs 15 (20.5%),  $p= 0.511$ .

TRATAMIENTO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Lamotrigina	14	15.6	15.6
	Levetiracetam	25	27.8	43.3
	Carbamacepina	34	37.8	81.1
	Topiramato	17	18.9	100.0

- TABLA 0

TRATAMIENTO: Total

	Suma	N	Media	Desv. tip.	% de la suma total	% del total de N	Mediana	Mínimo	Máximo	Rango
EDAD	2316	90	25.73	6.745	100.0%	100.0%	25.00	14	42	28
GESTAS	161	90	1.79	.954	100.0%	100.0%	2.00	1	5	4
AÑOS DE DX	978	90	10.87	8.313	100.0%	100.0%	10.00	1	30	29

- TABLA 1

TRATAMIENTO Lamotrigina ▼

	Suma	N	Media	Desv. típ.	% de la suma total	% del total de N	Mediana	Mínimo	Máximo	Rango
EDAD	398	14	28.43	7.176	17.2%	15.6%	27.50	14	41	27
GESTAS	26	14	1.86	1.027	16.1%	15.6%	2.00	1	4	3
AÑOS DE DX	195	14	13.93	10.277	19.9%	15.6%	14.00	1	27	26

TRATAMIENTO Levetiracetam ▼

	Suma	N	Media	Desv. típ.	% de la suma total	% del total de N	Mediana	Mínimo	Máximo	Rango
EDAD	593	25	23.72	6.255	25.6%	27.8%	23.00	15	37	22
GESTAS	35	25	1.40	.645	21.7%	27.8%	1.00	1	3	2
AÑOS DE DX	201	25	8.04	7.334	20.6%	27.8%	6.00	1	30	29

TRATAMIENTO Carbamacepina ▼

	Suma	N	Media	Desv. típ.	% de la suma total	% del total de N	Mediana	Mínimo	Máximo	Rango
EDAD	888	34	26.12	6.376	38.3%	37.8%	24.50	15	39	24
GESTAS	71	34	2.09	1.055	44.1%	37.8%	2.00	1	5	4
AÑOS DE DX	367	34	10.79	8.311	37.5%	37.8%	10.00	1	30	29

TRATAMIENTO Topiramato ▼

	Suma	N	Media	Desv. típ.	% de la suma total	% del total de N	Mediana	Mínimo	Máximo	Rango
EDAD	437	17	25.71	7.465	18.9%	18.9%	26.00	17	42	25
GESTAS	29	17	1.71	.920	18.0%	18.9%	1.00	1	4	3
AÑOS DE DX	215	17	12.65	7.167	22.0%	18.9%	15.00	1	28	27

- TABLAS 2,3, 4 Y 5

**SEXO DEL BB**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hombre	41	45.6	45.6	45.6
Válidos Mujer	49	54.4	54.4	100.0
Total	90	100.0	100.0	

- TABLA 6

**MALFORMACION**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	73	81.1	81.1
	Si	17	18.9	100.0
	Total	90	100.0	100.0

**SITIO MALFORMACION**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	73	81.1	81.1
	Otras	11	12.2	93.3
	Línea media facial	5	5.6	98.9
	Del tubo neural	1	1.1	100.0
	Total	90	100.0	100.0

- TABLAS 7 Y 8

**TIPO DE MALFORMACION**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Ninguna	73	81.1	81.1
	RCIU	8	8.9	90.0
	Agnesia renal	2	2.2	92.2
	Implantación baja de oídos	4	4.4	96.7
	Microotia y asimetría facial	1	1.1	97.8
	Pie equinovaro bilateral	1	1.1	98.9
	Foseta sacra	1	1.1	100.0
	Total	90	100.0	100.0

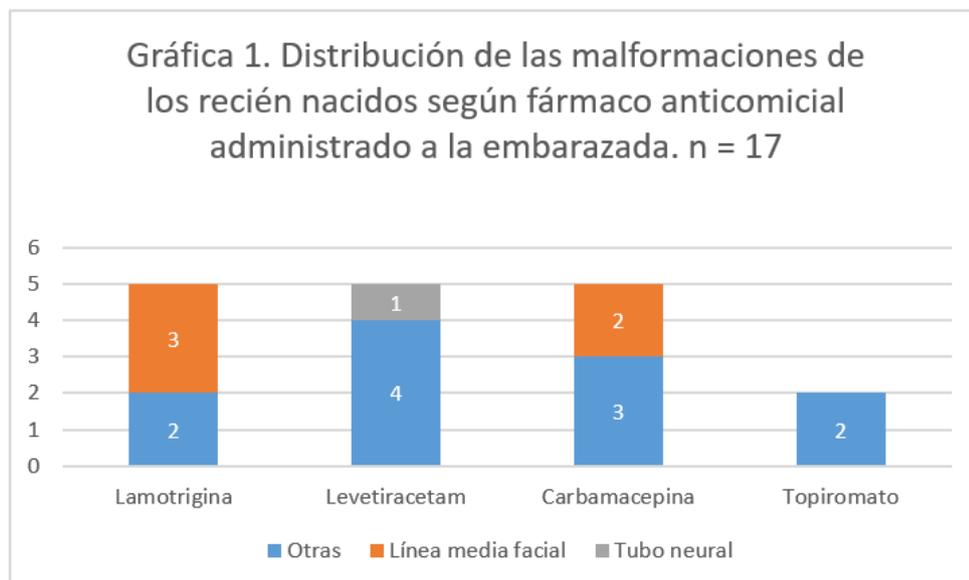
- TABLA 10

## MALFORMACION \* TRATAMIENTO

Tabla de contingencia

		TRATAMIENTO				Total	
		Lamotrigina	Levetiracetam	Carbamacepina	Topiromato		
MALFORMACION	No	Recuento	9	20	29	15	73
		Frecuencia esperada	11.4	20.3	27.6	13.8	73.0
		% dentro de MALFORMACION	12.3%	27.4%	39.7%	20.5%	100.0%
		% dentro de TRATAMIENTO	64.3%	80.0%	85.3%	88.2%	81.1%
	Si	Recuento	5	5	5	2	17
		Frecuencia esperada	2.6	4.7	6.4	3.2	17.0
		% dentro de MALFORMACION	29.4%	29.4%	29.4%	11.8%	100.0%
		% dentro de TRATAMIENTO	35.7%	20.0%	14.7%	11.8%	18.9%
Total	Recuento	14	25	34	17	90	
	Frecuencia esperada	14.0	25.0	34.0	17.0	90.0	
	% dentro de MALFORMACION	15.8%	27.8%	37.8%	18.9%	100.0%	
	% dentro de TRATAMIENTO	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

- TABLA 9



- GRAFICA 1

**Tabla 11. Frecuencia de malformaciones según el anticonvulsivante empleado**

		Malformaciones		Total	
		NO	SI		
Anticonvulsivante	Carbamazepina	Recuento	29	5	34
		%	85.3%	14.7%	100.0%
	Lamotrigina	Recuento	9	5	14
		%	64.3%	35.7%	100.0%
	Levetiracetam	Recuento	20	5	25
		%	80.0%	20.0%	100.0%
	Topiramato	Recuento	15	2	17
		%	88.2%	11.8%	100.0%
Total		Recuento	73	17	90
		%	81.1%	18.9%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.558 <sup>a</sup>	3	.313
Razón de verosimilitudes	3.250	3	.355
Asociación lineal por lineal	.028	1	.867
N de casos válidos	90		

- TABLA 11

## DISCUSION.

En este estudio de tipo descriptivo, retro lectivo, transversal y observacional, se analizaron 90 casos que cumplieron con los criterios de inclusión. Y de acuerdo con los resultados obtenidos se descarta la hipótesis de trabajo en la que se afirmaba que el fármaco con mayor frecuencia de malformaciones del tubo neural, la línea medio facial y otras en pacientes con epilepsia en un hospital de tercer nivel, en el periodo comprendido de agosto del 2016 a agosto del 2018, sería la carbamazepina.

Con el estudio se cumplieron los objetivos establecidos, ya que se pudo comparar la frecuencia de malformaciones del tubo neural, línea medio facial y otras asociadas al uso de estos 4 anticonvulsivantes. Así mismo, se pudo cumplir el objetivo secundario en el que se logró identificar la malformación más frecuente en pacientes con epilepsia tratadas en un hospital de tercer nivel.

Gracias a los hallazgos se observó que la carbamazepina fue el medicamento con mayor uso con un 37.8% siendo el de menor uso la lamotrigina con un 15.6%. Sin embargo, este estudio revelo que la Lamotrigina se asoció con el mayor número de malformaciones con un 35.7%, siendo el Topiramato el medicamento con menor asociación de malformaciones con tan solo un 11.8%. Al igual que ya ha sido publicado, con este estudio de determino que la carbamazepina es relativamente segura durante el embarazo a diferencia de otros anticonvulsivantes como la lamotrigina y el levetiracetam.

Por otro lado, los resultados arrojaron que, de los 17 casos positivos con alguna malformación, el mayor porcentaje corresponde a RCIU con un 8.9% y en menor porcentaje con un 1% lo comparten la asimetría facial, el pie equino varo y la foseta sacra. Lo que es bastante contrastante con la literatura revisada, pues se menciona que las malformaciones mayormente observadas en hijos de madres epilépticas son: la fisura palatina, la enfermedad cardiaca congénita, los defectos del tubo neural y los defectos del tracto urogenital.

De acuerdo a cada uno de los medicamentos empleados y la frecuencia de malformaciones en esta población; se halló que, en cuanto al uso de la carbamazepina, hubo desarrollo de otro tipo de malformaciones y no precisamente con defectos del tubo neural que a nivel mundial son los principales defectos con los que se ha asociado, principalmente con la espina bífida hasta en un 2%. La lamotrigina presentó más casos con alteraciones de la línea medio facial, específicamente con implantación baja de oídos, a decir de los estudios que ya se han publicado, si es verdad que el uso de este medicamento se asocia al desarrollo de malformaciones de la línea media facial no se encontró ningún caso con fisura palatina que es el hallazgo que más se ha publicado.

En cuanto al uso de los fármacos de nueva generación, la literatura revisada reporta que el topiramato puede asociarse al aumento de la frecuencia de la fisura palatina, sin embargo, en ninguno de los casos estudiados se pudo comprobar esto, ya que con los resultados de este estudio se observó que se asoció al desarrollo de otro tipo de malformaciones mas no así de la línea medio facial. Y finalmente, aunque los estudios revisados tienen una experiencia relativamente limitada en cuanto a este medicamento por ser relativamente nuevo, se observó que el mayor número de malformaciones asociadas al uso de este medicamento fueron otras destacando la presencia de RCIU lo que no se había observado, al menos en la bibliografía revisada donde se expone que la única malformación importante observada en menos de 1% de los hijos de madres epilépticas que recibieron este medicamento es la hernia inguinal.

Las pruebas no tuvieron significancia estadística debido al tamaño de la muestra y la existencia del error aleatorio por algunas variables no determinadas en este estudio como la dosis del medicamento, o el tiempo de administración del anticonvulsivante durante la gestación.

Finalmente tomando en cuenta la literatura revisada, se observó que a pesar de que el levetiracetam es uno de los medicamentos más actuales y con menos efectos adversos en cuanto a malformaciones fetales mayores, para la población de este estudio resultó lo contrario, pues fue el medicamento que más se asoció a RCIU y en un caso con fosea sacra, que se asocia a malformación del tubo neural. A pesar de que el RCIU no se considera como malformación fetal, fue uno de los hallazgos más notables, que no corresponde a los que hasta ahora se ha descrito en la literatura revisada, pues la experiencia con las series de casos hasta ahora han sido muy limitadas.

## CONCLUSIONES

A pesar de que el número de muestra fue muy poco representativa y de que el resultado obtenido no tiene significancia estadística, se encontraron nuevas aportaciones que hasta ahora no habían sido encontradas, al menos en la literatura revisada.

Al menos para la población estudiada de los 90 casos encontrados en 2 años, 17 resultaron con alguna malformación, donde se encontró como hallazgo principal la asociación de RCIU al uso de fármacos antiepilépticos y de estos a los de última generación empleados como lo es el levetiracetam.

Se observó que el sexo femenino fue el más afectado en general con la presencia de alguna malformación y se descartó que se asociara al uso de carbamazepina a pesar que este medicamento se considera categoría D a diferencia de la lamotrigina, el topiramato y el levetiracetam que corresponden a una categoría C, de acuerdo a la FDA.

Con base en los resultados de este estudio para esta población se puede decir que es importante continuar con la suplementación de ácido fólico sobre todo en el primer trimestre, además se debe hacer más énfasis en la vigilancia en cuanto al crecimiento y desarrollo fetal en este tipo de pacientes desde el primer trimestre, por lo que se propone realizar seguimiento ecusonográfico estrecho en estas pacientes con flujometría Doppler a parte del análisis estructural para detectar el RCIU a tiempo.

Hasta ahora la carbamazepina, a pesar de ser un anticonvulsivante clásico, es uno de los fármacos que hasta la actualidad se sigue empleando en mayor proporción para el tratamiento y control de las pacientes embarazadas con epilepsia y se ha demostrado su seguridad a través del análisis de esta pequeña muestra. Por lo que debe seguir incluyéndose en el cuadro básico de los medicamentos para el control de esta patología. Sin embargo, es necesario realizar más estudios donde el número de población sea más grande y representativo y donde se pueda valorar por otro lado, las dosis empleadas y la seguridad de los fármacos de nueva generación como el levetiracetam, que es de los fármacos de última línea que actualmente se están empleando y de los cuales hasta ahora hay pocos estudios.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Bistre TM, Vázquez AR. Epilepsia en el Embarazo. Arch Neurocién (Mex) 2013; 18: 83-91.
2. Mercadê CJ, Toledo AM, Mauri LJ, Et. Al. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de Práctica clínica en epilepsia. Neurología 2016; 31:121-129.
3. Casas FC. Análisis crítico de la nueva clasificación de las epilepsias y crisis epilépticas de la Liga Internacional contra la Epilepsia. Neurol 2012; 54: S7-S8.
4. Forcadas BM. Diferencial characteristics of epileptic seizure and pseudoseizure. Gac Med Bilbao 2003; 100: 105-107.
5. Chang SJ, Pérez RR. Tratamiento antiepiléptico durante el embarazo. Arch Neurocién (Costa Rica) 2011; 24: 27-32.
6. Garcia AK, Loreto GM, Varas CJ. Tratamiento actual de la epilepsia en el embarazo: Caso clínico y revisión bibliográfica. Rev Obstet Ginecol 2007; 2: 53-57.
7. Martinez FM, Peña MP, Pérez LI. Et. Al. Levetiracetam. Comparative study of antiepileptic drug use during pregnancy over a period of 12 years in Spain. Efficacy of the newer antiepileptic drugs lamotrigine, levetiracetam, and oxcarbazepine. Neurology 2016; 33: 78-84.
8. Palacios E, Cárdenas K. Epilepsia y Embarazo. Repert med cir 2015; 24:246-253.
9. Gutiérrez MA. Epilepsia y embarazo. Acta Neurol Colomb 2005; 21:57-65.
10. Dictionary of Cancer Terms. National Institute Cancer.
11. Aviña FJ, Tastekin A. Congenital malformations: morphogenic fundamentals and classification). Rev Mex Pediatr 2008; 75:71-74.
12. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio. Estados Unidos Mexicanos. - Secretaría de Salud. - Comité Consultivo Nacional de Normalización de Servicios de Salud.
13. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento. Estados Unidos Mexicanos. - Secretaría de Salud.

## ANEXOS.

### ANEXO 1. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**NOMBRE DEL ESTUDIO:** Frecuencia de malformaciones del tubo neural, línea medio facial y otras, asociadas al uso de Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato en pacientes con epilepsia en un hospital de tercer nivel.

Ciudad de México a \_\_\_\_\_

**NÚMERO DE REGISTRO DEL PROYECTO ANTE CLIS: (PENDIENTE)**

Por medio de la presente, se está invitando a que participe en un estudio de investigación clínica que se realiza en esta Unidad Médica.

**PROPÓSITO DEL ESTUDIO.**

Este estudio tiene como propósito identificar cual es el medicamento de menor riesgo para el desarrollo de malformaciones fetales en pacientes con epilepsia en nuestro hospital e intenta mostrar los principales medicamentos empleados como terapéutica en las pacientes de la Gineco 3 Centro Medico La Raza como apoyo para la eliminación o continuidad del esquema farmacológico antiepiléptico en pacientes vistas en dicha unidad en pacientes futuras a tratar en el Servicio.

Usted ha sido invitada a participar en este estudio debido a que cursa con un embarazo complicado con epilepsia materna, por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto. Al igual que usted todas las pacientes atendidas del departamento de Perinatología de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico "La Raza" del IMSS en la Ciudad de México. Serán invitadas a participar en este estudio.

**PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO**

Procedimientos específicos de esta investigación: solo se revisarán expedientes del archivo clínico. Únicamente se tomará la siguiente información de los registros clínicos: edad materna,

años de diagnóstico, tratamiento empleado, malformación fetal encontrada, sexo del feto. Esta información será totalmente confidencial, esto es, será conservada de forma tal que usted no pueda ser identificada.

### **POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**

Usted no recibirá ninguna remuneración económica por participar en este estudio, y su participación no implicará ningún gasto extra para usted. Tampoco obtendrá algún beneficio directo de su participación. Los resultados del presente estudio contribuirán al avance del conocimiento de cuál medicamento para tratar la epilepsia provoca con mayor frecuencia malformaciones en los recién nacidos.

### **POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS.**

Dado que nos comprometemos a guardar de manera estricta la información no se prevé algún riesgo por su participación en el estudio. El investigador principal se ha comprometido 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 el tratamiento (en caso de que el proyecto modificara o interfiriera con el tratamiento habitual).

### **PARTICIPACIÓN O RETIRO**

Su decisión de participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que tiene derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que, si no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que derechohabiente recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

### **PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD.**

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (como su nombre y afiliación) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus estudios clínicos, para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida

y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

### PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO.

En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá dirigirse con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse las 24 horas todos los días de la semana:

---

<b>Nombre:</b>	Quintana Romero Verónica.
<b>Área de Adscripción:</b>	Jefa de División de Educación en Salud, Gineco Obstetricia No. 3 UMAE "La Raza"
<b>Domicilio:</b>	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.
<b>Teléfono celular:</b>	5554320373
<b>Correo electrónico:</b>	veronicaqrome2016@gmail.com veronicaqrome@yahoo.com.mx
<b>Área de Especialidad:</b>	Ginecología y Obstetricia
<b>Matricula IMSS:</b>	10793445

Investigador Asociado al IMSS:

---

<b>Nombre:</b>	Morales Hernández Sara
<b>Área de Adscripción:</b>	Jefe de departamento Clínico de Perinatología, Gineco Obstetricia No. 3 UMAE "La Raza"
<b>Domicilio:</b>	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.
<b>Teléfono celular:</b>	5528459824
<b>Correo electrónico:</b>	sara.morales@imss.gob.mx drmoralesh1968@gmail.com
<b>Área de Especialidad:</b>	Ginecología y Obstetricia
<b>Matricula IMSS:</b>	11364904

Investigador No Asociado al IMSS:

---

<b>Nombre:</b>	Jiménez Butanda Juan Carlos
<b>Área de Adscripción:</b>	Médico Residente de Gineco Obstetricia No. 3 UMAE "La Raza"
<b>Domicilio:</b>	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.
<b>Teléfono celular:</b>	5561749690

---

<b>Correo electrónico:</b>	jcbutanda@gmail.com
<b>Área de Especialidad:</b>	Ginecología y Obstetricia
<b>Matricula IMSS:</b>	98368733

**PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

**DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

**NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE.**

Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente doy mi consentimiento para que mi hijo (a) participe en este estudio de investigación.

---

*Nombre del paciente*

---

*Firma*

**NOMBRE, FIRMA Y MATRÍCULA DEL ENCARGADO DE SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

---

*Nombre, firma y matrícula del encargado de obtener el  
Consentimiento Informado*

---

*Firma*

---

**FIRMA DEL TESTIGO**

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

---

Testigo 1  
Nombre, dirección, relación

---

Firma

**FIRMA DEL TESTIGO.**

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

---

Testigo 2  
Nombre, dirección, relación

---

Firma

**ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

<b>Frecuencia de malformaciones del tubo neural, línea medio facial y otras, asociadas al uso de Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato en pacientes con epilepsia en un hospital de tercer nivel.</b>			
<b>FOLIO</b>			
Edad Materna			
Años de Diagnostico			
Tratamiento Empleado	Carbamazepina		
	Lamotrigina		
	Levetiracetam		
	Topiramato		
Malformación fetal	Si		* Tubo neural
			** Línea medio Facial
			*** Otras
	No		
Sexo Fetal	Hombre		
	Mujer		

<b>*Del Tubo Neural</b>		
0	No	
1	Anencefalia	
2	Espina bífida	
3	Mielo meningocele	
4	hidrocefalia	
5	Otras:	

<b>** Línea Medio facial</b>		
0	No	
1	Fisura Facial	
2	Labio y Paladar hendido	
3	Otras:	

<b>*** Otras</b>		
0	No	
1	Malformaciones Cardiacas	
2	Malformaciones renales	
3	De las extremidades	
4	Otras	
5	Piel	