

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Malformaciones congénitas en hijos de gestantes epilépticas en la provincia de Cienfuegos (2008-2018)

## Congenital malformations in children of epileptic pregnant women in the Cienfuegos province (2008-2018)

María Soledad Vilches León<sup>1</sup>  Carmen Niurka Piña Loyola<sup>1</sup>  Maylé Santos Solís<sup>1</sup>  Vivian Rosa Vázquez Martínez<sup>1</sup>   
Cristóbal Jorge Torres González<sup>2</sup>  Niurys Gonzales Cano<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba

<sup>2</sup> Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

### Cómo citar este artículo:

Vilches-León M, Piña-Loyola C, Santos-Solís M, Vázquez-Martínez V, Torres-González C, Gonzales-Cano N. Malformaciones congénitas en hijos de gestantes epilépticas en la provincia de Cienfuegos (2008-2018). *Medisur* [revista en Internet]. 2022 [citado 2022 Nov 23]; 20(6):[aprox. -1113 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5559>

### Resumen

**Fundamento:** en la mujer embarazada la epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes, considerado de alto riesgo por las complicaciones que produce. La probabilidad de malformaciones congénitas es mayor en la descendencia de estas pacientes que en la de mujeres que no lo son.

**Objetivo:** determinar los factores de riesgo asociados a malformaciones congénitas en hijos de gestantes epilépticas.

**Métodos:** se realizó estudio descriptivo, de casos y controles no pareados, tomados del total de gestantes epilépticas registradas con fetos o recién nacidos en el periodo 2008-2018, en la provincia de Cienfuegos. La muestra fue un grupo de casos: gestantes epilépticas con fetos o recién nacidos con malformaciones congénitas (20); y un grupo control: tomado del total de gestantes epilépticas con recién nacidos sanos (40). Se requirió información del registro de malformaciones congénitas del departamento de Archivo, del hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima.

**Resultados:** la edad mayor de 35 años representó un riesgo cuatro veces mayor (OR=4,3) para la presencia de malformaciones congénitas en estas gestantes epilépticas. El antecedente de interrupción genética del embarazo resultó estadísticamente significativo ( $p=0,006$ ) y elevó 16 veces el riesgo de tener una malformación. Las malformaciones cardiovasculares fueron las más frecuentes, seguidas de las renales y nerviosas. Según su clasificación y presentación, prevalecieron las mayores y las aisladas, respectivamente.

**Conclusión:** los factores de riesgos asociados a malformaciones congénitas en hijos de madres epilépticas fueron: edad materna mayor de 35 años, antecedentes de embarazo previo con malformación y de interrupción genética del embarazo.

**Palabras clave:** Mujeres embarazadas, epilepsia, anomalías congénitas

### Abstract

**Background:** in pregnant women, epilepsy is one of the most frequent neurological disorders, considered high risk due to the complications it produces. The probability of congenital malformations is higher in the descendant of these patients than in women who are not.

**Objective:** to determine the risk factors associated with congenital malformations in children of epileptic pregnant women.

**Methods:** a descriptive study of unpaired cases and controls was carried out, taken from the total number of epileptic pregnant women registered with fetuses or newborns in the period 2008-2018, in the Cienfuegos province. The sample was a group of cases: epileptic pregnant women with fetuses or newborns with congenital malformations (20); and a control group: taken from the total of epileptic pregnant women with healthy newborns (40). Information was required from the congenital malformations registry from the Archive department, of the Dr. Gustavo Aldereguía Lima hospital.

**Results:** age over 35 years represented a four times higher risk (OR=4.3) for the presence of congenital malformations in these epileptic pregnant women. The history of genetic termination of pregnancy was statistically significant ( $p=0.006$ ) and increased the risk of having a malformation 16 times. Cardiovascular malformations were the most frequent, followed by renal and nervous. According to their classification and presentation, the largest and isolated prevailed, respectively.

**Conclusion:** the risk factors associated with congenital malformations in children of epileptic mothers were: maternal age over 35 years, history of previous pregnancy with malformation and genetic interruption of pregnancy.

**Key words:** Pregnant women, epilepsy, congenital abnormalities

**Aprobado:** 2022-09-17 17:30:25

**Correspondencia:** María Soledad Vilches León. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cienfuegos [andyjesusleonvilches@gmail.com](mailto:andyjesusleonvilches@gmail.com)

## INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas, denominadas también anomalías congénitas, defectos del nacimiento o trastornos congénitos, son aquellas alteraciones estructurales o funcionales que se producen durante la vida intrauterina y se detectan durante el embarazo, en el parto o en un momento posterior de la vida. Presentan una frecuencia mundial del 3 %, mientras que en Latinoamérica representan una tasa global de 2,7 %, según el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC).<sup>(1)</sup>

Se estima que en Cuba la tasa de prevalencia de este grupo de enfermedades es de 0,8 x cada 1000 nacidos vivos, lo cual contribuye de forma significativa en la mortalidad infantil del país.<sup>(2)</sup> Con el paso de los años, es notable el incremento en la incidencia de malformaciones congénitas, por lo que es considerada actualmente un problema de salud pública, ya que repercute no solo en la persona, sino también en su familia y en la sociedad, tanto en el ámbito de salud como en lo económico.<sup>(1)</sup>

La epilepsia es un trastorno frecuente en mujeres en edad fértil. Se estima que del 0,3 % al 0,5 % de todos los nacimientos ocurren de mujeres que padecen epilepsia.<sup>(3,4,5)</sup>

Es el segundo trastorno neurológico más frecuente durante la gestación, después de la migraña. Aproximadamente una de cada 200 gestantes presenta epilepsia (0,5 %), y el 95 % de ellas mantienen tratamiento antiepiléptico. De estas, el 90 % desarrolla un embarazo normal.<sup>(6)</sup>

La incidencia de malformaciones congénitas (MC) en la descendencia de las mujeres con epilepsia es dos o tres veces mayor (4-6 %) que en la población en general (2-3 %).<sup>(3)</sup> Este trastorno y el uso de antiepilépticos aumenta el riesgo de malformación fetal.<sup>(7,8,9)</sup>

En Cuba se han realizado pocos estudios relacionados con las MC en hijos de gestantes epilépticas. Con respecto a lo anterior, en Cienfuegos los registros de MC en los últimos 10 años evidencian cierto grado de complicaciones en algunos de los casos, lo cual culmina en ocasiones con la interrupción del embarazo debido a defectos incompatibles con la vida extrauterina; sin embargo, pocos estudios reflejan el comportamiento de esta problemática. La prevalencia de MC en hijos de madres

epilépticas es mayor comparado con el resto de gestantes sanas de la población general, hecho en que radica la pertinencia del presente estudio, el cual tiene el objetivo de determinar los factores de riesgo asociados a MC en hijos de gestantes epilépticas en la provincia de Cienfuegos durante el periodo 2008-2018.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de casos y controles no pareados, en la provincia de Cienfuegos, en el periodo de enero de 2008 a diciembre de 2018. El universo estuvo constituido por el total de gestantes epilépticas registradas con fetos o recién nacidos en dicho período. La muestra estuvo constituida por un grupo de casos: total de gestantes epilépticas que tuvieron fetos o recién nacidos con MC (20); y un grupo control: el doble del número de casos (40), seleccionado mediante muestreo aleatorio simple a partir del resto de las gestantes epilépticas con recién nacidos sanos.

La recogida de la información se realizó a través de un instrumento elaborado para tal efecto, utilizando como base el modelo del registro cubano de malformaciones congénitas (RECUMAC) y Registro Cubano de Malformaciones Congénitas Prenatales (RECUPREMAC); con datos obtenidos del departamento de Archivo del Hospital Materno de Cienfuegos y del Centro Provincial de Genética Médica. El estudio fue aprobado por el Consejo Científico de la Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

Se estudiaron variables como: edad materna (menos de 20 años, 20-35 años, mayores de 35 años); color de la piel (blanco, negro, mestizo); lugar de residencia (urbano, rural); vínculo laboral (sí, no); gestaciones (uno, dos, más de dos); partos (ninguno, uno, dos, más de dos); interrupciones genéticas (sí, no); abortos (uno, dos, más de dos - espontáneo, provocado); enfermedades asociadas en el embarazo; tratamiento anticonvulsivante (sí, no); antecedentes de MC (hijos con malformaciones anteriores, malformaciones en las madres, antecedentes de familiar con malformaciones); tipo de MC por sistemas; resultados de alfafetoproteína y ultrasonografía según trimestres (positivo, negativo, no realizado); tipo de MC (clasificación: mayores y menores; presentación: aisladas y múltiples).

La información fue llevada a una base de datos,

mediante el software estadístico SPSS versión 15.0, donde se aplicaron procedimientos de la estadística descriptiva: determinación de frecuencia de ocurrencia y porcentajes. Los resultados se mostraron en tablas de frecuencia y de relación de variables. Se aplicó la prueba de Chi cuadrado ( $X^2$ ), considerando el valor estadísticamente significativo cuando  $p < 0,05$ ; y se calculó la razón de riesgo (OR) con un error del 5 % e IC = 95 %.

## RESULTADOS

En la provincia Cienfuegos se registró entre 2008-2018 un total de 1224 MC por múltiples causas, entre las cuales, la epilepsia materna se

asoció a 20 de los casos (1,6 %).

El análisis de las variables sociodemográficas reflejó que en ambos grupos predominó el color de la piel blanco (85 y 90 %) y la procedencia rural (70 y 77,5 %); y los porcentajes en cuanto a vínculo laboral también fueron similares. De igual forma, prevalecieron las madres con edades en el rango de 20-35 años. Las pruebas estadísticas expresaron mayor frecuencia de las MC en el grupo de casos con edad mayor a los 35 años, lo cual representó un riesgo cuatro veces mayor en comparación con las epilépticas de 35 y más años pertenecientes al grupo control (OR=4,3); sin embargo, ni esta ni ninguna otra de las variables mostró asociación significativa con la presencia de MC. (Tabla 1).

**Tabla 1-** Distribución de casos y controles según variables sociodemográficas.

Variables sociodemográficas		Casos (n=20)		Control (n=40)	
		No.	%	No.	%
Edad	Menos de 20 años	4	20	8	20
	20-35 años	14	70	31	77,5
	Mayores de 35 años*	2	10	1	2,5
Color de la piel	Blanca	17	85	36	90
	Mestiza	1	5	3	7,5
	Negra**	2	10	1	2,5
Lugar de residencia	Rural***	14	70	31	77,5
	Urbana	6	30	9	22,5
Vínculo laboral	Sí****	7	35	14	35
	No	13	65	26	65

\* $X^2=1,6$ ;  $p=0,44$ ; OR=4,3; IC 95 % (0,3<OR<50,9)

\*\* $X^2=1,6$ ;  $p=0,43$ ; OR=4,3; IC 95 % (0,36<OR<50,1)

\*\*\* $X^2=0,1$ ;  $p=0,7$ ; OR=0,6; IC 95 % (0,2<OR<2,19)

\*\*\*\* $X^2=0,08$ ;  $p=0,6$ ; OR=1,0; IC 95 % (0,32<OR<3,08)

En cuanto a la historia obstétrica, el 43,3 % tuvo dos o más embarazos, no obstante, en los casos la diferencia porcentual entre el número de gestaciones no fue relevante, a diferencia de los controles, en los que fue en ascenso. En ambos grupos predominaron las madres con un solo hijo (50 y 67,5 %). De los 20 casos, a siete (35,5 %)

se les realizó la interrupción genética; correspondiéndose en su mayoría con MC del sistema nervioso central; resultado estadísticamente significativo ( $p= 0,006$ ), que además elevó el riesgo malformación unas 16 veces (OR=16,7; IC 95 % (2,3<OR<113) con respecto a las del grupo control. (Tabla 2).

**Tabla 2-** Distribución de casos y controles según gestaciones, partos e interrupciones genéticas.

Variables		Casos (n=20)		Controles (n=40)	
		No.	%	No.	%
Gestaciones*	Uno	6	30	8	20
	Dos	7	35	13	32,5
	Más de dos	7	35	19	47,5
Partos**	Ninguno	3	15	0	0
	Uno	10	50	27	67,5
	Dos	5	25	10	25
Interrupción genética***	Más de dos	2	10	3	7,5
	Sí	7	35	0	0
	No	13	65	40	100

\*X<sup>2</sup>=1; p=0,58

\*\*X<sup>2</sup>=6,7; p=0,079

\*\*\*X<sup>2</sup>=7,2; p= 0,006; OR=16,7 IC95%(2,3<OR<113)

Otra variable que conforma la historia obstétrica, el aborto, fue referido por 60 y 40 %, de casos y controles respectivamente, predominando en ambos grupos los abortos provocados; no obstante, tuvieron abortos espontáneos 2

pacientes (10 %) de los casos y 6 pacientes (15 %) en el grupo control, lo que representó un 25 % del total de abortos. En general, fue más frecuente el antecedente de un aborto (52,5 %). (Tabla 3).

**Tabla 3-** Distribución de casos y controles según abortos.

Abortos	Casos (n = 20)				Control (n = 40)			
	Espontáneo		Provocado		Espontáneo		Provocado	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Uno	1	5	5	25	4	10	5	12,5
Dos	1	5	5	25	1	2,5	5	12,5
Más de dos	0		0	0	1	2,5	0	0
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>10%</b>	<b>10</b>	<b>50</b>	<b>6</b>	<b>15</b>	<b>10</b>	<b>25</b>

X<sup>2</sup>=1,18; p=0,55

El 25 % del total de pacientes en estudio tenían algún antecedente de malformaciones. Resaltó la

asociación del antecedente de hijos con MC en el grupo de casos (2) con un 10 %; y la ausencia de dicha condición en el grupo control. (Tabla 4).

**Tabla 4-** Distribución de casos y controles según antecedentes de malformaciones.

Antecedentes de malformaciones	Casos (n = 20)		Controles (n = 40)	
	No.	%	No.	%
Antecedentes de familiar con malformaciones	2	10	6	15
Malformaciones en las madres	1	5	4	10
Hijos con malformaciones anteriores	2	10	0	0
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>25</b>	<b>10</b>	<b>25</b>

X<sup>2</sup>=4,9; p=0,083

La anemia, la hipertensión arterial y el asma bronquial fueron las enfermedades maternas que más se presentaron en la serie en general. En el

grupo control las infecciones respiratorias altas fueron las de mayor frecuencia; así como las urinarias en las madres del grupo de casos, ambas con 25 %. (Tabla 5).

**Tabla 5-** Distribución de casos y controles según enfermedades asociadas al embarazo.

Enfermedades asociadas	Casos (n=20)		Control (n=40)	
	No.	%	No.	%
Anemia	1	5,0	6	15,0
Asma bronquial	1	5,0	6	15,0
Hipertensión arterial	1	5,0	4	10,0
Convulsiones en el embarazo	1	5,0	2	5,0
Infecciones respiratorias	3	15,0	0	0
Infecciones urinarias	2	10,0	1	2,5
Diabetes	0	0	2	5,0
Alteraciones de tiroides	0	0	2	5,0
Degenerativas	0	0	2	5,0
Tratamiento por infertilidad	0	0	1	2,5

En cuanto al tratamiento anticonvulsivante que utilizaron en el embarazo, ambos grupos

mostraron similares porcentajes, las gestantes que llevaron tratamiento y las que no. (Tabla 6).

**Tabla 6-** Distribución de casos y controles según medicamentos anticonvulsivos antes en el embarazo.

Medicamentos anticonvulsivos	Casos (n=20)		Control (n=40)	
	No.	%	No.	%
Si	10	50	21	52,5
No	10	50	19	47,5

$X^2=0,5; p=0,85$

La prueba de alfafetoproteína (AFP) aportó un 15,0 % de probabilidad de MC en el grupo de los casos, y resultaron negativas en el 80 % de los embarazos afectados por malformaciones. La utilidad del ultrasonido fue mayor en el segundo trimestre, al facilitar el diagnóstico en el 70 % de

los defectos congénitos. En el 85 % de los casos el ultrasonido del primer trimestre resultó negativo. El ultrasonido del primer trimestre solo diagnosticó el 10 % y el del segundo trimestre permitió diagnosticar el mayor número de malformaciones (14/70 %) lo que resultó significativo con ( $p=0,000$ ). (Tabla 7).

**Tabla 7-** Distribución de pacientes según resultados de alfafetoproteína y ultrasonografía según trimestres.

Medios diagnósticos	Alfafetoproteína*				UTS 1er. Trimestre**				UTS 2do. Trimestre***				UTS 3er. trimestre			
	Casos		Controles		Casos		Controles		Casos		Controles		Casos		Controles	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Positivas	3	15	1	2,5	2	10	0		14	70	2	5	8	40,0	0	
Negativas	16	80	38	95	17	85	38	95	5	25	37	92,5	5	25,0	40	100
No realizadas	1	5	1	2,5	1	5	2	5	1	5	1	2,5	7	35,0%	0	

\*  $\chi^2=3,4 p=0,17$

\*\*  $\chi^2=4,1 p=0,12$

\*\*\*  $\chi^2=30,5 p=0,000$

Los sistemas más afectados por defectos en su desarrollo fueron el cardiovascular (30 %), el renal y el nervioso (20 % cada uno). En el aparato cardiovascular las MC que más se

presentaron fueron la comunicación interventricular (CIV) y comunicación interauricular (CIA) con 2 casos, (10 %) cada una. (Tabla 8).

**Tabla 8-** Distribución de casos según malformación y sistema afectado.

Sistema afectado	Malformación	Casos		Total (n=20)	
		No.	%	No.	%
Sistema cardiovascular	Comunicación interventricular (CIV).	2	10	6	30
	Dilatación de cavidades derecha y tronco de la arteria pulmonar.	1	5		
	Atresia de válvula mitral con cavidades izquierdas hipotróficas.	1	5		
	Comunicación interauricular (CIA).	1	5		
	CIA, fosa oval amplia, estenosis del cono pulmonar y del tamaño pulmonar.	1	5		
Sistema renal	Hidronefrosis.	1	5	4	20
	Hidronefrosis, dilatación de uréteres y megavejiga	1	5		
	Ureterocele, atrofia de vejiga; cloaca común.	1	5		
	Pielectasia.	1	5		
Sistema nervioso	Hidrocefalia.	2	10	4	20
	Hidrocefalia y mielomeningocele lumbar.	1	5		
	Mielomeningocele lumbar.	1	5		
Sistema esquelético	Desproporción diámetro biparietal y huesos largos.	1	5	1	5
Sistema circulatorio	Hemangioma.	1	5	1	5
Sistema Tegumentario	Mamas supernumerarias.	1	5	1	5
Sistema respiratorio	Atresia de coanas.	1	5	1	5
Ojo	Glaucoma congénito.	1	5	1	5
Cráneo facial	Labio leporino.	1	5	1	5

De los 20 casos con MC, el 65 % de los defectos resultaron de impacto mayor. Según la presentación, el 70 % de los casos fue aislado y solo el 30 % de los afectados tuvo más de una malformación.

**DISCUSIÓN**

Algunos autores, a través de asociaciones estadísticas, han relacionado características sociodemográficas con diversos tipos de MC.<sup>(10,11)</sup>

Las madres de la serie estudiada se encontraban en su mayoría en el grupo etario de 18-35 años; edades en que las mujeres tienen más partos en la población general. La prevalencia de cromosomopatías, es mayor en mujeres mayores de 35 años. La edad avanzada se asocia con mayor frecuencia a patología gestacional.<sup>(11)</sup>

Con relación a la raza, procedencia y vínculo laboral, los resultados no fueron estadísticamente significativos, al analizar su asociación con el desarrollo de MC.

Un estudio de cohorte probable de mujeres con epilepsia sin el diagnóstico anterior de esterilidad o trastorno relacionado, y que buscaban el embarazo, experimentó proporciones de

embarazo similares comparadas con sus controles sin la epilepsia.<sup>(12)</sup> En la presente serie, predominaron las madres con dos o más embarazos, lo cual indica que no había ningún tipo de dificultad con la fertilidad.

Fue evidente el incremento del número de gestaciones en el grupo control, en contradicción con el número de partos, es decir, muchas gestaciones finalizaron con abortos, indicativo de una planificación familiar deficiente. Un estudio realizado en Japón halló dificultades en la planificación del embarazo de la mujer con epilepsia, como causa importante de la inadecuada ingestión del ácido fólico para la prevención de los efectos teratógenos de los medicamentos antiepilépticos.<sup>(13)</sup>

Herzog y colaboradores,<sup>(14)</sup> informan que el 65 % de las mujeres epilépticas había tenido al menos un embarazo no deseado; porcentaje similar presenta este estudio, donde al 60 % de los controles y al 50 % de los casos les fueron practicadas interrupciones voluntarias.

El antecedente de interrupción genética del embarazo resultó estadísticamente significativo (p= 0,006) y elevó 16 veces el riesgo de malformación en el producto OR=16,7 IC 95%

(2,3<OR<113) con respecto al grupo control.

La interrupción genética de la gestación en Cuba depende de complejos factores que comprenden desde la voluntariedad al realizar diagnóstico prenatal, hasta ofrecer información amplia que encierra aspectos bioéticos, y la decisión final es de la pareja. La red de genética nacional, representada por los centros de genética provincial, consta de consultas de asesoramiento genético que brindan ayuda en este sentido a la pareja.

Un estudio consultado aborda el aumento de abortos espontáneos, en mujeres que sufren enfermedad epiléptica frente a las no epilépticas.<sup>(15)</sup> No fue significativo el resultado de esta variable en el presente estudio.

Varios autores<sup>(10,16)</sup> relacionan la importancia del antecedente de embarazo con MC y un mayor riesgo en embarazos posteriores, coincidiendo en que los resultados acerca de esta variable no fueron significativos estadísticamente para los casos con respecto a los controles. Otro estudio publicado por una revista de medicina familiar en España<sup>(3)</sup> señala que la epilepsia aumenta la probabilidad de defectos en el nacimiento, e indica como factor principal al tratamiento antiepiléptico, seguido de un historial familiar de MC. Esos antecedentes estuvieron presentes en el estudio, pero resultaron inferiores en comparación con el grupo control. Los recién nacidos de madres que han tenido infección urinaria en el embarazo, según estadísticas de un estudio en población general, publicado en Perú, tienen 4,04 veces más posibilidad de presentar MC en comparación con los nacidos de madres sin dicho antecedente.<sup>(10)</sup> Esta afección estuvo relacionada con el desarrollo de MC en el 10 % de los casos.

Se plantea que,<sup>(17)</sup> al parecer, no se producen malformaciones tras la infección materna por virus de influenza; un factor que complica la situación y se relaciona con estos y otros agentes infecciosos, es que casi todos son pirógenos (generadores de fiebre), y la elevación de la temperatura corporal (hipertermia) de manera característica afecta la neurulación y origina defectos del cierre del tubo neural, como anencefalia y espina bífida. En tal sentido, en este estudio el 15 % de los casos presentó infección respiratoria, mientras en los controles no se reportó dicho antecedente.

La mayor cantidad de reportes encontrados

plantean que la epilepsia aumenta la probabilidad de defectos en el nacimiento, y el factor principal es el tratamiento antiepiléptico.<sup>(3,18,19)</sup>

La teratogenicidad potencial de los fármacos antiepilépticos durante el embarazo es muy conocida, y se relaciona principalmente con una tasa dismórfica dependiente de unas dosis de 700mg diarios de ácido valproico (AVP) y 400mg diarios de carbamazepina (CBZ), respectivamente.<sup>(20)</sup> El medicamento más usado en los dos grupos fue la carbamazepina: cinco de las ocho pacientes usaron dosis mayores de las planteadas por la literatura, lo que probablemente esté relacionado con malformaciones congénitas. En el mismo estudio<sup>(20)</sup> la carbamazepina estuvo asociada al 33 % de los niños malformados, mientras que en este el fármaco se asoció al 40 % en los casos.

El medicamento anticonvulsivante deberá continuarse a la misma dosis (a la mínima dosis posible que logre el control de las convulsiones), en monoterapia en general y con dosis fraccionadas, evitando niveles pico elevados.<sup>(16)</sup> En este estudio todas las pacientes usaron la carbamazepina por sí sola, aunque en algunos casos, con el objetivo de evitar las crisis, no pudo ajustarse a la dosis mínima. El protocolo en Cuba evita el uso de valproato de sodio en las embarazadas, por su asociación probada con la teratogenicidad.

Luego de una revisión de los riesgos de MC importantes y de los resultados adversos del desarrollo neurológico de los medicamentos antiepilépticos, la comisión de medicamentos humanos ha confirmado que lamotrigina (lamictal) y levetiracetam (keppra) son los medicamentos más seguros revisados durante el embarazo.<sup>(21)</sup>

Se recomienda iniciar ácido fólico a 1-2mg al día antes de la concepción, cuando esta se esté planeando, y una vez lograda, durante el embarazo, deberá continuarse el ácido fólico a una dosis de 5mg/día para disminuir riesgos de malformación en el tubo neural.<sup>(16,13)</sup>

Las pruebas de diagnóstico prenatal tienen como objetivo general aportar, a las mujeres en riesgo, información que les permita tomar decisiones informadas en cuanto a su embarazo.<sup>(17)</sup>

La alfafetoproteína permitió diagnosticar de conjunto con el ultrasonido del segundo trimestre

el 100 % de los defectos abiertos del tubo neural. El ultrasonido del primer trimestre solo diagnosticó el 10 % de las MC, y el del segundo trimestre identificó el mayor número de estas (14/ 70 %), lo cual resultó significativo desde el punto de vista estadístico.

Un estudio en población general<sup>(10)</sup> sostiene que las malformaciones más frecuentes en el neonato son las alteraciones cardíacas, del sistema nervioso central y esquelético. No hubo gran diferencia con estudios en población general y en madres epilépticas en cuanto a la frecuencia de presentación de las MC; resultados similares se hallaron en esta serie, donde el sistema cardiovascular, nervioso y urinario fueron los más afectados; y la fisura labio-palatina se presentó en uno de los casos.

Varios autores señalan que el índice de las anomalías del sistema nervioso, principalmente defectos del tubo neural, anomalías cardiovasculares y urinarias, y hendidura del paladar aumentaron con la exposición a la terapia con carbamazepina.<sup>(8,18)</sup>

En el presente estudio el 50 % de las mujeres con hijos malformados no tomaron anticonvulsivantes; el 40 % tomaba la carbamazepina, la cual estuvo asociada a todas las malformaciones del sistema renal; no obstante, también se relacionó, aunque con menor frecuencia con malformaciones de los sistemas nervioso, cardiovascular y cráneo facial, coincidiendo otras investigaciones.<sup>(10,21)</sup> Así, resolver este dilema necesita de más estudios más detallados.

Las MC mayores se producen debido a la actividad de la enzima desintoxicante de drogas.<sup>(22)</sup> Las principales fueron las anomalías cardiovasculares (defectos del septo ventricular) y la hidrocefalia.

La clasificación de los casos según su presentación clínica permite conocer la cantidad de pacientes que requerirán solución de una única anomalía en el caso de los aislados; la proporción de casos que necesitarán tratamiento más complejo; el pronóstico, en casos de anomalías congénitas múltiples; y además, cuáles requieren una evaluación y asesoramiento en consulta de genética por tratarse de defectos congénitos que puedan implicar algún riesgo de recurrencia en la familia.

Se concluye que los factores de riesgos

asociados a MC en hijos de madres epilépticas fueron la edad materna mayor de 35 años, antecedentes de embarazo previo con malformación y de interrupción genética del embarazo. El ultrasonido del segundo trimestre permitió el diagnóstico de más de la mitad de los casos. Predominaron las malformaciones del sistema cardiovascular, clasificadas de mayores; así como la presentación aislada.

#### **Conflicto de intereses:**

No existen conflictos de intereses.

#### **Contribución de los autores:**

Conceptualización: María soledad Vilches León, Carmen Niurka Piña Loyola

Curación de datos: María soledad Vilches León, Cristóbal Torres González

Análisis formal: María soledad Vilches León, Cristóbal Torres González

Investigación: Vivian Vázquez Martínez, Mailé Santos Solís, Niurys Gonzales Cano, María soledad Vilches León, Cristóbal Torres González

Metodología: María soledad Vilches León, Carmen Niurka Piña Loyola

Redacción - borrador original: Mailé Santos Solís, María soledad Vilches León

Redacción - revisión y edición: Cristóbal Torres González, Vivian Vázquez Martínez

#### **Financiación:**

Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos, Cuba

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ayala FD, Guevara E, Carranza C, Luna A, Espinola-Sanchez M, Racchumí A, et al. Factores asociados a malformaciones congénitas. Rev Perú Investig Matern Perinat. 2019 ; 8 (4): 30-40.
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana: MINSAP; 2019.
3. Hidalgo M, Juárez MV, López I, Donaire MD. Epilepsia en embarazadas. Med Fam Andal

- [revista en Internet]. 2019 [ cited 12 Mar 2021 ] ; 20 (2): [aprox. 12p]. Available from: [https://www.samfyc.es/wpcontent/uploads/2020/01/v20n2\\_RR\\_epilepsia.pdf](https://www.samfyc.es/wpcontent/uploads/2020/01/v20n2_RR_epilepsia.pdf).
4. Kashif T, Fathima N, Usman N. Women with Epilepsy: Anti-epileptic Drugs and Perinatal Outcomes. *Cureus*. 2019 ; 11 (9): e5642.
5. Razaz N, Tomson T, Wikström AK, Cnattingius S. Association Between Pregnancy and Perinatal Outcomes Among Women With Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2017 ; 74 (8): 983-91.
6. Centro de Medicina Fetal y Neonatal de Barcelona. Epilepsia y gestación [Internet]. Barcelona: Hospital San Juan de Dios; 2021. [ cited 13 Jul 2022 ] Available from: [https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/epilepsia\\_y\\_gestacion.pdf](https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/epilepsia_y_gestacion.pdf).
7. Jiménez M, Grau L, Ciurans J, García C, Fumanal A, Barambio S, et al. Epilepsia y gestación. Factores asociados con la presencia de crisis en la gestación. *Neurología* [revista en Internet]. 2020 [ cited 13 Jul 2022 ] [aprox. 30p]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485320301353?via=ihub>.
8. Navarrete D, Pérez P, Pinochet T, Hernández M. Manejo de la mujer con epilepsia durante el embarazo. Recomendaciones según la evidencia actual. *Rev Obstet Ginecol*. 2017 ; 12 (1): 31-6.
9. Barriguete P, Farfán BE, Ibarra JM, Olivas E, Flores M, Chinchilla D, et al. Epilepsia y embarazo. Un estudio comparativo dos décadas después. *Rev Mex Neuroci* [revista en Internet]. 2018 [ cited 20 Ago 2021 ] ; 19 (5): [aprox. 20p]. Available from: [https://www.revmexneurociencia.com/portadas/4656ax181-revista-neurociencias-5\\_2018.pdf](https://www.revmexneurociencia.com/portadas/4656ax181-revista-neurociencias-5_2018.pdf).
10. Apaza CR. Prevalencia, características clínico epidemiológicas y factores asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos en el servicio de neonatología del Hospital Regional Miguel Ángel Mariscal Llerena de Ayacucho enero 2016 a agosto 2017 [Tesis]. Perú: Universidad Nacional del Altiplano; 2017. [ cited 20 Ago 2021 ] Available from: <http://repositorio.unap.edu.pe/handle/UNAP/6414>.
11. Ospina JJ, Castro D, Castro MI, Hoyos LK, Montoya JJ, Porras GL. Factores asociados a malformaciones congénitas: en un centro de tercer nivel región centro occidental - Colombia (ECLAMC). *Rev Méd Risaralda* [revista en Internet]. 2018 [ cited 20 Ago 2021 ] ; 23 (1): [aprox. 16p]. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0122-06672018000100003&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0122-06672018000100003&lng=en&nrm=iso&tlng=es).
12. Pennell PB, French JA, Harden CL, Davis A, Bagiella E, Andreopoulos E, et al. Fertility and Birth Outcomes in Women With Epilepsy Seeking Pregnancy. *JAMA Neurol*. 2018 ; 75 (8): 962-9.
13. Ikeda-Sakai Y, Saito Y, Obara T, Goto M, Sengoku T, Takahashi Y, et al. Inadequate Folic Acid Intake Among Women Taking Antiepileptic Drugs During Pregnancy in Japan: A Cross-Sectional Study. *Sci Rep*. 2019 ; 9 (1): 13497.
14. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology*. 2017 ; 88 (8): 728-33.
15. Asensio IM. Embarazo y epilepsia: gestación segura. *Ocronos* [revista en Internet]. 2021 [ cited 31 Ago 2021 ] ; 4 (12): [aprox. 20p]. Available from: <https://revistamedica.com/embarazo-epilepsia/>.
16. Sánchez Gaitán E. Factores para un embarazo de riesgo. *Rev Méd Sinerg*. 2019 ; 4 (9): e319.
17. Sadler TW. Defectos congénitos y diagnóstico prenatal. In: Langman. *Embriología Médica*. 14va. ed. Madrid: Wolters Kluwer; 2019. p. 216-42.
18. Zamorano M, Carrillo MP, Malde J, Gallo JL, Puertas A. Resultados obstétricos en gestantes con epilepsia. *Rev Latin Perinat* [revista en Internet]. 2019 [ cited 20 Ago 2021 ] ; 22 (1): [aprox. 12p]. Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Jose-Gallo/publication/347911501\\_resultados\\_obstetricos\\_en\\_gestantes\\_con\\_epilepsia/links/5fe71481a6fdccdc\\_b8015625/resultados-obstetricos-en-gestantes-con-epilepsia.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Jose-Gallo/publication/347911501_resultados_obstetricos_en_gestantes_con_epilepsia/links/5fe71481a6fdccdc_b8015625/resultados-obstetricos-en-gestantes-con-epilepsia.pdf).
19. Castro MD, Martínez M. Tratamiento Antiepileptico Crónico en la Mujer en Edad Fértil. In: *Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019*. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2019.

20. González PO, Matuk Y, Sosa JL, Quiñones G, Silva SE, Aguayo G, et al. Guía clínica. Epilepsia en la mujer embarazada y en edad fértil. Rev Mex Neurocienc. 2019 ; 20 (2): 49-55.

21. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Fármacos antiepilépticos en el embarazo: asesoramiento actualizado tras una revisión exhaustiva de seguridad [Internet]. La Habana: CECMED; 2021. [ cited 31 Ago 2022 ] Available from :

[https://www.cecmecmed.cu/file/9102/download?token=PwQ3m1P\\_](https://www.cecmecmed.cu/file/9102/download?token=PwQ3m1P_).

22. Jangra S, Bhyan B, Singh P, Gangawat S, Paluck, Yadav I. Neurological Teratogenic Effects of Anti-Epileptic Drugs During Pregnancy. Int J Pharm Sci Rev Res [revista en Internet]. 2020 [ cited 31 Ago 2022 ] ; 64 (1): [aprox. 10p]. Available from : <https://globalresearchonline.net/journalcontents/v64-1/10.pdf>.