



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de  
Neurología Clínica

**“Cambio de tratamiento antiepiléptico asociado a descontrol de  
crisis en pacientes embarazadas con adecuado control  
pregestacional”**

**FELIPE ALBERTO MONTERNACH AGUILAR**

DIRECTOR CLÍNICO

DR. ILDEFONSO RODRÍGUEZ LEYA

DIRECTOR METODOLÓGICO

DR. JUAN FRANCISCO HERNÁNDEZ SIERRA

SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P.

FEBRERO 2022





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de  
Neurología Clínica

**“Cambio de tratamiento antiepiléptico asociado a descontrol de  
crisis en pacientes embarazadas con adecuado control  
pregestacional”**

**FELIPE ALBERTO MONTERNACH AGUILAR 713750 // 0000-0001-6087-9174**

DIRECTOR CLÍNICO

DR. ILDEFONSO RODRÍGUEZ LEYA 202755 // 0000-0002-3316-1471

DIRECTOR METODOLÓGICO

DR. JUAN FRANCISCO HERNÁNDEZ SIERRA 122511 // 0000-0002-8765-7472

Febrero 2022



Cambio de tratamiento antiepiléptico asociado a descontrol de crisis pacientes en embarazadas con adecuado control pregestacional por Felipe Alberto Montenach Aguilar se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



<b>Sinodales</b>	
Dra. Adriana Patricia Martínez Mayorga (Presidente)	
Dr. Alejandro Orozco Narváez (Sinodal)	
Dr. Martín Moctezuma Zárate (Sinodal)	
Dr. Gabriel Posadas Zúñiga (Sinodal suplente)	

Febrero 2022



Cambio de tratamiento antiepiléptico asociado a descontrol de crisis pacientes en embarazadas con adecuado control pregestacional por Felipe Alberto Montenach Aguilar se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## RESUMEN

A la fecha se reporta que aproximadamente 24 mil mujeres con epilepsia se embarazan cada año. En la mayoría de los casos el embarazo no ejerce efecto sobre la frecuencia de las crisis epilépticas y por tanto si existe un buen control de la epilepsia en el periodo pregestacional, es muy probable que así continúe durante la gestación. Sin embargo, hasta 20 a 35% se evidencia incremento en la frecuencia de las crisis durante el embarazo siendo la más común reducción de la concentración plasmática y cambios en el metabolismo de los antiepilépticos. En la actualidad se sabe que todos los antiepilépticos presentan riesgo de teratogenicidad siendo valproato el de mayor riesgo (8.9%), y lamotrigina (2.1%)/levetiracetam (2.0%), los de menor riesgo.

En este estudio transversal analítico retrospectivo se revisó un total de 58 expedientes disponibles de pacientes con diagnóstico de Epilepsia y Embarazo intrauterino. Se consideraron como variables de mayor relevancia para este estudio: el descontrol de epilepsia al cambiar de antiepiléptico, si se realizó cambio de tratamiento antiepiléptico, si la paciente contaba con buen control de crisis epilépticas en el periodo pregestacional y si la paciente era tratada con monoterapia o politerapia. En base a los resultados obtenidos se corroboró la hipótesis planteada en este trabajo, en donde la mayoría de pacientes a quienes se realizó cambió de antiepiléptico presentaron nuevamente crisis, además, se demostró que la mayoría de las pacientes con un periodo de 6 meses o menos libres de crisis presentaron descontrol de epilepsia al cambiar de antiepiléptico, dato estadísticamente significativo. Por lo tanto aunque es necesario el ajuste de dosis para diferentes antiepilépticos durante el embarazo, se ha descrito en la literatura neurológica, así como en medicina materno fetal, evitar cambiar el antiepiléptico en cualquier etapa del embarazo en pacientes con adecuado control de crisis epilépticas pregestacional ya que el descontrol de crisis asociado pudiera resultar en diversas complicaciones tanto para la madre como para el feto.



## **PALABRAS CLAVE**

Epilepsia

Embarazo

Antiepilépticos

Descontrol de epilepsia



## ÍNDICE

Resumen .....	2
Palabras clave .....	3
Índice .....	4
Lista de cuadros .....	5
Lista de figuras .....	6
Lista de abreviaturas .....	7
Lista de definiciones .....	8
Dedicatorias .....	9
Antecedentes .....	10
Justificación .....	13
Pregunta de investigación .....	15
Hipótesis y Objetivos .....	16
Sujetos y Métodos .....	17
Análisis estadístico .....	19
Aspectos éticos .....	20
Resultados .....	21
Discusión .....	25
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación .....	27
Conclusiones .....	28
Bibliografía .....	29
Anexo 1 .....	31



## LISTA DE TABLAS

	<b>Página</b>
<b>Tabla 1.</b> Variables .....	21
<b>Tabla 2.</b> Cambio de tratamiento antiepiléptico .....	22





## LISTA DE FIGURAS

	<b>Página</b>
<b>Figura 1.</b> Cambio de tratamiento antiepiléptico .....	23
<b>Figura 2.</b> Descontrol al cambiar antiepiléptico .....	24



## **NOMENCLATURAS y ABREVIATURAS**

**FAE: Antiepiléptico**

**VPA: Valproato**

**TPM: Topiramato**

**PHT: Fenitoína**

**CBZ: Carbamazepina**

**LTG: Lamotrigina**

**LEV: levetiracetam**

**PB: Fenobarbital**

**M: Meses**

**NA: No aplica**

**MG: Miligramos**

**D: Día**



## DEFINICIONES

**Descontrol de epilepsia al cambiar de antiepiléptico:** Aumento de 50% en frecuencia de crisis previo a cambio de antiepiléptico.

**Cambio de tratamiento antiepiléptico:** Cambio en el tratamiento antiepiléptico durante el embarazo.

**Buen control de crisis pregestacional:** Reducción de 50% en frecuencia de crisis posterior a inicio o cambio de antiepiléptico.

**Politerapia:** se refiere al uso de 2 o más antiepilépticos para lograr adecuado control de epilepsia



## **RECONOCIMIENTO Y DEDICATORIAS**

A Kary, mi esposa amada y compañera de vida y a Oliver, mi hijo hermoso, que juntos me han enseñado a valorar y a vivir la vida como si fuera el primer día.

A mis hermanos, Blanquita y Toño, a mi Mamá y al ángel de mi Padre, que gracias a ellos soy el hombre de bien que soy ahora.

A mis maestros y amigos de residencia, por enseñarme esa medicina de valores y humanidad que no se describe en los libros.

## 1. ANTECEDENTES

A la fecha se reporta que aproximadamente 24 mil mujeres con epilepsia se embarazan cada año. En la mayoría de los casos el embarazo no ejerce efecto sobre la frecuencia de las crisis epilépticas y por tanto si existe un buen control de la epilepsia en el periodo pregestacional, es muy probable que así continúe durante la gestación. Sin embargo, hasta 20 a 35% se evidencia incremento en la frecuencia de las crisis durante el embarazo.<sup>1</sup>

En diferentes estudios se ha reportado la presencia de crisis epilépticas durante el embarazo de 43 a 70% y hasta 78% de las pacientes que presentaron crisis en el último año, reducción de crisis en 12% y aumento de éstas en 15%.<sup>1</sup> La causa más común crisis epilépticas recurrentes en embarazo es reducción de la concentración plasmática y cambios en el metabolismo de los antiepilépticos. Aun así, incluso con niveles terapéuticos en sangre hasta 10% de las pacientes presentarán crisis durante el embarazo; 1 a 2% durante el periodo de labor y otro 1 a 2% en las primeras 24 horas postparto.<sup>1,2</sup>

En la actualidad se sabe que todos los antiepilépticos (FAE) presentan riesgo de teratogenicidad siendo valproato el de mayor riesgo (VPA) (8.9%), seguido por fenobarbital (5.9%), topiramato (TPM) (4.4%), carbamazepina (CBZ) (3.0%), fenitoína (PHT) (2.8%), lamotrigina (LTG) (2.1%), levetiracetam (LEV) (2.0%)<sup>3</sup>; porcentajes que varían dependiendo de la dosis y si se utilizan como mono o politerapia.<sup>4</sup> La complejidad en el manejo de este grupo de pacientes radica en el hecho de que los antiepilépticos ejercen su mayor efecto teratogénico en los primeros 2.5 meses de gestación, por lo que no es inusual que se haga la recomendación de cambiar el antiepiléptico lo más pronto posible e idealmente durante el primer trimestre y disminuir el riesgo de defectos de tubo neural, labio y paladar hendido y defectos congénitos cardiacos.<sup>5,6,7</sup>

Aunque levetiracetam y lamotrigina son los antiepilépticos con menor teratogenicidad, iniciar estos últimos durante el embarazo pudiera ocasionar resultados desfavorables

para la madre como para el producto y esto se debe a que su metabolismo aumenta durante el embarazo por aumento en la concentración de hormonas sexuales, en consecuencia se ha reportado incremento en la frecuencia de crisis epilépticas hasta en 40% de las pacientes empeorando aún más durante el segundo y tercer trimestre en comparación con pacientes tratadas con carbamazepina y valproato.<sup>8,9,10</sup>

Un estudio realizado en Taiwan con 1016 pacientes embarazadas con epilepsia y que reportaron haber presentado crisis durante el periodo gestacional presentaron un riesgo incrementado de eventos adversos con 1.36 veces más de bajo peso al nacimiento y 1.63 veces más de parto pretermino. Este aumento en el riesgo de eventos adversos fue asociado a hipoxia fetal, acidosis, disminución del flujo sanguíneo placentario, desaceleración de la frecuencia cardíaca fetal y trauma secundario a descontrol de crisis epilépticas.<sup>10</sup> Otro estudio retrospectivo (Bradley, Adeb) encontró que 5 o más crisis de inicio generalizado durante la etapa gestacional fue un factor de riesgo independiente para un IQ verbal bajo en hijos de madres que presentaron descontrol, principalmente aquellos que estuvieron expuestos a valproato, sin embargo hay otros estudios que contradicen este efecto y la recomendación radica en hacer estudios a mayor escala para determinar si existe relación entre alteraciones cognitivas y la exposición de antiepilépticos in útero.<sup>11,12,13</sup>

La necesidad de realizar cambios en el tratamiento antiepiléptico debe iniciar previo a la concepción.<sup>14</sup> Una vez que el embarazo ha iniciado discontinuar o realizar cambios radicales en el tratamiento puede volverse un gran problema. Incluso se ha reportado en la literatura, particularmente después del periodo de organogénesis, el cambio en el tratamiento antiepiléptico es la mayor causa de descontrol de crisis.<sup>15,16</sup>

Uno de los dilemas más importantes se presenta cuando la paciente se encuentra tratada con Valproato, un estudio conocido como "EURAP observational international registry of antiepileptic drugs and pregnancy"<sup>17,18</sup> realizaron una evaluación del cambio en el control de crisis en mujeres tratadas con valproato durante el primer trimestre y las dividieron en 3 grupos: aquellas a quienes se suspendió el valproato (93), aquellas



a quienes se cambió valproato por otro antiepiléptico (38) y aquellas a quienes se continuó con valproato (1,588) durante el primer trimestre. El objetivo de este estudio fue determinar el riesgo de crisis tónico clónicas generalizadas, encontrando que en el primer y segundo grupo el riesgo fue de 33 y 29% comparado con solo un 16% del tercer grupo.<sup>19</sup>

Por lo tanto, aunque es necesario el ajuste de dosis para diferentes antiepilépticos durante el embarazo, se ha descrito en la literatura neurológica, así como en medicina materno fetal,<sup>20</sup> evitar cambiar el antiepiléptico en cualquier etapa del embarazo en pacientes con adecuado control de crisis epilépticas pregestacional ya que el descontrol de crisis asociado pudiera resultar en diversas complicaciones tanto para la madre como para el feto.

## 2. JUSTIFICACIÓN.

El tratamiento de epilepsia en embarazo requiere de un equipo multidisciplinario para evaluar y atender todos los riesgos que pueden presentarse en este grupo de pacientes, por lo que entender cada aspecto de la epilepsia incluyendo su farmacología es esencial no solamente para el neurólogo, si no, también para cada médico que tiene un primer contacto con estas pacientes y se tenga que enfrentar al dilema de que tratamiento continuar o cual es el más apropiado para la paciente en cuestión.

Para dar mayor peso y valor a la hipótesis planteada en esta tesis y por tanto demostrar las lagunas que existen entre lo reportado en la literatura, no solamente neurológica, si no, también en literatura psiquiátrica y medicina materno fetal, y lo que se realiza en la práctica de medicina general, medicina del trabajo y ginecológica, áreas que tienen un primer contacto con estas pacientes inclusive varios meses antes de que puedan ser valoradas por un médico neurólogo, por lo que la decisión terapéutica que tengan que tomar será trascendental para la madre y el feto.

Se cuestionó a un grupo de médicos no neurólogos que intervienen en la atención de pacientes embarazadas con la siguiente pregunta: ¿Si se detecta a una paciente embarazada con diagnóstico de epilepsia y buen control de crisis tratada con valproato, fenobarbital, topiramato o carbamazepina en cualquier trimestre del embarazo, qué haría?

1. Suspenden tratamiento actual hasta que sea valorada por el neurólogo
2. Suspenden de manera inmediata y lo cambian por otro antiepiléptico
3. Suspenden gradualmente y lo cambian por otro antiepiléptico
4. No hacen ningún cambio

La totalidad de los médicos respondieron las opciones 1 y 2, siendo la respuesta más adecuada en base a lo descrito en la literatura la respuesta número 4. Por lo que este





estudio pudiera servir para optimizar el pensamiento terapéutico en diferentes áreas médicas que intervengan en la atención de este grupo de pacientes.

Es crucial el control de crisis epilépticas durante el embarazo para evitar el daño que el descontrol de estas puede causar sobre el feto y la madre, por tanto el beneficio del uso de antiepilépticos durante el embarazo supera su potencial de riesgo teratogénico.

Es por eso que las recomendaciones que deben darse a una mujer epiléptica en edad reproductiva y que planea embarazarse son esenciales, iniciar tratamiento en caso de que no esté tratada, prescribir la dosis mínima terapéutica e idealmente con monoterapia y seleccionar fármacos con el mínimo de efectos adversos. Por lo que la totalidad de recomendaciones descritas en la literatura para tratar todos estos eventos adversos es la prevención, por ejemplo el evitar prescribir valproato a mujeres en edad reproductiva.



### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿El cambio en el tratamiento antiepiléptico se asocia a descontrol de crisis en pacientes embarazadas con adecuado control pregestacional?

## 4. HIPÓTESIS

El cambio en el tratamiento antiepiléptico se asocia a descontrol de crisis en pacientes embarazadas con adecuado control pregestacional.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo general:

Determinar si el cambio en el tratamiento antiepiléptico puede causar descontrol de crisis epilépticas durante el embarazo en pacientes con buen control de crisis pregestacional.

### 5.2 Objetivos específicos:

Determinar si se presenta descontrol de crisis con el cambio de antiepiléptico

Determinar la temporalidad en la que hubo buen control de crisis

Determinar si el control de crisis era con mono o politerapia

### 5.3 Objetivos secundarios (si son necesarios):

Determinar dosis de ácido fólico

Determinar número de pacientes tratadas con Valproato, Topiramato, Fenobarbital o Carbamazepina

Trimestre en el que se realizó el cambio



## **6. SUJETOS Y MÉTODOS**

**6.1 Lugar de realización:** Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

**6.2 Universo de estudio:** Pacientes embarazadas con diagnóstico pregestacional de Epilepsia.

**6.3 Criterios de selección:**

- **Inclusión:**
  - Mujeres embarazadas con diagnóstico de epilepsia previo al embarazo.
  - Pacientes en tratamiento antiepiléptico
  - Buen control de epilepsia en los últimos 3 meses
- **Exclusión:**
  - Descontrol de crisis ajeno a cambio de antiepiléptico

## 6.4 Variables en el estudio

**Cuadro de Variables:**

<b>Dependiente</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
Descontrol de epilepsia al cambiar de antiepiléptico	Aumento de 50% en frecuencia de crisis previo a cambio de antiepiléptico	Sí: 1 No: 0	NA	Dicotómica
<b>Independiente</b>				
Cambio de tratamiento antiepiléptico	Cambio en el tratamiento antiepiléptico durante el embarazo	Sí: 1 No: 0	NA	Dicotómica
Buen control de crisis pregestacional	Reducción de 50% en frecuencia de crisis posterior a inicio o cambio de antiepiléptico	Sí: 1 No: 0	NA	Dicotómica
<b>Variables de Control (confusoras)</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
Monoterapia o Politerapia	Politerapia se refiere al uso de 2 o más antiepilépticos para lograr adecuado control de epilepsia	Mono: 1 Poli: 0	NA	Dicotómica



## 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

**7.1 Diseño de estudio.** Transversal analítico retrospectivo

**7.2 Cálculo del tamaño de la muestra.** . El tamaño de la muestra se determinó para un modelo de regresión logística, el cual incluyó 3 grados de libertad, obteniéndose un tamaño mínimo de 30 y un sugerido de 60 pacientes.

**7.3 Factibilidad.** Son los suficientes sujetos para poder realizar el estudio ya que mediante el cálculo de los grados de libertad el tamaño de la muestra corresponde a un mínimo de 30 pacientes.

**7.4 Tipo de muestreo.** Muestreo por Conglomerado

**7.5 Análisis estadístico.** Análisis multivariable: Regresión logística múltiple.  
Descontrol al cambio  $\sim$  Cambio + monoterapia vs politerapia + control de crisis



## **8. ASPECTOS ÉTICOS**

Investigación sin riesgo. No requiere consentimiento informado ya que solo se recaba información de expedientes clínicos de pacientes evaluados en consulta externa o durante internamiento hospitalario. No aplica aviso de privacidad ya que es retrospectivo. Los datos personales recabados para esta investigación están protegidos y no se transmitirán a terceras personas.

## 9. RESULTADOS

En este estudio se revisó un total de 58 expedientes disponibles de pacientes con diagnóstico de Epilepsia y Embarazo intrauterino. Cabe resaltar que en todas las pacientes se utilizó una dosis menor a 800 mg/d de todos los FAE, excepto por LEV; y a las pacientes a quienes se cambió el FAE se hizo por LEV. Se consideraron como variables de mayor relevancia para este estudio: el descontrol de epilepsia al cambiar de antiepiléptico, si se realizó cambio de tratamiento antiepiléptico, si la paciente contaba con buen control de crisis epilépticas en el periodo pregestacional y si la paciente era tratada con monoterapia o politerapia.

Además de estas variables se consideraron otros aspectos que pudieran ser relevantes para este u otro estudio futuro: dosis de ácido fólico, si las pacientes fueron tratadas en el periodo pregestacional con valproato, topiramato, fenitoína o carbamazepina, el trimestre en el cual se realizó el cambio de antiepiléptico y la temporalidad en la cual la paciente se encontraba libre de crisis epilépticas. Dichas variables se muestran en la tabla No. 1.

**Tabla 1 de Variables**

Nº Pacientes	58 (%)
Edad promedio	24.1
Cambio de tratamiento FAE*	43 (74.1)
Descontrol al cambiar de FAE	30 (69.7)
Buen control pregestacional	55 (94.8)
Pacientes con politerapia	13 (22.4)
Dosis de ácido fólico (5 mg)	58 (100)
Pacientes tratadas con (VPA, TPM, PHT, CBZ)**	51 (87.9)
Trimestre en que se realizó el cambio de FAE	1:30; 2:12; 3:3; NA:14
Temporalidad con buen control de crisis	1-3m:15; 4-6m:15; 7-12m:16; >13m:12

\*FAE: Antiepiléptico

\*\* VPA: Valproato; TPM: Topiramato; PHT: Fenitoína; CBZ: Carbamazepina

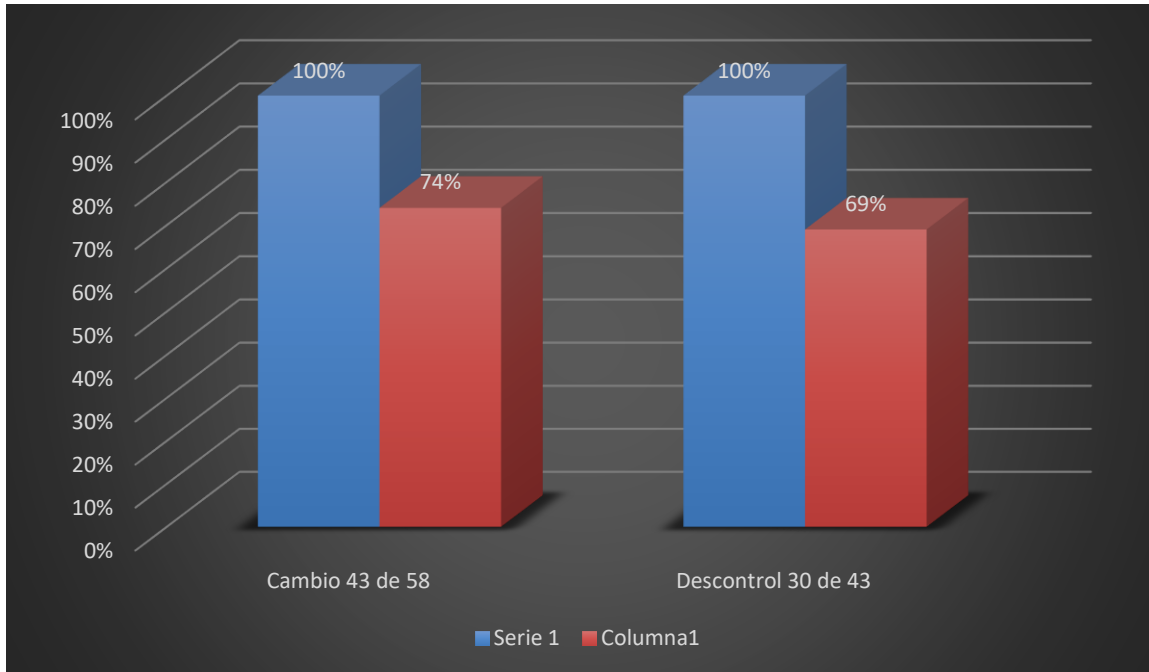


**Tabla 2 Cambio de tratamiento Antiepiléptico**

Variable	Descontrol al cambiar FAE		% // Promedios con desviación estándar	
	Sí	No		
<b>Cambio de tratamiento FAE</b>	<b>Sí</b>	30	13	69.7%
	<b>No*</b>		15	
Buen control pregestacional	<b>Sí</b>	30	25	54.4%
	<b>No</b>	3		
Pacientes con <b>Monoterapia</b>		25	20	55.5%
<b>Politerapia</b>		5	8	38.5%
Dosis de ácido fólico (5 mg)		30	28	51.7%
Pacientes tratadas con (VPA, TPM, PTH, CBZ)	<b>SI</b>	30	21	58.8%
	<b>No</b>		7	
Trimestre en que se realizó el cambio de FAE	<b>1</b>	20	10	1.40
	<b>2</b>	8	4	
	<b>3</b>	2	1	
Temporalidad con buen control de crisis	<b>1-3m</b>	6	9	1.43
	<b>4-6m</b>	12	3	
	<b>7-12m</b>	9	7	
	<b>&gt;13m</b>	3	9	

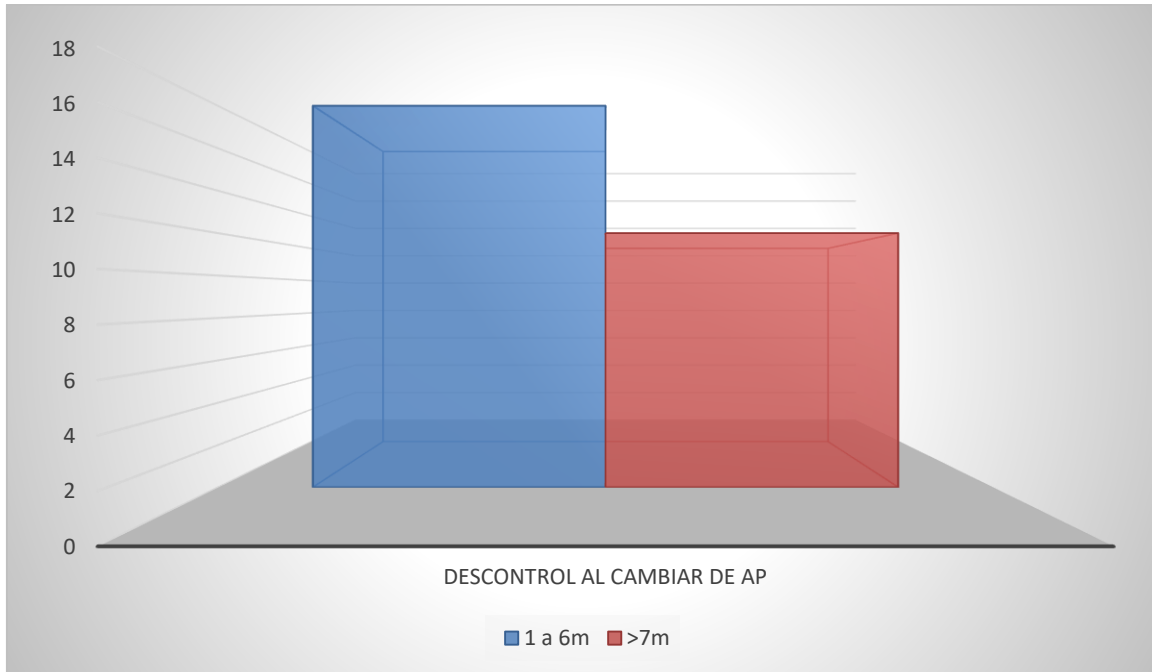
\*No se realizó cambio de AP

De acuerdo a estas variables se buscó determinar si el cambio en el tratamiento antiepiléptico ocasionó descontrol de crisis epilépticas en pacientes con buen control de epilepsia pregestacional, encontrando que el 69.7% de las pacientes a quienes se cambió el tratamiento antiepiléptico presentaron descontrol de epilepsia, dato con relevancia estadísticamente significativa, como se muestra en la figura 1.



**Figura 1.**

Otro resultado relevante fue que las pacientes con un buen control de crisis epilépticas de menos de 6 meses tuvieron mayor descontrol de crisis epilépticas (18 pacientes), versus aquellas con un buen control de más de 6 meses (12 pacientes), resultado estadísticamente significativo con una  $p < 0.005$ , lo cual apoyaría el hecho de que a mayor tiempo libre de crisis es factor protector para descontrol al cambiar de antiepiléptico. Estos datos se representan en la figura No. 2.



**Figura 2.**

Para el resto de variables, tales como si la paciente se encontraba con mono o politerapia, tratamiento con valproato, topiramato, fenitoína o carbamazepina, trimestre en el que se realizó el cambio de antiepiléptico y la dosis de ácido fólico, no tuvieron un valor estadísticamente significativo para el descontrol de crisis epilépticas.

## 10. DISCUSIÓN

En este trabajo se evaluó la posibilidad de descontrol de epilepsia en pacientes embarazadas con adecuado control de crisis pregestacional posterior al cambio de atiepiléptico, además de evaluar ciertas variables que pudiesen contribuir o prevenir con el descontrol de crisis epilépticas.

En base a los resultados obtenidos se corroboró la hipótesis planteada en este trabajo, en donde la mayoría de pacientes a quienes se realizó cambio de antiepiléptico presentaron nuevamente crisis, sin otro factor reconocido que pudiera haber causado el descontrol. De las variables o factores evaluados se demostró que la mayoría de las pacientes con un periodo de 6 meses o menos libres de crisis presentaron descontrol de epilepsia al cambiar de antiepiléptico, dato estadísticamente significativo.

Del resto de variables se discute lo siguiente:

1. Las pacientes tratadas con politerapia (2 o más antiepilépticos) fueron la minoría, por lo que no se encontró valor relevante para los objetivos de este estudio.
2. La dosis de ácido fólico fue la misma en el 100% de las pacientes, 5 mg, y esta evaluación se hizo en base a lo descrito por Wald et al.<sup>21</sup>, en donde se mencionó que dosis mayores a 1 mg/d de ácido fólico se asoció a riesgo incrementado de recién nacidos pequeños para la edad gestacional. Otro estudio realizado por Valera-Gran et al.<sup>22</sup>, se menciona que dosis mayores a 1 mg/d perinatal se asoció con pobre desarrollo cognitivo en niños de 4 a 5 años de edad. En este estudio no se cuestiona la importancia del ácido fólico en el embarazo, el cual puede reducir hasta en un 85% el riesgo de defectos de tubo neural, sin embargo expertos sugieren utilizar dosis de 4 a 5 mg/d en pacientes que toman valproato u otros inductores enzimáticos ya que estos pueden reducir los niveles de ácido fólico en sangre, sin embargo estar práctica no es



uniforme,<sup>1</sup> por lo que los datos obtenidos en este estudio y lo descrito en la literatura pudiesen servir como pregunta de investigación para futuros trabajos.

3. Las pacientes tratadas con valproato, topiramato, fenitoína o carbamazepina, si bien fueron la mayoría y por ende se realizó cambio de antiepiléptico, no se observó un efecto directo sobre el descontrol de crisis epilépticas o no.
4. En cuanto al trimestre en el que se realizó el cambio de antiepiléptico tampoco se obtuvo algún dato estadísticamente significativo, salvo el hecho de que la mayoría de los cambios se realizaron en el primer trimestre.

## 11. LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

La principal limitación de este trabajo es ser un estudio retrospectivo por lo que no está exento de sesgos sin embargo puede ser de utilidad para futuros estudios prospectivos al proporcionar una base de datos en la cual se documenta la asociación de epilepsia, su descontrol y embarazo.

Una de las interrogantes que pudiese plantearse para estudios futuros es ¿si los productos de estas pacientes presentaron algún efecto teratogénico? Aunque esta interrogante no formó parte de los objetivos del estudio, durante la recolección de datos no se documentó ningún defecto teratogénico en los productos de las pacientes incluidas en el estudio, sin embargo, existen varias circunstancias por las cuales este dato puede presentar sesgos, primero: es un estudio retrospectivo y por tanto depende de lo que terceros plasmen en el expediente, segundo: tomando en cuenta que VPA es el antiepiléptico con mayor riesgo de teratogenicidad, al 100% de las pacientes tratadas con este FAE se les suspendió en el primer trimestre y se inició otro antiepiléptico, a pesar de que se ha documentado que a dosis menores de 700 mg/d de VPA, el riesgo de teratogenicidad es equiparable a LEV y LTG,<sup>19</sup> tercero: en los expedientes revisados solo se documentan los hallazgos encontrados en el producto durante el parto, por lo que si hubiese defectos no visibles estos solo se reportan en el expediente pediátrico.

La hipótesis de este estudio se planteó en base a lo observado en pacientes referidas a la consulta externa e interconsultas referidas al servicio de Neurología de pacientes embarazadas con descontrol de epilepsia a quienes se realizó el cambio de FAE en su centro de salud o por parte del servicio de ginecología, confirmando la hipótesis planteada, por lo que un objetivo final de este estudio es servir como medio para optimizar el pensamiento terapéutico en diferentes áreas médicas que intervengan en la atención de este grupo de pacientes.

## 12. CONCLUSIONES

Se corroboró que al cambiar el tratamiento antiepiléptico en pacientes embarazadas con diagnóstico de epilepsia, con buen control de crisis pregestacional y con un periodo menor a 6 meses libres de crisis habrá descontrol de éstas.

No se encontró efecto directo ni relevancia estadísticamente significativa en cuanto a si las pacientes se encontraban con politerapia, tratadas con valproato, topiramato, fenitoína o carbamazepina; dosis de ácido fólico o trimestre en el que se realizó el cambio de antiepiléptico.

El control de crisis epilépticas es crucial durante el embarazo para evitar el daño que estas puedan causar sobre el feto y la madre, por tanto el beneficio del uso de antiepilépticos durante el embarazo supera su potencial de riesgo teratogénico. Es por eso que las recomendaciones que deben darse a una mujer epiléptica en edad reproductiva y que planea embarazarse son esenciales, iniciar tratamiento en caso de que no esté tratada, prescribir la dosis mínima terapéutica e idealmente con monoterapia y seleccionar fármacos con el mínimo de efectos adversos. Por lo que la totalidad de recomendaciones descritas en la literatura para tratar todos estos eventos adversos es la prevención, por ejemplo el evitar prescribir valproato a mujeres en edad reproductiva.

### 13. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sazgar M. Treatment of women with epilepsy. *Continuum*. 2019;(25): 408-430.
2. Sabers A, Influences on seizure activity in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009;15(2): 230-234.
3. Tomson T, Battino D, Bromley R. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019;21:497.
4. Holmes L, Hernandez-Díaz S, Quinn M. Update on monotherapy findings: comparative safety on 11 antiepileptic drugs used during pregnancy. 2016 The North American Pregnancy Registry newsletter.
5. Sverberg L, Svalheim S, Tauboll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure* 2015;28: 35-38.
6. Chen Y, Chiou H, Lin H. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol*. 2009;66(8): 979-984.
7. Petersen I, Collins S, McCrea R, Nazareth I. Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies. *Clin Epidemiol*. 2017;9: 95-103.
8. López-Fraile I, Cid A, Juste A, Modrego P. Levetiracetam plasma level monitoring during pregnancy, delivery and postpartum: clinical and outcome implications. *Epilepsy Behav* 2009;15:372.
9. Pennell P, Peng L, Newport D, Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring and seizure frequency. *Neurology*. 2008;144: 2130-36.
10. Tomson T, Palm R, Kallen R. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period and lactation. *Epilepsia*. 2007;48(6): 1111-16.
11. Bromley G, Weston J, Adab N. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD010236.
12. Tomson T, Marson A, Boon P. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015;56:1006.



13. Christensen J, Gronborg T, Sorensen M. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309: 1696-1703.
14. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome. *Epilepsia*. 2016;57(8): 173-177.
15. Vajda F, O'Brien T, Graham J. Predicting epileptic seizure control during pregnancy. *Epilepsy Behav* 2018;78:91-95.
16. Beezhold J, Fagard D, Harabajiu C. Valproate used during pregnancy: what should be done?. *Eur Psychiat* 2017;41: S419-S419.
17. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10: 609-17.
18. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Epilepsia* 2013;54: 1621-27.
19. Tomson T, Battino D, Perucca D. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol*. 2016;2015; 210-218.
20. Macfarlane A, Greenhalgh T. Sodium valproate in pregnancy: what are the risks and should we use a shared decision-making approach?. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018;(18:200): 1-11.
21. Wald NJ, Hackshaw AD, Stone R, Sourial NA. Blood folic acid and vitamin B12 in relation to neural tube defects. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(4):319–324.
22. Valera-Gran D, Navarrete-Muñoz EM, Garcia de la Hera M, et al. Effect of maternal high dosages of folic acid supplements on neurocognitive development in children at 4-5 y of age: the prospective birth cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) study. *Am J Clin Nutr* 2017;106(3):878–887.



### **13. ANEXOS.**

Carta de consentimiento: No Aplica

Convenios, presupuesto: No Aplica

Anexo 1: Hoja de recolección de datos

1. Número de Expediente
2. Edad del paciente
3. Cambio de tratamiento antiepiléptico
4. Descontrol al cambiar de antiepiléptico
5. Buen control pregestacional
6. Pacientes con monoterapia y politerapia
7. Dosis de ácido fólico
8. Pacientes tratadas con valproato topiramato, fenitoína y carbamazepina
9. Trimestre en que se realizó el cambio de antiepiléptico
10. Temporalidad con buen control de crisis



# “Cambio de tratamiento antiepiléptico asociado a descontrol de crisis en pacientes embarazadas con adecuado control pregestacional”

---

INFORME DE ORIGINALIDAD

---

0%

ÍNDICE DE SIMILITUD

---

FUENTES PRIMARIAS

---

---

EXCLUIR CITAS

ACTIVADO

EXCLUIR COINCIDENCIAS < 20%

EXCLUIR BIBLIOGRAFÍA

ACTIVADO