

11217

261



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE ACIDO VALPROICO EN MUJERES EPILEPTICAS DURANTE EL EMBARAZO Y EFECTOS DEL NACIMIENTO EN PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DR. JUAN GERARDO SEPULVEDA GONZALEZ

ASESOR: DRA. AURORA BELMONT GOMEZ



MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FEBRERO, 2002

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE ACIDO VALPROICO EN MUJERES
EPILÉPTICAS DURANTE EL EMBARAZO Y EFECTOS EN EL RECIEN NACIDO.

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

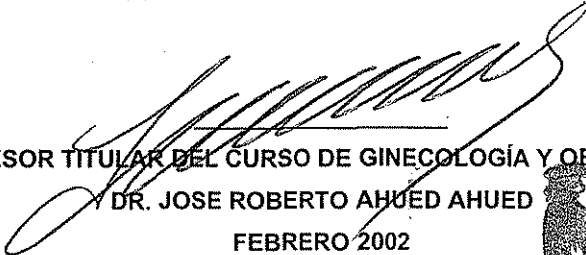
PRESENTA

DR. JUAN GERARDO SEPÚLVEDA GONZALEZ



ÁSESOR

DRA. AURORA BELMONT GOMEZ



PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
Y DR. JOSE ROBERTO AHUED AHUED

FEBRERO 2002



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MED. N.
U. N. A. M.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR SER MI GUIA E ILUMINAR SIEMPRE MI CAMINO

**A MIS PADRES POR DARMER LA VIDA, SU AMOR Y SU APOYO PARA CUMPLIR
SIEMPRE MIS METAS**

**A CLAUDIA POR SER LO MEJOR QUE ME HA PASADO, POR SU AMOR,
CONFIANZA, COMPRENSION Y SOBRE TODO, SU APOYO EN TODO MOMENTO**

A MIS HERMANOS POR SUS ENSEÑANZAS

**A MIS MAESTROS Y COMPAÑEROS POR TODAS SUS ENSEÑANZAS Y
CONSEJOS**

**A LA DRA BELMONT POR SU AYUDA Y PACIENCIA PARA LA ELABORACIÓN
DE ESTA TESIS.**

INDICE

	Pagina
RESUMEN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
INTRODUCCION	3
DEFINICION	4
MECANISMO DE ACCION	4
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	4
CONCENTRACIONES PLASMATICAS DEL FARMACO	6
TOXICIDAD	6
INTERACCIONES FARMACOLOGICAS	7
APLICACIONES TERAPEUTICAS	8
IMPLICACIONES MATERNAS Y FETALES DEL TRATAMIENTO ANTICONVULSIVO DURANTE EL EMBARAZO	8
EPILEPSIA Y EMBARAZO EN MEXICO	11
EFFECTOS Y TERATOGENICIDAD DEL ACIDO VALPROICO	11
JUSTIFICACION	13
OBJETIVOS	13
METODOLOGIA	14
RESULTADOS	15
DISCUSION	17
COMENTARIOS	19
APENDICE Y REFERENCIAS	20
TABLAS Y FIGURAS	23

RESUMEN

Se estudiaron 50 pacientes epilépticas embarazadas en un período de 3 años, las cuales se encontraban en manejo con ácido valproico, sin patologías o medicamentos que pudieran alterar la farmacocinética del mismo, se procedió a medir las concentraciones plasmáticas mínimas y máximas (C_{pmin} y C_{pmax} respectivamente) del medicamento durante los diferentes trimestres del embarazo para valorar la cinética del ácido valproico, vida media del anticonvulsivo ($t_{1/2}$) y constante de eliminación (ke).

Se realizó un análisis de estas pacientes obstétricas valorando sus antecedentes familiares, edad, gestas, tipos de epilepsia, patología agregada, efectos adversos del medicamento, vía de resolución; así como los resultados neonatales, peso al nacer, valoración de Apgar , Silverman Andersen y Capurro.

El conocimiento de la cinética del ácido valproico en las diferentes etapas del embarazo proporcionará un conocimiento que ayudará a mejorar las recomendaciones de los ajustes de dosis en estas pacientes epilépticas y por lo tanto disminuir los efectos adversos en el neonato.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia es un trastorno frecuente, crónico y a menudo devastador, que afecta a cerca de 2.5 millones de personas, tan solo en Estados Unidos se han identificado más de 40 formas diferentes de epilepsia. Las crisis convulsivas suelen producir una alteración transitoria del conocimiento, dejan al individuo en riesgo de lesión corporal y a menudo repercuten en las actividades de estudio y trabajo del mismo. El tratamiento es sintomático, puesto que, si bien los fármacos disponibles inhiben las convulsiones, no se cuenta con profilaxis eficaz ni con métodos de curación. La mayoría de los pacientes requieren de fármacos antiepilépticos para un control de sus crisis por tiempo prolongado y algunos de ellos (30%) podrán llegar a la etapa reproductiva ingiriendo fármacos para su control. Durante el embarazo existen una serie de cambios fisiológicos que podrían modificar de forma importante la cinética del ácido valproico y afectar su efecto terapéutico. Por otro lado el ácido valproico es un antiepiléptico con efectos teratogénicos, las dosis altas pueden favorecer este efecto. (1,2) Los fármacos antiepilépticos cruzan fácilmente la barrera placentaria, afectando especialmente el cerebro fetal, y se consideran peligrosos para el desarrollo del sistema nervioso central de éste. ³

El conocer la concentración y parámetros farmacocinéticos del ácido valproico en mujeres epilépticas embarazadas, que están recibiendo este fármaco para el control de su epilepsia durante este período, permitirá mantener en la paciente, concentraciones plasmáticas terapéuticas de ácido valproico, realizar ajuste de las dosis en caso necesario para evitar la falla o niveles elevados del medicamento que favorezcan sus efectos adversos. ³

INTRODUCCION

La epilepsia permanece como uno de los problemas médicos y sociales más difíciles debido a su cronicidad, variabilidad de sus manifestaciones y al temor con que se le considera aún entre la sociedad.

La epilepsia es un padecimiento que frecuentemente ha estado rodeado de desinformación, miedo, pensamiento mágico religioso y un sin fin de temores. En el embarazo constituye un problema que debe ser manejado en forma conjunta por un equipo de salud multidisciplinario, dando apoyo a la mujer que se encuentra en un estado depresivo, confusional o incluso con sentimiento de culpa, ya que en muchas ocasiones deciden por iniciativa propia la suspensión del medicamento o de modificar su dosis.^{1,4}

A pesar de los avances en los medicamentos antiepilépticos los embarazos en mujeres con epilepsia son considerados de alto riesgo, debido a que el 25% de las pacientes tendrán un incremento en las crisis convulsivas como resultado de cambios en el metabolismo de las drogas, a la interrupción de medicamentos y al desvelo haciendo más difícil su manejo. ²

Más del 90% de las pacientes embarazadas que ingieren antiepilépticos pueden en nuestros días tener un resultado favorable tanto materno como fetal. Las pacientes deben ser informadas que el riesgo de resultados adversos tanto fetales como maternos ocasionados por crisis recurrentes durante el embarazo son mayores que el riesgo de teratogenicidad con los medicamentos anticonvulsivos. ²

En 1978, se aprobó el uso del ácido valproico en Estados Unidos, después de más de un decenio de haberse utilizado en Europa. Las propiedades anticonvulsivas del valproato se descubrieron por casualidad, cuando éste medicamento se empleó como vehículo de otros compuestos que se estaban investigando en cuanto a su actividad anticonvulsiva. ^{1,4}

DEFINICION

El ácido valproico (ácido n-dipropil-acético) es un ácido carboxílico de cadena ramificada simple. La amida primaria del ácido valproico es unas dos veces más potente que el compuesto original. Su eficacia en diferentes modelos es paralela a la eficacia en las crisis de ausencia, lo mismo que en las convulsiones parciales y tónico clónicas generalizadas en el ser humano. ¹

MECANISMO DE ACCION

El ácido valproico inhibe la activación eléctrica repetitiva sostenida, inducida por la despolarización de las neuronas corticales o de la médula espinal. Esta acción es semejante a la de fenilhidantoína y carbamazepina, y parece mediada por la recuperación prolongada de los canales de sodio activados por voltaje, a partir de su inactivación, además produce también pequeñas reducciones de la corriente del calcio de umbral bajo (corriente T) a concentraciones de valor clínico pero ligeramente superiores a las que limitan la activación repetitiva sostenida. Este efecto en las corrientes T es semejante a la de la etosuccimida en las neuronas talámicas. En conjunto, éstas acciones de limitación de las corrientes T pueden contribuir a la eficacia del ácido valproico en las convulsiones parciales, tonicoclónicas y en las crisis de ausencia, respectivamente. Otro mecanismo de acción es la estimulación de la actividad de la enzima sintética del GABA, descarboxilasa del ácido glutámico, e inhibir a las enzimas degradadoras del GABA, la GABA transaminasa y la semialdehído deshidrogenasa succínica, aunque hasta ahora ha sido difícil relacionar el incremento de las concentraciones de GABA con la actividad anticonvulsiva del valproato. ¹

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

El ácido valproico se absorbe con rapidez y por completo después de la administración vía oral. Se observa una concentración plasmática máxima en el plazo de una a cuatro horas, aunque se puede retrasar varias horas si el fármaco se da en comprimidos con capa entérica o se ingiere con los alimentos. El volumen manifiesto de distribución del valproato es de unos 0.2 L/kg de peso. El grado de unión a proteínas plasmáticas suele ser de 90%, pero la fracción unida se reduce al incrementarse la concentración total de valproato dentro de los límites terapéuticos.

Aunque las cifras de valproato en líquido cefalorraquídeo sugieren equilibrio con el fármaco libre en sangre, se cuenta con pruebas de un transporte mediado por portadores de valproato tanto hacia el interior como hacia el exterior del líquido cefalorraquídeo. ¹

Casi no se excreta valproato sin cambios por orina y heces. Cuando se proporciona a dosis terapéuticas, la mayor parte del medicamento se convierte en el éster conjugado del ácido glucurónico, en tanto que el resto queda a cargo del metabolismo mitocondrial (tanto oxidación B como oxidación W). Algunos de éstos metabolitos, en particular el ácido 2-propil-2-pentenoico y el ácido 2-propil-4-pentenoico, son anticonvulsivos casi tan potentes como el compuesto original; sin embargo, sólo el primero (ácido 2-en-valproico) se acumula en plasma y en el encéfalo en un grado potencialmente importante. La vida media del valproato es de casi 15 horas, pero se reduce en los pacientes que toman otros antiepilépticos. ¹

Durante el embarazo la cinética de los medicamentos se ve alterada por una serie de cambios fisiológicos que sufre la mujer durante ésta etapa. La absorción gastrointestinal no ha sido bien estudiada, sin embargo, las alteraciones gastrointestinales se restablecen de 3 a 4 semanas posparto, al igual que el flujo biliar en el duodeno. ¹

La filtración glomerular aumenta un 50% durante el embarazo y se restablece hasta la tercera o cuarta semana posparto. La depuración de los fármacos depende de la filtración glomerular, la cual estará incrementada. El aumento del flujo sanguíneo y líquido extracelular que se observa durante el embarazo, se restablece hasta la sexta semana posparto. Esta expansión del volumen extracelular es la responsable de un aumento en el volumen de distribución (Vd) de fármacos solubles en agua. De esta manera el aumento en el volumen sanguíneo y de la filtración glomerular lleva a una disminución en las concentraciones en sangre durante el embarazo. La función hepática también aumenta, favoreciendo el metabolismo de los fármacos, y es la causante de bajas concentraciones de los medicamentos en el estado de equilibrio. ¹

Por otro lado, el tiempo que permanece un fármaco en el plasma materno depende tanto de la vía de administración, como del proceso farmacocinético, lo cual repercute en el efecto farmacológico.^{1,2}

CONCENTRACIONES PLASMATICAS DEL FARMACO

La concentración aproximada de valproato en plasma que parece relacionarse con efectos terapéuticos es de 30 a 100 microgramos por ml. Sin embargo, la correlación entre la concentración y eficacia es débil. Parece existir un umbral de casi 30 a 50 microgramos por ml; ésta es la cifra a la cual quedan saturados los sitios de fijación en la albúmina plasmática. Otros autores refieren el rango terapéutico entre 50 y 100 µg/ml. Se prefiere utilizar dosis divididas del medicamento para evitar altos picos en la concentración sérica de ácido valproico.^{1,2,5}

TOXICIDAD

Los efectos adversos del ácido valproico mas frecuentes consisten en síntomas gastrointestinales transitorios, como anorexia, náusea y vómito, en cerca del 16% de los pacientes. Los efectos en el sistema nervioso central (SNC) consisten en sedación, ataxia y temblores; estos síntomas ocurren con poca frecuencia y suelen reaccionar con la disminución de las dosis. En ocasiones, se observa erupción, alopecia y estimulación del apetito. El ácido valproico tiene efectos idiosincrásicos como pancreatitis aguda, hepatotoxicidad, hiperamonemia, trombocitopenia y encefalopatía. El ácido valproico ejerce diversos efectos en la función hepática. Ocurre un incremento de las enzimas hepáticas en plasma hasta en 40% de los enfermos, y suele presentarse de manera asintomática durante los primeros meses de tratamiento. Una complicación infrecuente es la hepatitis fulminante, en muchos casos mortal. El examen de patología revela esteatosis microvesicular, sin pruebas de inflamación o reacción de hipersensibilidad. Durante 1984, la incidencia global de la insuficiencia hepática fue de 1:10,000 pacientes que recibieron el fármaco. Sin embargo, la distribución de los casos fue muy desigual entre la población estudiada. La presencia de hepatitis fulminante no es precedida, de manera constante, por pruebas anormales de la función hepática, lo que hace difícil la identificación anticipada. Con el uso de ácido valproico, suele relacionarse también pancreatitis aguda e hiperamonemia.^{1,3,5}

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Esta claramente comprobada la interacción entre valproato y fenobarbital. Las concentraciones plasmáticas de este último se incrementan hasta 40% cuando se administra valproato de manera concurrente. El mecanismo de base consiste, tal vez, en inhibición del metabolismo del fenobarbital, por lo que su vida media es prolongada, y se incrementa su excreción urinaria sin cambios. El valproato puede bloquear también el metabolismo de la fenilhidantoína, pero quizá no altere su concentración plasmática total, a causa del desplazamiento simultáneo de este último medicamento desde los sitios de fijación a proteínas. De cualquier manera, es posible el incremento en la concentración del fármaco libre. La administración concurrente de valproato y clonazepam se ha relacionado con desarrollo de estado epiléptico de ausencia; sin embargo, esta complicación parece ser infrecuente 1.3. Se encuentra bien documentado que algunos medicamentos antiepilépticos como la fenilhidantoína, primidona, carbamazepina, etosuccimida y barbitúricos se encuentran relacionados con fallas en pacientes que ingieren anticonceptivos orales, esto debido a un aumento en el metabolismo hepático de las enzimas citocromo P 450, lo cual acelera el metabolismo de los estrógenos y progesterona reduciendo sus concentraciones en un 50%, incrementando el riesgo de un embarazo no planeado. Sin embargo es importante comentar que el ácido valproico es un inhibidor de las enzimas microsomales, por lo tanto, no reduce la eficacia de otros medicamentos metabolizados en el hígado como lo son los anticonceptivos orales. 6

APLICACIONES TERAPEUTICAS

Aunque se tiene mayor experiencia en el uso de las crisis de ausencia, se ha demostrado que el valproato es eficaz en gran variedad de trastornos caracterizados por convulsiones parciales y generalizadas. La dosis inicial suele ser de 15 mg/kg de peso, que se incrementa a intervalos semanales 5 a 10 mg/kg de peso al día, hasta alcanzar una dosis diaria máxima de 60 mg/kg de peso. El fármaco debe administrarse en dosis repartidas cuando la dosificación total excede de 250mg. La dosis resultante habitual oscila entre 500 a 3000mg al día, la cual es dividida para evitar picos plasmáticos máximos, ya que hay evidencias que la teratogenicidad es dosis dependiente. ^{1,3,5}

IMPLICACIONES MATERNAS Y FETALES DEL TRATAMIENTO ANTICONVULSIVO DURANTE EL EMBARAZO

Los trastornos neurológicos más frecuentes durante el embarazo son los convulsivos y afectan a 0.4-0.8% de las pacientes, 1.1 millones de mujeres en edad reproductiva en los Estados Unidos. Casi 85% de los trastornos convulsivos son idiopáticos, en tanto que 15% son adquiridos como resultado de trastornos metabólicos, lesiones ocupativas, infecciones y traumatismos. ²

Aproximadamente de un 5 a un 25% de las embarazadas experimentan aumento en el número de convulsiones, en tanto que un 60-85% no experimentan cambios. ¹ Las mujeres con epilepsia presentan riesgo de anomalías menstruales, desordenes reproductivos así como una disminución en la fertilidad. ² Pacientes que han presentado múltiples episodios epilépticos previos al embarazo son más susceptibles a presentar crisis convulsivas durante su embarazo, un incremento en la frecuencia de las convulsiones puede ser debido a la privación del sueño, pobre tolerancia y una disminución en los niveles séricos libres de los medicamentos anticonvulsivos. Otras causas pueden ser los vómitos ocasionados por el embarazo así como la supresión del medicamento al detectar el embarazo. ^{2,3}

Los cambios fisiológicos en los sistemas hepático, renal, gastrointestinal y cardiovascular durante el embarazo alteran la farmacocinética de los medicamentos antiepilépticos. Por ejemplo, un cambio en los niveles séricos de los anticonvulsivos

APLICACIONES TERAPEUTICAS

Aunque se tiene mayor experiencia en el uso de las crisis de ausencia, se ha demostrado que el valproato es eficaz en gran variedad de trastornos caracterizados por convulsiones parciales y generalizadas. La dosis inicial suele ser de 15 mg/kg de peso, que se incrementa a intervalos semanales 5 a 10 mg/kg de peso al día, hasta alcanzar una dosis diaria máxima de 60 mg/kg de peso. El fármaco debe administrarse en dosis repartidas cuando la dosificación total excede de 250mg. La dosis resultante habitual oscila entre 500 a 3000mg al día, la cual es dividida para evitar picos plasmáticos máximos, ya que hay evidencias que la teratogenicidad es dosis dependiente. ^{1,3,5}

IMPLICACIONES MATERNAS Y FETALES DEL TRATAMIENTO ANTICONVULSIVO DURANTE EL EMBARAZO

Los trastornos neurológicos más frecuentes durante el embarazo son los convulsivos y afectan a 0.4-0.8% de las pacientes, 1.1 millones de mujeres en edad reproductiva en los Estados Unidos. Casi 85% de los trastornos convulsivos son idiopáticos, en tanto que 15% son adquiridos como resultado de trastornos metabólicos, lesiones ocupativas, infecciones y traumatismos. ²

Aproximadamente de un 5 a un 25% de las embarazadas experimentan aumento en el número de convulsiones, en tanto que un 60-85% no experimentan cambios. ¹ Las mujeres con epilepsia presentan riesgo de anomalías menstruales, desordenes reproductivos así como una disminución en la fertilidad. ² Pacientes que han presentado múltiples episodios epilépticos previos al embarazo son más susceptibles a presentar crisis convulsivas durante su embarazo, un incremento en la frecuencia de las convulsiones puede ser debido a la privación del sueño, pobre tolerancia y una disminución en los niveles séricos libres de los medicamentos anticonvulsivos. Otras causas pueden ser los vómitos ocasionados por el embarazo así como la supresión del medicamento al detectar el embarazo. ^{2,3}

Los cambios fisiológicos en los sistemas hepático, renal, gastrointestinal y cardiovascular durante el embarazo alteran la farmacocinética de los medicamentos antiepilépticos. Por ejemplo, un cambio en los niveles séricos de los anticonvulsivos

puede ser causado por una disminución en la absorción del medicamento, un aumento en el volumen de distribución, una disminución en las proteínas de unión, un incremento en el metabolismo y una filtración glomerular incrementada. Además el uso de ciertos medicamentos como los antiácidos, antihistamínicos, benzodiazepinas y folato pueden disminuir los niveles de los anticonvulsivantes.^{3,15}

Las concentraciones séricas de las drogas anticonvulsivantes tienden a disminuir en el primer trimestre alcanzando un nadir máximo, para regresar a niveles preconcepcionales a las semanas 4-14 postparto.¹⁵

Los efectos de las convulsiones sobre el embarazo son difíciles de confirmar. Se han reportado casos de hipoxia fetal, bradicardia y trauma directo hacia abdomen materno durante las crisis tónico clónicas. No hay datos confiables que confirmen un incremento en el riesgo de aborto espontáneo u otras complicaciones obstétricas. La epilepsia por sí misma tiene un impacto genético sobre el feto, algunos síndromes dismórficos se describieron antes del uso de anticonvulsivantes y algunas malformaciones congénitas han sido descritas en recién nacidos de padres epilépticos. Obviamente con el uso de drogas anticonvulsivantes el riesgo es aun mayor.³

En el neonato, la vida media de los anticonvulsivos en general es más prolongada, y la unión a proteínas plasmáticas es menor, debido a la disminución en la concentración de la albúmina sérica así como el incremento de la bilirrubina. Las concentraciones de los antiepilépticos en general, es menor en cordón umbilical en relación a los niveles maternos, esto, a excepción del ácido valproico y sus metabolitos, es debido a su eficiente transferencia a través de la placenta. Los medicamentos antiepilépticos utilizados durante el embarazo son drogas teratógenas conocidas, estas pasan sin dificultad a través de la placenta, se encuentran presentes en el feto, especialmente en el cerebro fetal, lo cual es considerado peligroso para el desarrollo cerebral fetal. La teratogenicidad se puede expresar por sí misma, como una manifestación visible al momento del nacimiento o como una anomalía funcional del cerebro la cual se manifiesta hasta la infancia.¹²

En cuanto a consideraciones preconceptionales: en un reporte de Anderman, de 983 pacientes embarazadas, se encontró una incidencia global de 14.3% de malformaciones por anticonvulsivos e incluyó tasas de malformación para fármacos específicos: 14.3 % para primidona, 11.1% para valproato, 9.1% para fenilhidantoína, 5.7% para carbamazepina y 5.1 % para fenobarbital. Si la mujer ha estado sin convulsiones durante 2 a 5 años, se pudiera tener en mente la interrupción planeada de anticonvulsivos. Hasta 50% de las pacientes recaerá y requerirá reinstaurar el tratamiento anticonvulsivo. Las convulsiones maternas durante el embarazo conllevan mayor riesgo de pérdida gestacional, trabajo de parto pretérmino, hemorragia intracraneal y posibles dificultades del aprendizaje o desarrollo. Se alentará a las pacientes a tomar suplementos de folato para prevenir defectos del tubo neural que se han relacionado más frecuentemente con carbamazepina (1%) y ácido valproico (1-2%). También se asesorará a las pacientes en el sentido de que la eficacia de los anticonceptivos orales puede alterarse con los anticonvulsivos que estimulan a las enzimas microsómicas. Se debe comentar que el riesgo de transmisión hereditaria de la epilepsia aumenta casi 4 veces en hijos de madres epilépticas. ³

En relación a los efectos del embarazo sobre el tratamiento anticonvulsivo múltiples factores durante el embarazo pueden alterar de modo impresionante la concentración sérica de anticonvulsivos e incluyen alteraciones de la unión a proteínas, retraso del vaciamiento gástrico, náusea y vómito, cambios en el volumen intravascular y estimulación estrógenica de enzimas oxidativas de microsomas hepáticos. Es mas, la mayor ingestión de calcio mediante complementos o antiácidos pueden unirse al fármaco y modificar su concentración. El American College of Obstetricians and Gynecologists sugiere vigilar las cifras del fármaco además de valorar el estado clínico de la paciente. ³

Por último en el tratamiento durante y después del parto, las pacientes deben continuar su anticonvulsivo durante el trabajo de parto. Si no pueden tolerarlo por vía oral, se cuantificarán sus cifras séricas. Las cifras de anticonvulsivos pueden aumentar después del parto y se valorarán casi una semana después de éste para guiar la continuación del tratamiento. El ácido valproico se ha clasificado como

compatible con el amamantamiento. Se vigilará al recién nacido en cuanto a su sedación excesiva. ³

EPILEPSIA Y EMBARAZO EN MEXICO

La epilepsia tiene una prevalencia mundial que oscila entre 2 a 20 por cada 1000 habitantes y en México en un estudio realizado por Rubio-Donnadieu y cols. se encontró una prevalencia total en la población escolar de 11.4/1000, por sexo 10.5 para masculinos y 12.3 para el femenino. ⁷

Un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología muestra una prevalencia de pacientes epilépticas embarazadas de 18/1000. En la tabla 3 se muestra n los casos de epilepsia y embarazo por año detectados en el INPer. ^{8,9}

EFFECTOS Y TERATOGENICIDAD DEL ACIDO VALPROICO

El ácido valproico es una droga antiepiléptica de clase D, con efectos teratogénicos. Entre sus efectos se incluyen: defectos del tubo neural que llegan a presentarse hasta en un 1-2%, la mayoría de los cuales consisten en espina bífida, otras anomalías mayores detectadas con el uso del ácido valproico son defectos cardíacos, hendiduras orofaciales y anomalías genitourinarias. Otras anomalías menores detectadas son: estrechez temporal, pliegues del epicanto, estrabismo, hipertelorismo, puente nasal aplanado, labio inferior prominente, microstomia, implantación baja de pabellones auriculares, microcefalia, aplasia del radio y uñas hiperconvexas entre otros. Los efectos deletéreos del ácido valproico no se limitan solo al período de organogénesis. Literatura reciente sugiere déficits neurológicos funcionales a largo plazo con el uso de éste anticonvulsivo, esto debido a la exposición del ácido valproico en el segundo y tercer trimestres durante los cuales el desarrollo del SNC continúa. Los efectos en relación a la embriopatía se encuentran en relación directa con la dosis utilizada y el número de anticonvulsivos. ^{3,10,11}

Los defectos del tubo neural ocurren antes de su cierre, entre los días 21 y 28 después de la fecha de última menstruación. La exposición al ácido valproico después del primer trimestre no debe afectar la tasa de dismorfología, excepto por los efectos tóxicos a nivel de cerebro. Debido a que la mayor parte de los defectos del tubo neural

compatible con el amamantamiento. Se vigilará al recién nacido en cuanto a su sedación excesiva. ³

EPILEPSIA Y EMBARAZO EN MEXICO

La epilepsia tiene una prevalencia mundial que oscila entre 2 a 20 por cada 1000 habitantes y en México en un estudio realizado por Rubio-Donnadieu y cols. se encontró una prevalencia total en la población escolar de 11.4/1000, por sexo 10.5 para masculinos y 12.3 para el femenino. ⁷

Un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología muestra una prevalencia de pacientes epilépticas embarazadas de 18/1000. En la tabla 3 se muestra n los casos de epilepsia y embarazo por año detectados en el INPer. ^{8,9}

EFFECTOS Y TERATOGENICIDAD DEL ACIDO VALPROICO

El ácido valproico es una droga antiepileptica de clase D, con efectos teratogénicos. Entre sus efectos se incluyen: defectos del tubo neural que llegan a presentarse hasta en un 1-2%, la mayoría de los cuales consisten en espina bífida, otras anomalías mayores detectadas con el uso del ácido valproico son defectos cardíacos, hendiduras orofaciales y anomalías genitourinarias. Otras anomalías menores detectadas son: estrechez temporal, pliegues del epicanto, estrabismo, hipertelorismo, puente nasal aplanado, labio inferior prominente, microstomia, implantación baja de pabellones auriculares, microcefalia, aplasia del radio y uñas hiperconvexas entre otros. Los efectos deletéreos del ácido valproico no se limitan solo al período de organogénesis. Literatura reciente sugiere déficits neurológicos funcionales a largo plazo con el uso de éste anticonvulsivo, esto debido a la exposición del ácido valproico en el segundo y tercer trimestres durante los cuales el desarrollo del SNC continúa. Los efectos en relación a la embriopatía se encuentran en relación directa con la dosis utilizada y el número de anticonvulsivos. ^{3,10,11}

Los defectos del tubo neural ocurren antes de su cierre, entre los días 21 y 28 después de la fecha de última menstruación. La exposición al ácido valproico después del primer trimestre no debe afectar la tasa de dismorfología, excepto por los efectos tóxicos a nivel de cerebro. Debido a que la mayor parte de los defectos del tubo neural

compatible con el amamantamiento. Se vigilará al recién nacido en cuanto a su sedación excesiva. ³

EPILEPSIA Y EMBARAZO EN MEXICO

La epilepsia tiene una prevalencia mundial que oscila entre 2 a 20 por cada 1000 habitantes y en México en un estudio realizado por Rubio-Donnadieu y cols. se encontró una prevalencia total en la población escolar de 11.4/1000, por sexo 10.5 para masculinos y 12.3 para el femenino. ⁷

Un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología muestra una prevalencia de pacientes epilépticas embarazadas de 18/1000. En la tabla 3 se muestra n los casos de epilepsia y embarazo por año detectados en el INPer. ^{8,9}

EFFECTOS Y TERATOGENICIDAD DEL ACIDO VALPROICO

El ácido valproico es una droga antiepiléptica de clase D, con efectos teratogénicos. Entre sus efectos se incluyen: defectos del tubo neural que llegan a presentarse hasta en un 1-2%, la mayoría de los cuales consisten en espina bífida, otras anomalías mayores detectadas con el uso del ácido valproico son defectos cardíacos, hendiduras orofaciales y anomalías genitourinarias. Otras anomalías menores detectadas son: estrechez temporal, pliegues del epicanto, estrabismo, hipertelorismo, puente nasal aplanado, labio inferior prominente, microstomia, implantación baja de pabellones auriculares, microcefalia, aplasia del radio y uñas hiperconvexas entre otros. Los efectos deletéreos del ácido valproico no se limitan solo al período de organogénesis. Literatura reciente sugiere déficits neurológicos funcionales a largo plazo con el uso de éste anticonvulsivo, esto debido a la exposición del ácido valproico en el segundo y tercer trimestres durante los cuales el desarrollo del SNC continúa. Los efectos en relación a la embriopatía se encuentran en relación directa con la dosis utilizada y el número de anticonvulsivos. ^{3,10,11}

Los defectos del tubo neural ocurren antes de su cierre, entre los días 21 y 28 después de la fecha de última menstruación. La exposición al ácido valproico después del primer trimestre no debe afectar la tasa de dismorfología, excepto por los efectos tóxicos a nivel de cerebro. Debido a que la mayor parte de los defectos del tubo neural

pueden ser descartados por medio de la detección de alfafetoproteína en líquido amniótico así como por ultrasonido, debe sugerirse la realización de éstos estudios a las pacientes que se encuentren en manejo con ácido valproico.¹²

Los mecanismos propuestos para los defectos en el cierre del tubo neural incluyen: hiperamonemia, disfunción mitocondrial, deficiencia de carnitina y depleción de la coenzima A. La utilización del ácido valproico se ha asociado con deficiencias vitamínicas (piridoxina, cobalamina y ácido fólico) lo cual puede causar efectos teratogénicos en animales y efectos tóxicos en humanos. La suplementación con vitaminas puede atenuar los efectos teratogénicos o tóxicos de estos mecanismos.^{15,16,17}

El ácido valproico tiene dos efectos adversos, el primero como ya se comentó es la teratogenicidad y el segundo es la reducción en los niveles de ácido fólico, el cual es necesario en la síntesis de bases puricas y pirimidicas, las cuales a su vez son utilizadas en la síntesis del DNA, ya que ayuda como donador de grupos metilos en el ciclo de la metionina. Aun no se descubre el mecanismo por el cual el ácido valproico ejerce su efecto teratogénico o antifolato. Una alteración en el ciclo de la metionina se ha propuesto como la hipótesis más fuerte la cual pudiera explicar los defectos del tubo neural, se sugiere que una alteración en la enzima metionina sintetasa produce una disminución en la disponibilidad de éste aminoácido el cual es esencial en la metilación de los microfilamentos del DNA paso esencial en la neurulación (pliegue del surco neural). En humanos, el metabolismo de la metionina está implicado en algunos casos de defectos del tubo neural: recientemente una alteración en el metabolismo de la homocisteína se ha sugerido como un posible factor de riesgo para defectos del tubo neural.^{15,16,17}

En resumen los estudios actuales sugieren que la interacción entre metionina, homocisteína, ácido fólico y vitamina B12 puede afectar el desarrollo del tubo neural mediante diferentes mecanismos, los cuales se encuentran en estudios.¹⁵

El ácido valproico es excretado en la leche materna y puede estar presente hasta un 15% de los niveles séricos maternos, sin embargo hasta el momento no se

han encontrado alteraciones neonatales por la lactancia con este medicamento por lo que se considera compatible con la lactancia. ³

Actualmente se trata de disminuir la incidencia de los efectos teratogénicos por anticonvulsivos implementando una suplementación vitamínica, especialmente alta en ácido fólico, metionina etc. Un estudio realizado en Alemania reporta un nuevo grupo de compuestos derivados del ácido valproico, agregando un carbón lateral a la cadena principal donde se observó una disminución en la incidencia de efectos teratogénicos.

^{13 16}

JUSTIFICACION

La cinética de ácido valproico en las diferentes etapas del embarazo es una entidad poco estudiada, y en los lugares donde se ha realizado este tipo de estudio por lo general consideran únicamente una sola muestra en plasma, sin meditar sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación de éste fármaco. El conocimiento de la cinética del ácido valproico en las diferentes etapas del embarazo proporcionará un conocimiento que ayudará a mejorar las recomendaciones de los ajustes de dosis en este tipo de pacientes y disminuir sus efectos adversos en el neonato.

OBJETIVOS

1. Determinar el tiempo en que se alcanza la concentración máxima (t_{max}) de ácido valproico en plasma en las diferentes etapas del embarazo para recomendar un monitoreo terapéutico.
2. Identificar las concentraciones plasmáticas de ácido valproico en las diferentes etapas del embarazo.
3. Describir las variaciones farmacocinéticas del ácido Valproico en las diferentes etapas del embarazo y valorar la necesidad de un ajuste en la dosis.
4. Describir los resultados perinatales de las paciente epilépticas en manejo con ácido valproico.

han encontrado alteraciones neonatales por la lactancia con este medicamento por lo que se considera compatible con la lactancia. ³

Actualmente se trata de disminuir la incidencia de los efectos teratogénicos por anticonvulsivos implementando una suplementación vitamínica, especialmente alta en ácido fólico, metionina etc. Un estudio realizado en Alemania reporta un nuevo grupo de compuestos derivados del ácido valproico, agregando un carbón lateral a la cadena principal donde se observó una disminución en la incidencia de efectos teratogénicos.

^{13 16}

JUSTIFICACION

La cinética de ácido valproico en las diferentes etapas del embarazo es una entidad poco estudiada, y en los lugares donde se ha realizado este tipo de estudio por lo general consideran únicamente una sola muestra en plasma, sin meditar sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación de éste fármaco. El conocimiento de la cinética del ácido valproico en las diferentes etapas del embarazo proporcionará un conocimiento que ayudará a mejorar las recomendaciones de los ajustes de dosis en este tipo de pacientes y disminuir sus efectos adversos en el neonato.

OBJETIVOS

1. Determinar el tiempo en que se alcanza la concentración máxima (t_{max}) de ácido valproico en plasma en las diferentes etapas del embarazo para recomendar un monitoreo terapéutico.
2. Identificar las concentraciones plasmáticas de ácido valproico en las diferentes etapas del embarazo.
3. Describir las variaciones farmacocinéticas del ácido Valproico en las diferentes etapas del embarazo y valorar la necesidad de un ajuste en la dosis.
4. Describir los resultados perinatales de las paciente epilépticas en manejo con ácido valproico.

han encontrado alteraciones neonatales por la lactancia con este medicamento por lo que se considera compatible con la lactancia. ³

Actualmente se trata de disminuir la incidencia de los efectos teratogénicos por anticonvulsivos implementando una suplementación vitamínica, especialmente alta en ácido fólico, metionina etc. Un estudio realizado en Alemania reporta un nuevo grupo de compuestos derivados del ácido valproico, agregando un carbón lateral a la cadena principal donde se observó una disminución en la incidencia de efectos teratogénicos.

^{13 16}

JUSTIFICACION

La cinética de ácido valproico en las diferentes etapas del embarazo es una entidad poco estudiada, y en los lugares donde se ha realizado este tipo de estudio por lo general consideran únicamente una sola muestra en plasma, sin meditar sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación de éste fármaco. El conocimiento de la cinética del ácido valproico en las diferentes etapas del embarazo proporcionará un conocimiento que ayudará a mejorar las recomendaciones de los ajustes de dosis en este tipo de pacientes y disminuir sus efectos adversos en el neonato.

OBJETIVOS

1. Determinar el tiempo en que se alcanza la concentración máxima (t_{max}) de ácido valproico en plasma en las diferentes etapas del embarazo para recomendar un monitoreo terapéutico.
2. Identificar las concentraciones plasmáticas de ácido valproico en las diferentes etapas del embarazo.
3. Describir las variaciones farmacocinéticas del ácido Valproico en las diferentes etapas del embarazo y valorar la necesidad de un ajuste en la dosis.
4. Describir los resultados perinatales de las paciente epilépticas en manejo con ácido valproico.

METODOLOGIA

Se trata de un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo. Se estudiaron pacientes epilépticas embarazadas que ingresaron al Instituto Nacional de Perinatología para control y vigilancia de su embarazo. Todas las pacientes continuaron su manejo en la clínica de epilepsia de éste Instituto, el médico neurólogo fue el que decidió la dosis del medicamento. Se incluyeron todas las pacientes que estuvieran recibiendo como único anticonvulsivo el ácido valproico, se excluyó a las pacientes que estuvieran bajo tratamiento con algún medicamento que interactuara con el ácido valproico, así también pacientes que tuvieran alteraciones renales o hepáticas. Posteriormente las pacientes fueron enviadas al servicio de farmacología clínica donde se elaboró su historia clínica farmacológica y su ingreso al protocolo. Todas las pacientes continuaron con su revisión y seguimiento obstétrico.

Cada mes la paciente acudió a realizarse el estudio farmacocinético de ácido valproico. Durante el día de estudio la paciente asistió en ayuno y sin tomar su dosis matutina de ácido valproico, se tomó una muestra de sangre, 500 microlitros (muestra control) y posteriormente se administró, la dosis de ácido valproico, las siguientes muestras fueron tomadas a las 1, 2, 3, 4 y 8 horas post dosis. Las pacientes ingirieron alimentos después de una hora de la administración vía oral del medicamento. Este estudio se realizó cada mes durante el transcurso del embarazo.

Las concentraciones de ácido valproico se determinaron por la técnica de inmunoanálisis enzimático con controles conocidos, se realizó una curva de calibración por duplicado con una linealidad de 0 a 150 microgramos por ml, y un coeficiente de variación de < 0.5%.

El análisis farmacocinético del ácido valproico se realizó por paciente en cada etapa de estudio por medio de: t_{max} (tiempo en que alcanzan la concentración máxima) y la C_{pmax} (concentración plasmática máxima) a través de la curva de concentración de ácido valproico contra el tiempo, k_e (constante de eliminación) y $t_{1/2}$ (vida media de eliminación). El cálculo se realizó por el método matemático farmacocinético de momentos estadísticos. Para determinar si existió diferencia en los parámetros farmacocinéticos en cada etapa del estudio se utilizó una ANOVA.

Todas las pacientes fueron evaluadas por el médico ginecobstetra para el control del embarazo y resolución del mismo. A todas las pacientes que se encontraron con concentraciones bajas o altas de ácido valproico y que repercutieron clínicamente se ajustó la dosis de acuerdo a los parámetros farmacocinéticos encontrados y la valoración neurológica.

RESULTADOS

Desde 1998 han ingresado al Instituto Nacional de Perinatología un total de 320 pacientes epilépticas, se estudió a 50 pacientes en tratamiento con ácido valproico, desde noviembre de 1998 hasta agosto del 2001 (Tabla 1), con una edad promedio de 24.4 ± 5.72 , en todas las pacientes se evaluaron las concentraciones plasmáticas de ácido valproico, desde su ingreso a esta institución; 37 pacientes ingresaron desde el primer trimestre del embarazo, ingresando posteriormente 13 para completar las 50 pacientes a partir del segundo trimestre, las dosis de ácido valproico fueron muy variables, oscilaron desde 200 mg/día, hasta 2250 mg/día, con un rango de 200 a 1900 mg durante el primer trimestre y de 200 a 2250 mg en el segundo y tercer trimestre. Un total de 14 pacientes suspendieron por decisión propia el tratamiento farmacológico durante el primer trimestre. (Tabla 2)

De acuerdo a los antecedentes familiares directos, en 8 casos (15.6%) había un antecedente de epilepsia. El 64.7% de las pacientes fueron primigestas y el resto multigestas en un solo caso la paciente se encontraba en su quinta gesta.

De las pacientes estudiadas el 52.9% presentaron crisis convulsivas tónico clónicas, el 31.3% crisis de ausencia y el resto fueron crisis parciales, crisis parciales complejas, mioclonias o una combinación de éstas.

Las concentraciones plasmáticas mínima (Cpmin) y máxima (Cpmax) promedio encontradas durante los diferentes trimestres del embarazo se muestran en la figura 1 y tabla 3. Durante el primer trimestre estas concentraciones oscilaron entre 18 µg/ml a 114 µg/ml; durante el segundo y tercer trimestre, las concentraciones oscilaron entre 7 µg/ml a 107 µg/ml y 8.2 µg/ml a 132 µg/ml respectivamente. Los valores de la

Todas las pacientes fueron evaluadas por el médico ginecobstetra para el control del embarazo y resolución del mismo. A todas las pacientes que se encontraron con concentraciones bajas o altas de ácido valproico y que repercutieron clínicamente se ajustó la dosis de acuerdo a los parámetros farmacocinéticos encontrados y la valoración neurológica.

RESULTADOS

Desde 1998 han ingresado al Instituto Nacional de Perinatología un total de 320 pacientes epilépticas, se estudió a 50 pacientes en tratamiento con ácido valproico, desde noviembre de 1998 hasta agosto del 2001 (Tabla 1), con una edad promedio de 24.4 ± 5.72 , en todas las pacientes se evaluaron las concentraciones plasmáticas de ácido valproico, desde su ingreso a esta institución; 37 pacientes ingresaron desde el primer trimestre del embarazo, ingresando posteriormente 13 para completar las 50 pacientes a partir del segundo trimestre, las dosis de ácido valproico fueron muy variables, oscilaron desde 200 mg/día, hasta 2250 mg/día, con un rango de 200 a 1900 mg durante el primer trimestre y de 200 a 2250 mg en el segundo y tercer trimestre. Un total de 14 pacientes suspendieron por decisión propia el tratamiento farmacológico durante el primer trimestre. (Tabla 2)

De acuerdo a los antecedentes familiares directos, en 8 casos (15.6%) había un antecedente de epilepsia. El 64.7% de las pacientes fueron primigestas y el resto multigestas en un solo caso la paciente se encontraba en su quinta gesta.

De las pacientes estudiadas el 52.9% presentaron crisis convulsivas tónico clónicas, el 31.3% crisis de ausencia y el resto fueron crisis parciales, crisis parciales complejas, mioclonias o una combinación de éstas.

Las concentraciones plasmáticas mínima (Cpmin) y máxima (Cpmax) promedio encontradas durante los diferentes trimestres del embarazo se muestran en la figura 1 y tabla 3. Durante el primer trimestre estas concentraciones oscilaron entre 18 µg/ml a 114 µg/ml; durante el segundo y tercer trimestre, las concentraciones oscilaron entre 7 µg/ml a 107 µg/ml y 8.2 µg/ml a 132 µg/ml respectivamente. Los valores de la

constante de eliminación (k_e) aumentaron para el tercer trimestre, observándose una disminución de la $t_{1/2}$ de eliminación entre el primero y tercer trimestre del embarazo, $p < 0.01$. (Tabla 3)

Durante el primer trimestre 19 pacientes (51.3%) tuvieron concentraciones mínimas por abajo del rango terapéutico recomendado y 14 (37.8%) sus niveles máximos por abajo de éste rango y solo una paciente (2.7%) presentó concentraciones máximas altas. Durante el segundo trimestre 20 pacientes (40%) presentaron concentraciones mínimas por abajo del rango y solo en 10 casos (20%) las concentraciones máximas estaban por abajo de éste rango, en dos casos (4%) se encontraron concentraciones por arriba del rango terapéutico. Para el tercer trimestre 21 pacientes (42%) presentaron concentraciones mínimas por abajo del rango, 7 (14%) con concentración plasmática máxima por abajo del rango y solo en dos casos (4%) las concentraciones máximas estaban por arriba del rango terapéutico. Las restantes pacientes todas mantuvieron concentraciones dentro del rango terapéutico recomendado. (Tabla 4 y 5)

Durante el primer trimestre una paciente requirió aumento de dosis (2.7%) y otra paciente requirió disminución de la dosis, durante el segundo trimestre 19 pacientes requirieron aumento de dosis y disminución del intervalo (38.0%) y solo una requirió disminución de la dosis (2.0%), para el tercer trimestre 4 pacientes requirieron aumento de dosis (8.0%) con disminución del intervalo y 6 (12%) requirieron aumento de otro anticonvulsivo a pesar de que sus niveles de ácido valproico estaban dentro de rangos terapéuticos, pero no había un buen control de las crisis convulsivas, en un solo caso se tuvo que disminuir la dosis por presentar niveles altos (2.0%).

Diez pacientes presentaron episodios convulsivos durante el embarazo, cuatro de ellas se requirió aumentar dosis y las 6 restantes requirieron de otro anticonvulsivo al final del embarazo. Únicamente 4 pacientes refirieron efectos adversos, 3 de ellas cefalea y una paciente refirió cefalea, mareos y somnolencia, la cual presentaba niveles elevados de ácido valproico.

La resolución del embarazo se llevó a cabo mediante, 14 eutocias, 27 cesáreas y 9 fórceps. Las complicaciones, una paciente con choque hipovolemico, una con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo leve, 1 con anemia y otra con absceso pélvico.

Se obtuvieron 51 recién nacidos (RN) de los cuales 38 fueron RN a término eutróficos, 6 RN de término hipotróficos y 6 RN pretérmino eutróficos, con un Apgar al minuto de 8 (mediana) y a los 5 minutos de 9 (mediana), un peso promedio al nacer de $2,792 \pm 499.6$ gr, Capurro de $38.3 \text{ sem} \pm 1.9$ y los valores de Silverman Andersen fueron de 2 (mediana). Únicamente en un solo caso se encontraron malformaciones congénitas, este fue un mielomeningocele.

DISCUSION

El tiempo para alcanzar la concentración máxima (tmax) reportado por algunos autores se obtiene en un promedio de 30 a 120 minutos, dependiendo de la formulación farmacéutica, en nuestras pacientes la tmax fue de 2 hr durante todo el embarazo. Las concentraciones de ácido valproico que se consideran terapéuticas oscilan entre 50 y 100 $\mu\text{g/ml}$ ²⁰, la dosis para alcanzar estos niveles son muy variables, hay autores que reportan dosis desde 300 hasta 3000 mg al día ^{21,22,23} para alcanzar estos niveles y para el control de las crisis convulsivas. En nuestro estudio las dosis utilizadas para el control de las crisis epilépticas durante todo el embarazo variaron desde 200 mg al día hasta 2250 mg, las concentraciones plasmáticas mínimas y máximas promedio durante el primer trimestre fueron de 49.04 ± 15.6 $\mu\text{g/ml}$ y 64.03 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente, en 14 pacientes estuvieron por abajo de los niveles recomendados, sin embargo en un solo caso se requirió ajustar la dosis ya que las pacientes se encontraban clínica y electroencefalográficamente en control, para el segundo trimestre 19 pacientes requirieron un aumento en las dosis para evitar eventos convulsivos ya que sus concentraciones estaban por abajo del rango terapéutico recomendado.

Algunos autores refieren que dosis maternas por arriba de 1000 mg/día pueden producir niveles plasmáticos mayores a 100 $\mu\text{g/ml}$ ²⁴, en nuestro estudio las pacientes que estaban con dosis mayores a 1000 mg/día, sus niveles plasmáticos oscilaron

La resolución del embarazo se llevó a cabo mediante, 14 eutocias, 27 cesáreas y 9 fórceps. Las complicaciones, una paciente con choque hipovolemico, una con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo leve, 1 con anemia y otra con absceso pélvico.

Se obtuvieron 51 recién nacidos (RN) de los cuales 38 fueron RN a término eutróficos, 6 RN de término hipotróficos y 6 RN pretérmino eutróficos, con un Apgar al minuto de 8 (mediana) y a los 5 minutos de 9 (mediana), un peso promedio al nacer de $2,792 \pm 499.6$ gr, Capurro de $38.3 \text{ sem} \pm 1.9$ y los valores de Silverman Andersen fueron de 2 (mediana). Únicamente en un solo caso se encontraron malformaciones congénitas, este fue un mielomeningocele.

DISCUSION

El tiempo para alcanzar la concentración máxima (tmax) reportado por algunos autores se obtiene en un promedio de 30 a 120 minutos, dependiendo de la formulación farmacéutica, en nuestras pacientes la tmax fue de 2 hr durante todo el embarazo. Las concentraciones de ácido valproico que se consideran terapéuticas oscilan entre 50 y 100 $\mu\text{g/ml}$ ²⁰, la dosis para alcanzar estos niveles son muy variables, hay autores que reportan dosis desde 300 hasta 3000 mg al día ^{21,22,23} para alcanzar estos niveles y para el control de las crisis convulsivas. En nuestro estudio las dosis utilizadas para el control de las crisis epilépticas durante todo el embarazo variaron desde 200 mg al día hasta 2250 mg, las concentraciones plasmáticas mínimas y máximas promedio durante el primer trimestre fueron de $49.04 \pm 15.6 \mu\text{g/ml}$ y $64.03 \mu\text{g/ml}$ respectivamente, en 14 pacientes estuvieron por abajo de los niveles recomendados, sin embargo en un solo caso se requirió ajustar la dosis ya que las pacientes se encontraban clínica y electroencefalográficamente en control, para el segundo trimestre 19 pacientes requirieron un aumento en las dosis para evitar eventos convulsivos ya que sus concentraciones estaban por abajo del rango terapéutico recomendado.

Algunos autores refieren que dosis maternas por arriba de 1000 mg/día pueden producir niveles plasmáticos mayores a 100 $\mu\text{g/ml}$ ²⁴, en nuestro estudio las pacientes que estaban con dosis mayores a 1000 mg/día, sus niveles plasmáticos oscilaron

dentro de 50 y 100 µg/ml, solo en dos casos este nivel fue mayor de 100 µg/ml, lo que requirió una disminución en la dosis y en un número importante de pacientes, aun con estas dosis sus niveles mínimos no alcanzaron los 50 µg/ml. Por otro lado se reportan que existe una correlación entre la dosis del anticonvulsivo y los niveles plasmático, nosotros no encontramos correlación alguna ($r= 0.31$). Por lo tanto es importante que toda paciente manejada con anticonvulsivos se le haga un seguimiento de sus niveles plasmáticos para ajustar la dosis.

Hay autores refieren que las concentraciones de valproato pueden disminuir durante el embarazo por un aumento en la depuración hepática, en nuestro estudio se observó un aumento en la k_e durante el tercer trimestre, con una $t_{1/2}$ de eliminación más rápida en este trimestre. Los valores de $t_{1/2}$ en pacientes no embarazadas sin problemas hepáticos o renales se reportan de 14 hr, en nuestras pacientes durante el primer trimestre este valor fue muy similar 15.56 hr, disminuyendo para el segundo y tercer trimestre 13.39 hr y 11.8 hr respectivamente, lo cual indica que conforme avanza el embarazo el ácido valproico es depurado más rápidamente, repercutiendo en los niveles plasmático. Los valores de C_{pmin} y C_{pmax} en el último trimestre fueron de 44.5 ± 18.8 µg/ml y 60.7 ± 23.8 µg/ml respectivamente, considerando que un total de 24 pacientes (48 %) al final del embarazo ya habían recibido ajuste de dosis y 6 requirieron de otro anticonvulsivo.

Dentro de los efectos adversos reportados para el ácido valproico son mareos, somnolencia, hepatotoxicidad entre otros, en nuestro estudio solo el 4% presentó efectos adversos caracterizados por cefalea, somnolencia y mareos, fueron casos fue en los casos donde los niveles del ácido valproico estaban por arriba de 100 µg/ml; en estos casos se requirió una disminución de la dosis.

Algunos de los efectos reportados en los RN son: retraso en el crecimiento intrauterino, hiperbilirrubinemia y hepatotoxicidad. En el estudio solo se observo la presencia de 6 RN de término hipotróficos. Por otro lado el ácido valproico es un agente teratogénico, más potente que la fenitoína, pero menos teratogénico que la trimetadiona, se encuentra clasificado en el grupo D por la FDA y el Cuadro Básico de medicamentos del Sector salud de México.^{25,26} De lo ya comentado, los defectos

del tubo neural son los más frecuentes, 1 al 2% de los hijos de madres que reciben ácido valproico pueden presentar esta tipo de malformación. En nuestro estudio solo se presentó un caso de mielomeningocele, que representa el 2% de las pacientes estudiadas, esta paciente presentó niveles de ácido valproico mayores de 100 µg /ml, sin lograr control de sus crisis, la cual requirió además el uso de carbamazepina para su manejo.

COMENTARIOS

Las concentraciones de ácido valproico durante el embarazo se modifican por los cambios que sufren sus constantes farmacocinéticas como la k_e y $t_{1/2}$ de eliminación, los cambios en estos niveles repercuten en la respuesta terapéutica, por lo que es necesario hacer un seguimiento de los niveles plasmáticos de este fármaco.

El monitoreo terapéutico o seguimiento farmacológico se puede realizar midiendo los niveles plasmáticos a las 2 horas después de la dosis (C_{pmax}) y antes de dar la siguiente dosis (C_{pmin}), ya que en nuestras pacientes el tiempo para alcanzar el pico máximo (C_{pmax}) fue de 2 hr, de esta manera se evita la toma innecesaria de muestras de sangre en otros horarios. La obtención de C_{pmax} y C_{pmin} nos ayuda a determinar como esta depurando una paciente el fármaco y nos permite establecer una terapéutica individual y los más precisa posible.

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

del tubo neural son los más frecuentes, 1 al 2% de los hijos de madres que reciben ácido valproico pueden presentar esta tipo de malformación. En nuestro estudio solo se presentó un caso de mielomeningocele, que representa el 2% de las pacientes estudiadas, esta paciente presentó niveles de ácido valproico mayores de 100 µg /ml, sin lograr control de sus crisis, la cual requirió además el uso de carbamazepina para su manejo.

COMENTARIOS

Las concentraciones de ácido valproico durante el embarazo se modifican por los cambios que sufren sus constantes farmacocinéticas como la k_e y $t_{1/2}$ de eliminación, los cambios en estos niveles repercuten en la respuesta terapéutica, por lo que es necesario hacer un seguimiento de los niveles plasmáticos de este fármaco.

El monitoreo terapéutico o seguimiento farmacológico se puede realizar midiendo los niveles plasmáticos a las 2 horas después de la dosis (C_{pmax}) y antes de dar la siguiente dosis (C_{pmin}), ya que en nuestras pacientes el tiempo para alcanzar el pico máximo (C_{pmax}) fue de 2 hr, de esta manera se evita la toma innecesaria de muestras de sangre en otros horarios. La obtención de C_{pmax} y C_{pmin} nos ayuda a determinar como esta depurando una paciente el fármaco y nos permite establecer una terapéutica individual y los más precisa posible.

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

APENDICE Y REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Goodman GA. Fármacos eficaces para el tratamiento de la epilepsia en Las bases farmacológicas de la terapéutica 8ava Edición. Editorial Interamericana, 1991: 433-455.
- 2.- ACOG Educational bulletin. Seizure disorders in pregnancy. International Journal of Gynecology and Obstetrics 1997; 56:279-286.
- 3.- Malone D, D'Alton M. Drugs in pregnancy: anticonvulsants. Seminars in Perinatology 1997; 21:114-123.
- 4.- Devinsky O, Feldman E, Hainline. Neurological complications of pregnancy. Raven Press. New York. 1994, 45-63
- 5.- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation Fifth Edition. Lippincott Williams and Wilkins, 1998:1092-99.
- 6.- Foldvary N, Zhan CA. Treatment issues for women with epilepsy. Neurologic Clinics 1999; 53(3):656
- 7.- Rubio-Donnadieu F, García A, Pedroza F. Prevalence of epilepsy in elementary school children in Mexico. Epilepsia 1991; 32:111.
- 8.- Garza S, Ibarra Puig JM, Poblano A, Mayen-Molina DG, Córdova S. Epilepsia y embarazo. Estudio prospectivo de 100 casos. Ginec Obst Mex 1996; 64: 449-454.
- 9.- Torres L, Félix R, Canún S, Mazón JJ. Epilepsia y embarazo. Riesgos y beneficios del tratamiento anticonvulsivo. Ginec Obst Mex 1995; 63:282-286.
- 10.- Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, and cols. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. N Eng J Med 2001; 344(15): 1132-1138.

- 11.- .- Adab N, Winterbottom J, Tudur C, Williamson PR. The Cochrane Library 2001(Issue 2)
- 12.- .- Koch S, Jäger-Roman E, Lösche G, Nau H, Rating D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatr* 1996; 84:739-746.
- 13.- Bojic U, Elmazar MA, Hauck RS, Nau H. Further branching of valproate-related carboxylic acids reduces the teratogenic activity, but not the anticonvulsant effect. *Chem. Res. Toxicol.* 1996; 9:866-870.
- 14.- Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs* 1999; 57(4): 535-544.
- 15.- Alonso-Aperte E, Ubeda N, Achón M, Pérez-Miguelsanz J, Varela-Moreiras G. Impaired methionine synthesis and hypomethylation in rats exposed to valproate during gestation. *Neurology* 1999; 52:750-756.
- 16.- Baggot PJ, Kalamarides JA, Shoemaker JDS. Valproate-Induced Biochemical Abnormalities in Pregnancy Corrected by Vitamins: A case Report. *Epilepsia* 1999; 40(4):512-515.
- 17.- Ehlers K, Elmazar MA, Nau H. Methionine reduces the valproic acid-induced spina bifida rate in mice without altering valproic acid kinetics. *J Nutr* 1996; 126:67-75.
- 18.- Zhan CA, Morrell MJ, Collins SD, Labiner DM, Yerby MS. *Neurology* 1998; 51: 949-956
- 19.- Product information. Depakene. Abbot laboratories, 1988.
- 20.- Alexander FW. Sodium valproate and pregnancy. *Arch Dis Child* 1979; 54:240.

- 21.- Simila S, Von Wendt L, Hartikainen-Sorri AL, Kaapa P, Saukkonen AL. Sodium valproate, pregnancy, and neonatal hyperglycinaemia. *Arch Dis Child* 1979; 54: 985-6.
- 22.- Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr* 1980; 97: 332-3
- 23.- Thomas D, Buchanan N. Teratogenic effects of anticonvulsants. *J Pediatr* 1981; 99:163.
- 24.- Nau H, Kuhn W, Egger HJ, Rating D, Helge H. Anticonvulsants during pregnancy and lactation: transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7: 508-43.
- 25.- Paulson GW, Paulson RR. Teratogenic effects of anticonvulsants. *Arch Neurol*
- 26.- Brown NA, Kao J, Fabro S. Teratogenic potential of valproic acid. *Lancet* 1980; 1: 660-1.

Tablas y Figuras

Tabla 1 Casos de epilepsia y embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología del año 1998 a agosto de 2001.

AÑO	NUMERO DE PACIENTES
1998	96
1999	92
2000	82
2001 (agosto)	50
TOTAL	320

Tabla 2 Dosis de ácido valproico en mujeres epilépticas durante los trimestres del embarazo.

DOSIS (mg/día)	1er TRIMESTRE (n)	2do TRIMESTRE (n)	3er TRIMESTRE (n)
200-500	11	12	11
501-800	13	19	17
801-1110	1	1	2
1111-1300	7	12	13
1301-1600	3	4	5
1601-1900	1	1	1
1901-2250	1	1	1
TOTAL	37	50	50

n= número de pacientes.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 3. Valor promedio de C_{pmin}, C_{pmax}, ke y t $\frac{1}{2}$ del ácido valproico durante las diferentes trimestres del embarazo.

Parámetros farmacocinéticos	TRIMESTRE DE EMBARAZO		
	1o	2º	3er
C _{pmin} µg/ml	49.04 ± 15.6	44.3 ± 18.9	44.5 ± 18.8
C _{pmax} µg/ml	64.03 ± 20.86	63.18 ± 23.09	60.7 ± 23.8
ke h ⁻¹	0.044 ± 0.13*	0.051 ± .012	0.059 ± .012*
t $\frac{1}{2}$ hr	15.56 ± 5.2*	13.39 ± 6.1	11.8 ± 5.8*

C_{pmin}= concentración plasmática mínima, C_{pmax}= concentración plasmática máxima, Ke= constante de eliminación, t $\frac{1}{2}$ = vida media de eliminación, *P <.05

Tabla 4. Concentraciones plasmáticas mínimas (Cpmin) en mujeres epilépticas durante el embarazo de acuerdo al rango terapéutico recomendado.

Primer Trimestre			Segundo Trimestre			Tercer Trimestre		
concentraciones $\mu\text{g/ml}$			concentraciones $\mu\text{g/ml}$			concentraciones $\mu\text{g/ml}$		
por abajo del rango <50	dentro del rango 50-100	por arriba del rango >100	por abajo del rango <50	dentro del rango 50-100	por arriba del rango >100	por abajo del rango <50	dentro del rango 50-100	por arriba del rango >100
n=19	n=18	n=0	n=20	n=31	n=0	n=21	n=30	n=0

n= número de pacientes

Tabla 5. Concentraciones plasmáticas máximas (Cpmax) en mujeres epilépticas, durante el embarazo de acuerdo al rango terapéutico recomendado.

Primer Trimestre			Segundo Trimestre			Tercer Trimestre		
concentraciones µg/ml			concentraciones µg/ml			concentraciones µg/ml		
por abajo del rango <50	dentro del rango 50-100	por arriba del rango >100	por abajo del rango <50	dentro del rango 50-100	por arriba del rango >100	por abajo del rango <50	dentro del rango 50-100	por arriba del rango >100
n=14	n=22	n=1	n=10	n=39	n=2	n=7	n=42	n=2

n= número de pacientes

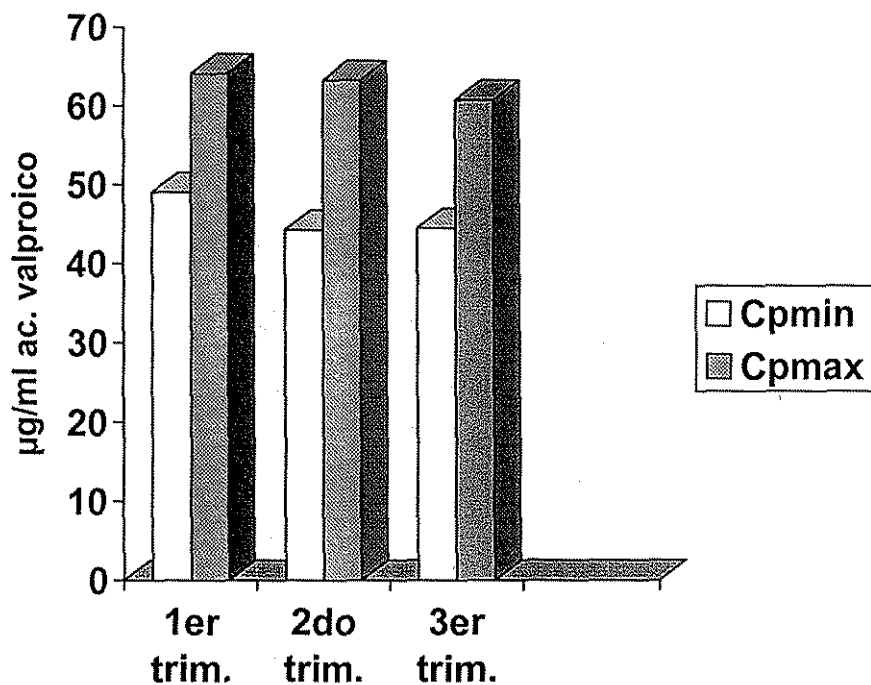


Fig. 1 Concentraciones plasmáticas mínimas (Cpmin) y máximas (Cpmáx) de ácido valproico en mujeres epilépticas durante los diferentes trimestres del embarazo.