

11217
2B



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

FARMACOCINETICA DE CARBAMAZEPINA EN
COMBINACION CON OTRO ANTICONVULSIVANTE,
EN MUJERES EMBARAZADAS EPILEPTICAS Y
VALORACION DEL RECIEN NACIDO.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

T E S I S
DIRECCION DE ENSEÑANZA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A ;
DR . JUAN TINAJERO CORONA

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

TUTOR: DRA. AURORA BELMONT GOMEZ

MEXICO, D. F.

FEBRERO, 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





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).

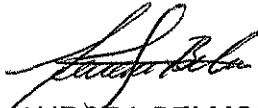
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



**DR. JOSE ROBERTO AHUED AHUED
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.**



**DR. RUBEN BOLAÑOS ANCONA
JEFE DE ENSEÑANZA.**



**DRA. AURORA BELMONT GOMEZ
TUTOR.**



**DR. JUAN TINAJERO CORONA
RESIDENTE DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

AGRADECIMIENTOS

A Dios haberme puesto en este camino.

A mis padres, Maria Teresa y Joaquín, por sus enseñanzas a través de todos estos años.

A mis hermanos Elizabeth, Laura, Martha y Roberto.

Al Dr. José Roberto Ahued Ahued, por su amistad, por su ejemplo y por brindarme la oportunidad de formar parte de la gran familia INPer.

A la Dra. Aurora Belmont Gómez por su invaluable colaboración en la realización de este trabajo.

A mis maestros por sus valiosas enseñanzas durante todos estos años.

A mis compañeros y amigos

Entrego a la Dirección General de Bibliotecas:
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso
el contenido de mi trabajo recepcionado

NOMBRE: JUAN TIVASERO

Carona

FECHA: Sept 13, 07

FIRMA: [Firma]

INDICE

RESUMEN.	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	2
INTRODUCCION.	4
MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVOS.	9
JUSTIFICACION.	18
OBJETIVOS.	19
METODOLOGIA.	20
RESULTADOS.	21
DISCUSION.	26
COMENTARIOS.	28
BIBLIOGRAFIA.	29
APENDICE.	32

RESUMEN

Se estudiaron 52 pacientes embarazadas con diagnóstico de epilepsia, las cuales fueron tratadas con carbamazepina en combinación con otro anticonvulsivante (ácido valproico, difenilhidantoína y primidona). Todas llevaron control prenatal y resolvieron sus embarazos en el Instituto Nacional de Perinatología, se eliminaron pacientes con patologías que pudieran interferir con la farmacocinética de los anticonvulsivantes. Las pacientes llevaron su control neurológico en el servicio de Neurología del Instituto y en colaboración con el servicio de Farmacología.

Se realizó análisis de las determinaciones mensuales del tiempo en que se alcanzó la concentración máxima (t_{max}), la concentración plasmática máxima (C_{pmax}), la concentración plasmática mínima (C_{pmin}) y la vida media de eliminación ($t_{1/2}$), así como los resultados perinatales.

El conocimiento de la cinética del tratamiento con dos anticonvulsivantes en pacientes con diagnósticos de epilepsia en las diferentes etapas del embarazo, es de gran importancia para la realización de ajustes a las dosis y de esta manera obtener mejores resultados tanto terapéuticos, como perinatales.

Se deben monitorizar mensualmente los niveles plasmáticos de los fármacos anticonvulsivantes, a lo largo de la gestación para realizar los ajustes de dosis pertinentes, ya que la vida media de eliminación de modifica a medida que el embarazo avanza. La incidencia de efectos teratogénicos (3.4%) encontrada en nuestro estudio concuerda con la reportada en la literatura mundial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia es una afección crónica caracterizada por la presencia de descargas corticales anormales asociadas a manifestaciones clínicas estereotipadas, repetitivas y espontáneas.^{6,8}

La epilepsia constituye uno de los trastornos neurológicos crónicos más frecuentes y forma un conjunto heterogéneo de síndromes o entidades nosológicas, caracterizados por la aparición recurrente de episodios de alteración transitoria de la función cerebral, denominados crisis, no desencadenados por alteraciones metabólicas o tóxicas, ni por un fenómeno adverso agudo en el sistema nervioso central.^{4,12}

El conocimiento de los principios del diagnóstico y tratamiento de las epilepsias es una necesidad de todo médico. El tratamiento correcto de la mayoría de los pacientes se puede realizar con relativa sencillez, evitando situaciones indeseables, a veces penosas, derivadas de un diagnóstico erróneo y evitando en muchos casos los efectos adversos de un tratamiento crónico innecesario, y la intolerancia y los prejuicios que aún las rodean.^{3,12}

El 75% de los casos de epilepsia inician antes de la adolescencia y por tanto las pacientes tienen posibilidades de llegar a la etapa reproductiva ingiriendo fármacos para su control. Aun se encuentra en investigación la repercusión de la epilepsia y sus tratamientos sobre el desarrollo fetal, se describen alteraciones somáticas neonatales como microsomía, microcefalia, dismorfias faciales múltiples, hipoplasia ungueal, además de repercusiones directas sobre el crecimiento fetal y durante los primeros años de vida hasta en un 15% de los casos. Otros efectos que se han descrito incluyen retraso del desarrollo, alteraciones conductuales y desarrollo intelectual subnormal en 6%.^{8,9}

Los defectos de tubo neural constituyen uno de los defectos al nacimiento más frecuentes y severos en humanos y su etiología es heterogénea. La incidencia total de anomalías fetales en niños nacidos de mujeres con diagnóstico de epilepsia es del 5-6% en comparación con el 2-3 % de las mujeres sanas.^{2, 7,12,13}

Resulta de vital importancia para el binomio materno-fetal las consecuencias ocasionadas por la falta de tratamiento farmacológico anticonvulsivo en la mujer embarazada epiléptica. La repercusión del embarazo sobre la frecuencia con que se presentan las convulsiones es variable e impredecible, la mayoría de los estudios coinciden en que en el embarazo aumenta el número de episodios convulsivos aproximadamente en 25% de las pacientes.^{5,19}

Como el daño potencial que una crisis epiléptica puede provocar sobre la madre y el feto es considerablemente mayor que el de los efectos teratogénicos de los fármacos antiepilépticos, se recomienda que se continúe con el tratamiento farmacológico anticonvulsivante. Cuando sea posible, se debe manejar a la paciente con monoterapia y con las dosis mínimas eficaces, especialmente durante el primer trimestre del embarazo.

El presente estudio está diseñado para conocer la farmacocinética de carbamazepina en combinación con ácido valproico, difenilhidantoína y primidona, en mujeres embarazadas con diagnóstico de epilepsia, determinando mensualmente sus niveles plasmáticos y de esa manera mantenerlos dentro de parámetros terapéuticos.

INTRODUCCION

La epilepsia es el trastorno neurológico común en la población, se caracteriza por descargas paroxísticas excesivas de las neuronas cerebrales conocidas como crisis convulsivas.^{6,9}

En estudios realizados en nuestro país se reporta la siguiente prevalencia: Rubio-Donnadieu (1991) encontró una prevalencia en escolares de 11.4/1000. Garza-Morales (1996), en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología reporto una prevalencia en México de 18/1000. Se estima que afecta al 1% de la población Norteamericana, aproximadamente 1.1 millones de mujeres en edad reproductiva.²¹

ETIOLOGÍA

Según su etiología, los síndromes epilépticos se clasifican en idiopáticos, sintomáticos y criptogénicos. Las epilepsias generalizadas primarias o idiopáticas tienen una alta influencia genética. La herencia puede ser autosómica dominante con penetrancia variable, dependiendo de la edad, o poligénica; son epilepsias caracterizadas por crisis generalizadas tonicoclónicas, de ausencias y mioclonías, fotosensibilidad, patrón de distribución circadiano y curso clínico característico. Existen más de 140 enfermedades genéticas que cursan con crisis epilépticas, aunque en conjunto sólo suponen un 1 % de las epilepsias.

Los síndromes epilépticos sintomáticos son aquellos que tienen una causa identificable. Los síndromes criptogénicos se suponen sintomáticos, aunque su etiología no puede ser demostrada con los medios diagnósticos disponibles. Las causas conocidas de epilepsia son múltiples, sin embargo, en el 60 % de los pacientes no es posible identificarlas. Pueden desencadenar epilepsia todas las posibles alteraciones de la sustancia gris o de las vías corticocorticales.

Las causas más frecuentes son traumatismos craneoencefálicos, accidentes cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos (principalmente hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea), tumores, infecciones intracerebrales o de vecindad (abscesos, meningitis, osteomielitis o tromboflebitis), trastornos metabólicos o electrolíticos (hipoglucemia, hiponatremia o hipernatremia, hipopotasemia o hiperpotasemia), administración o suspensión de tóxicos o drogas (alcohol, la más frecuente). La aparición de las distintas causas tiene relación con la edad. En los recién nacidos las causas más frecuentes son las complicaciones del parto, las infecciones del SNC y las malformaciones. En la primera infancia y en la adolescencia predominan los síndromes epilépticos idiopáticos, de origen genético. Los tumores raras veces son causa de epilepsia en individuos menores de 30 años (1 %); en cambio, son responsables del 19 % de las epilepsias que aparecen entre los 50 y 59 años. En ancianos la causa más frecuente es la existencia de lesiones focales isquémicas.

La epilepsia es el trastorno neurológico más frecuente durante la gestación, afecta del 0.4% al 0.8% de las pacientes. Las mujeres embarazadas con epilepsia constituyen el 0.5-1% del total de los embarazos. Aproximadamente una tercera parte de la población que reciben anticonvulsivantes se encuentran en edad reproductiva, se estima que una de 250 embarazadas está expuesta a drogas anticonvulsivantes.^{1,18}

Durante el embarazo, en aproximadamente el 40% de las mujeres con diagnóstico de epilepsia ve aumentada la frecuencia de crisis, en el 10% disminuye y el resto de las embarazadas no presenta cambios. Este incremento durante el embarazo es el resultado de una alteración directa sobre el umbral epiléptico y la disminución de los niveles plasmáticos de los fármacos. También se ha reportado durante el embarazo aumento en la excreción de difenilhidantoína, carbamazepina y fenobarbital.^{6,15}

Los fármacos anticonvulsivantes son potencialmente teratogénicos, la tendencia actual en estos casos consiste en mantener el tratamiento antiepiléptico, ya que es de mayor riesgo para el feto y su madre de sufrir una crisis, que el tratamiento continuado con antiepilépticos. Sólo en el caso de epilepsias en que pueda plantearse la supresión del tratamiento por su benignidad, por la ausencia de lesión cerebral y por el tiempo libre de crisis debería intentarse la suspensión controlada de la medicación antes del embarazo. En el 90 % de los embarazos de pacientes bajo tratamiento anticonvulsivante no existen problemas añadidos por esta causa.⁴

En 1964, Janz y Fuchs sugirieron por primera vez las acciones teratogénicas potenciales de los anticonvulsivos. (torres) La incidencia de malformaciones congénitas en hijos de madre bajo tratamiento con anticonvulsivantes es de aproximadamente 4% a 8%, siendo del 2 al 4% en la población general.(Beghi,malone, kaneko) La probabilidad de malformaciones es mayor en los casos tratados con politerapia, siendo de 5.5% con dos drogas, 11% con el uso de tres y del 23% con el uso de 4 o mas anticonvulsivantes. En particular la asociación de valproatos, carbamazepina, fenobarbital y difenilhidantoína, se ha asociado a una alta incidencia de malformaciones congénitas.^{10,17}

La incidencia de malformaciones se encuentra estrechamente ligada a la dosis de los fármacos, encontrándose con mayor frecuencia cuando los niveles séricos son más elevados. Otro factor para establecer el riesgo de malformaciones es el tiempo de exposición de la droga durante la embriogénesis.¹⁴ Los defectos de tubo neural ocurren por exposición antes del cierre del tubo, es decir entre los días 21 a 28 posteriores a la concepción. El labio y paladar hendido ocurren por exposición antes de los días 35 y 70 respectivamente, mientras que las afecciones cardíacas ocurren por exposición antes de los primeros 42 días posteriores a la concepción. Por lo tanto realizar cambios en la terapéutica empleada después del primer trimestre, tiene poco impacto sobre la incidencia de malformaciones

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

congénitas. En la cuadro. 1 se muestran los defectos congénitos más frecuentemente asociados a los anticonvulsivantes mas comúnmente utilizados.
10,16

Cuadro 1. Anormalidades reportadas con los anticonvulsivantes más empleados.

	Carbamazepina	Fenitoína	Ac. Valproico	Fenobarbital
Defectos Cardiacos	-	+	+	+
Defectos Genitourinarios	-	+	+	-
Defectos de tubo neural	+	-	+	-
Defectos orofaciales	-	+	+	+
Síndromes dismórfico	+	+	+	+

La incidencia de malformaciones congénitas en hijos de madres bajo tratamiento farmacológico varía dependiendo del agente que se utiliza, la mas alta incidencia se presenta con primidona (14.3%), seguido de ácido valproico (11.1%), difenilhidantoína (9.1%), carbamazepina (5.7%) y finalmente fenobarbital (5.1%).¹¹

La paciente epiléptica debe ingerir ácido fólico (1 a 4 mg), debido a que el efecto antifolato de los fármacos anticonvulsivantes pueden desempeñar un papel en el desarrollo de los defectos de tubo neural.¹⁵

En aproximadamente el 50% de los recién nacidos, los fármacos con acción inductora enzimática, como la fenitoína, el fenobarbital y la primidona, producen un déficit transitorio y reversible de factores de la coagulación dependientes de vitamina K. Aunque la aparición de hemorragia neonatal es rara, debe tratarse al niño con vitamina K (1 mg) intramuscular al nacer.¹⁵

Los medicamentos anticonvulsivantes se excretan en la leche materna en una cuantía variable. El porcentaje de concentración del fármaco en la leche con respecto a los niveles séricos es de 40-60% para fenobarbital, 40% para carbamazepina, 15% para difenilhidantoína y 5% para el ácido valproico. Debido al beneficio que conlleva la lactancia para el recién nacido y la ausencia de evidencia que sugieran daño para el niño expuesto a los fármacos anticonvulsivantes, no se recomienda suspensión de la lactancia a menos de que aparezcan efectos adversos atribuibles a los fármacos en el recién nacido.¹⁵

Un paso fundamental en la valoración y tratamiento de un paciente con una crisis epiléptica es determinar que tipo de crisis ha sufrido. Este paso es primordial para orientar el diagnóstico y el tratamiento¹⁵, en el cuadro 2, se muestra la clasificación de las diferentes crisis epilépticas.

Cuadro 2. Clasificación de las crisis epilépticas

1. Crisis parciales (de comienzo localizado o focal)

A) Simples (sin alteración de la conciencia)

Con síntomas motores

Con síntomas somatosensoriales o de sentidos especiales

Con síntomas vegetativos

Con síntomas psíquicos

B) Complejas (con alteración de la conciencia)

Comienzo como crisis parcial simple con progresión a crisis compleja

Alteración de la conciencia desde el inicio

Crisis parciales con generalización secundaria

2. Crisis generalizadas (bilaterales simétricas, sin comienzo local)

A) Ausencias

Típicas (*petit mal*)

Atípicas

B) Crisis mioclónicas

C) Crisis clónicas

D) Crisis tónicas

E) Crisis tonicoclónicas

F) Crisis atónicas

G) Crisis epilépticas clasificables (datos incompletos o inadecuados)

MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVOS

Es obvio que el anticonvulsivo ideal, sería el capaz de eliminar las crisis epilépticas sin causar efectos adversos, y en el caso de la mujer embarazada, aquel que no tuviese efectos teratogénicos.

Los fármacos anticonvulsivos pueden abolir o atenuar las crisis mediante cualquiera de los dos mecanismos que a continuación se describen: A través de efectos sobre las neuronas alteradas de los focos de crisis que previenen o disminuyen su descarga excesiva y a través de efectos que reducen la propagación de la excitación desde los focos de crisis y previenen la detonación y la interrupción de la función de agregados normales de neuronas. La mayoría de los agentes anticonvulsivos actúan al menos en parte por el segundo mecanismo, modificando la capacidad del cerebro para responder a diversos estímulos que evocan crisis.^{13,16,17,18}

CARBAMAZEPINA

La carbamazepina se aprobó en Estados Unidos como anticonvulsivo en 1974. En la actualidad se considera un medicamento primario para el tratamiento de las convulsiones parciales y tonicoclónicas. Pertenece a la clase $\square C \square$ de fármacos para el embarazo y la lactancia.¹⁶

Propiedades químicas

Desde el punto de vista químico, la carbamazepina se relaciona con los antidepresivos tricíclicos. Es un derivado del iminoestilbeno, con un grupo carbamilo en la posición 5; esta mitad es esencial para la actividad anticonvulsiva potente.^{17,18}

Efectos farmacológicos

Se ha encontrado que la carbamazepina genera reacciones terapéuticas en pacientes maniacodepresivos. Mas aún tiene efectos antidiuréticos que en ocasiones conlleva reducciones de las concentraciones de hormona antidiurética en plasma.¹⁶

Mecanismo de acción

La carbamazepina, al igual que la fenilhidantoína, limita la actividad repetitiva de potenciales de acción evocados por la despolarización sostenida de la médula espinal. Este fenómeno parece mediado por un decremento en la velocidad de recuperación de los canales de sodio activados por voltaje, a partir de la inactivación. Estas acciones de la carbamazepina se manifiestan con concentraciones que se hallan dentro de los límites terapéuticos del fármaco en el líquido cefalorraquídeo del ser humano. El metabolismo de la carbamazepina, 10-11-epoxicarbamazepina, limita también la activación repetitiva sostenida a concentraciones de importancia terapéutica, lo cual sugiere que este metabolito puede contribuir a la eficacia anticonvulsiva de la carbamazepina.^{16,18}

Propiedades farmacocinéticas

Las características farmacocinéticas de la carbamazepina son complejas. Dependen de su solubilidad acuosa limitada y de la capacidad de muchos fármacos anticonvulsivos, entre ellos la propia carbamazepina, para incrementar su conversión en metabolitos activos por las enzimas oxidativas hepáticas.

Administrada por vía oral, la carbamazepina se absorbe con lentitud y de manera errática. Se observan niveles plasmáticos altos de cuatro a ocho horas después de la ingestión, pero estas pueden retrasarse hasta 24 horas, sobre todo

después de proporcionar una dosis grande. Se distribuye con rapidez por todos los tejidos. Ocurre fijación a proteínas plasmáticas en una proporción aproximada de 75%, y las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo parecen corresponder a los niveles del fármaco libre en plasma.

La vía predominante para metabolizar la carbamazepina en el ser humano consiste en su conversión en 10,11-epóxido. Este metabolito es tan activo como el compuesto original, y sus concentraciones en plasma y cerebro pueden llegar a 50% de las de la carbamazepina, en especial durante la administración concurrente de difenilhidantoína o fenobarbital. El 10,11-epóxido se metaboliza en mayor grado, aun hasta compuestos inactivos, que se excretan por la orina principalmente como conjugados del ácido glucurónico. La carbamazepina también se inactiva por conjugación e hidroxilación. Menos del 3% del fármaco se elimina por orina como el compuesto original o epóxido. Durante el tratamiento a largo plazo, la vida media de la carbamazepina en plasma varía entre 10 y 20 horas. En pacientes que reciben fenobarbital o difenilhidantoína la vida media promedio se reduce a nueve o diez horas. La vida media del 10,11-epóxido es un poco más breve que la del compuesto original.^{13,16,17,18}

Toxicidad

La intoxicación aguda por carbamazepina puede culminar es estupor o coma, hiperirritabilidad, convulsiones y depresión respiratoria. Durante el tratamiento prolongado, los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, vértigo, ataxia, diplopía, visión borrosa. Puede incrementarse la frecuencia de convulsiones, sobre todo en caso de sobredosificación. Otros efectos adversos son la náusea, vómito, toxicosis hematológica grave (anemia aplásica, agranulocitosis) y reacciones de hipersensibilidad (dermatitis, eosinofilia, linfadenopatía y esplenomegalia). Sobreviene leucopenia leve transitoria en casi el 10% de los enfermos durante el inicio de la terapéutica, y suele resolverse dentro de los cuatro primeros meses de administración sostenida. Se ha

observado también leucopenia transitoria, y solo en el 2% de los sujetos, se presenta leucopenia persistente que requiere la suspensión del fármaco.^{13,16}

Concentraciones plasmáticas del fármaco

No existe una relación entre la dosis de carbamazepina y sus concentraciones en plasma. Se han informado que las cifras terapéuticas son de 6 a 12 $\mu\text{g/ml}$, aunque ocurren variaciones considerables. Son frecuentes los efectos adversos relacionados al sistema nervioso central al usar concentraciones superiores a 9 $\mu\text{g/ml}$.¹⁶

Interacciones farmacológicas

Fenobarbital, difenilhidantoína y valproato pueden aumentar el metabolismo de la carbamazepina; ésta incrementa, a su vez, la biotransformación de la difenilhidantoína, lo mismo que la conversión de primidona en fenobarbital. La administración de carbamazepina disminuye las concentraciones del valproato administrado de manera concurrente. Propoxifeno y eritromicina pueden inhibir el metabolismo de la carbamazepina.¹⁶

Aplicaciones terapéuticas

La carbamazepina es útil en pacientes con convulsiones tonicoclónicas generalizadas y convulsiones parciales tanto simples como parciales complejas. Cuando se proporciona, deben vigilarse las funciones renal y hepática, y los datos hematológicos, ya que puede interferir con los factores de coagulación dependientes de vitamina K.

La carbamazepina fue introducida en la terapéutica por Blom, a principios del decenio de 1960, y en la actualidad es el compuesto primario en el tratamiento de las neuralgias del trigémino y glosofaríngeas. La administración concurrente con difenilhidantoína puede ser útil cuando la carbamazepina no resulta satisfactoria por sí sola.^{13,16.}

El tratamiento de la epilepsia suele iniciarse a una posología de 200mg, que se reparten en dos tomas al día. Posteriormente la dosis se incrementa gradualmente hasta niveles de 600 a 1 200 mg/día en adultos y de 20 a 30 mg/kg de peso en niños. Se recomienda dividir la ingestión diaria en tres a cuatro dosis para que las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas sean mínimas.^{13,16,17,18}

DIFENILHIDANTOINA

La difenilhidantoína es un agente primario para todos los tipos de epilepsia excepto las crisis de ausencia.¹⁶

Efectos farmacológicos

La difenilhidantoína ejerce actividad antiepiléptica sin causar depresión del sistema nervioso central. Las propiedades más fácilmente demostrables de la difenilhidantoína es su capacidad de limitar el desarrollo de la actividad máxima de las crisis y reducir la propagación de estas desde el foco activo.^{13,16,18}

Mecanismo de acción

La difenilhidantoína ejerce un efecto estabilizador sobre las membranas excitables de diversas células, incluyendo neuronas y miocitos cardíacos. Puede reducir los flujos de de reposo del sodio, así como las corrientes de sodio que

fluyen durante los potenciales de acción o la despolarización inducida químicamente. La difenilhidantoína suprime los episodios de descarga neuronal repetitiva que son inducidos por pasaje de una corriente intracelular.^{13,16}

Propiedades farmacocinéticas

Las características farmacocinéticas de la difenilhidantoína están afectadas por su limitada solubilidad en agua y por la eliminación dependiente de la dosis. Este es un ácido débil con un pKa de alrededor de 8.3; su solubilidad en agua es limitada, incluso en el intestino. Su absorción después de la administración por vía oral es lenta, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 3 horas después de una sola dosis, se une a proteínas plasmáticas en un 90%, especialmente a la albúmina. Menos del 5% se excreta inalterada por orina, el resto es metabolizada principalmente en el retículo endoplasmático del hígado. El derivado parahidroxifenilo, es el metabolito más abundante, es inactivo y representa el 60 a 70% de la dosis del fármaco. Se excreta inicialmente por bilis y posteriormente por orina, en gran parte como glucurónido.^{16,17,18}

Toxicidad

Sus efectos tóxicos dependen de la vía de administración, el tiempo de exposición y la dosificación. La administración endovenosa causa principalmente arritmias cardíacas con o sin hipotensión y/o depresión del sistema nervioso central. La acción tóxica asociada a la administración por vía oral, incluye efectos cerebeloso-vestibulares. El hirsutismo es un efecto molesto sobre todo en mujeres jóvenes, lo cual se corrige al ajustar apropiadamente la dosis. La hiperplasia gingival se observa en el 20% de los pacientes con ingesta crónica, siendo probablemente el efecto adverso más común.^{13,16}

Interacciones medicamentosas

La carbamazepina, que estimula el metabolismo de la difenilhidantoína, causa una disminución bien comprobada de las concentraciones de esta última; por el contrario la difenilhidantoína reduce la concentración de carbamazepina. La interacción entre difenilhidantoína y fenobarbital es variable. Este último puede incrementar la biotransformación de fenitoína por inducción del sistema enzimático microsomal hepático, pero también puede reducir su inactivación, aparentemente por inhibición competitiva. Además, el fenobarbital puede reducir la absorción oral de la difenilhidantoína. A la inversa las concentraciones de fenobarbital a veces son aumentadas por la difenilhidantoína. ^{16,17,18}

PRIMIDONA

La primidona puede considerarse un congénere del fenobarbital en el cual el oxígeno carbonil de la mitad urea se encuentra sustituido por dos átomos de hidrógeno, es un fármaco eficaz contra las convulsiones parciales y tónicoclónicas.

¹⁶

Propiedades anticonvulsivas

La primidona es similar al fenobarbital en muchos efectos anticonvulsivos, pero menos potente para antagonizar las convulsiones inducidas pentilenotetrazol. Los efectos anticonvulsivos de la primidona son atribuidos tanto al fármaco como a sus metabolitos activos, principalmente el fenobarbital. ¹⁶

Propiedades farmacocinéticas

La primidona se absorbe con rapidez y casi por completo después de la administración oral. Suelen observarse concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente a las 3 horas. La vida media plasmática es variable, se han notificado valores promedio que varían entre cinco y 15 horas. La primidona se convierte en dos metabolitos activos, fenobarbital y feniletilmalonimida, este último y primidona se fijan en escasa proporción a proteínas plasmáticas.^{16,17,18}

ÁCIDO VALPROICO

El ácido valproico (ácido *n*-dipropil-acético) es un ácido carboxílico de cadena ramificada simple.¹⁶

Efectos farmacológicos

El ácido valproico difiere de la fenilhidantoína o la etosuximida notablemente, por su eficacia para inhibir las convulsiones en diversos modelos. Su eficacia en diversos 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.^{16,17,18}

Interacciones farmacológicas

Está claramente comprobada la interacción entre el valproato y el fenobarbital. Las concentraciones plasmáticas de este último incrementan hasta 40% cuando se administra valproato de manera concurrente. El mecanismo probablemente se debe a la inhibición del metabolismo del fenobarbital; su vida media es prolongada, y se incrementa su excreción urinaria sin cambios. El

valproato puede bloquear 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. La administración de valproato y clonazepam se relaciona con el desarrollo de estado epiléptico de ausencia, sin embargo, esta complicación parece no ser frecuente.¹⁶

JUSTIFICACION

Existen pocos estudios en la literatura que reporten resultados perinatales en pacientes bajo regimenes terapéuticos con dos o más anticonvulsivantes. No se conoce adecuadamente la cinética en la administración concomitante de anticonvulsivantes, en las diferentes etapas del embarazo, lo cual es de gran importancia para el adecuado seguimiento y control de las pacientes y de esta manera disminuir los efectos adversos en el recién nacido.

OBJETIVOS

1. Determinar el tiempo en que se alcanza la concentración plasmática máxima (t_{max}), concentración plasmática máxima (C_{pmax}) y concentración plasmática mínima (C_{pmin}) de carbamazepina, difenilhidantoína, ácido valproico y primidona, en las diferentes etapas del embarazo para recomendar un monitoreo terapéutico.
2. Describir las variaciones farmacocinéticas de carbamazepina, difenilhidantoína, ácido valproico y primidona, en las diferentes etapas del embarazo y valorar la necesidad de un ajuste en la dosis.
3. Describir los resultados perinatales de las pacientes epilépticas en manejo con carbamazepina, en combinación con difenilhidantoína, ácido valproico y primidona.
4. Describir los resultados perinatales de las pacientes epilépticas en manejo con carbamazepina, en combinación con difenilhidantoína, ácido valproico y primidona.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo. Se incluyeron las pacientes embarazadas con diagnóstico de epilepsia, que acudieron al Instituto Nacional de Perinatología, a control prenatal, las cuales fueron tratadas con carbamazepina en combinación con ácido valproico, difenilhidantoína y primidona.

En todos los casos la terapéutica y la posología empleada, estuvo a cargo del servicio de Neurología del Instituto. Todas las pacientes llevaron control prenatal, y resolvieron su embarazo en el Instituto, siempre a cargo del servicio de obstetricia, se excluyeron todas las pacientes tratadas con monoterapia, y aquellas con cualquier patología agregada al embarazo.

Las muestras de sangre se tomaron mensualmente durante toda la gestación, las pacientes acudieron en ayuno, se tomó una muestra control y posteriormente se administraron los fármacos correspondientes y las siguientes muestras fueron tomadas a las 1, 2, 3, 4 y 8 horas posteriores a la administración.

Las concentraciones de carbamazepina, ácido valproico, difenilhidantoína y primidona se determinaron por la técnica de inmunoanálisis enzimático con controles conocidos, con un coeficiente de variación del 5%. El análisis farmacocinético de los fármacos se realizó por paciente en cada etapa del estudio. El tiempo en que se alcanzó la concentración máxima (t_{max}), la concentración plasmática máxima (C_{pmax}), la concentración plasmática mínima (C_{pmin}), y la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) se calculó por el método matemático farmacocinético de momentos estadísticos. Para determinar las diferencias en los parámetros farmacocinéticos en cada etapa del estudio se utilizó una ANOVA.

RESULTADOS

Se estudiaron 52 pacientes epilépticas a lo largo de su embarazo, las cuales recibieron carbamazepina más otro anticonvulsivante (difenilhidantoína, ácido valproico y/o primidona) para el control de sus crisis convulsivas.

Del total de pacientes; solo 13 acudieron a esta Institución antes de la semana 12 de gestación, 30 entre la semana 12 y 24 y nueve después de la semana 24. La edad gestacional promedio de ingreso fue de 14.2 ± 4.4 semanas, la edad promedio de las pacientes fue 24.5 ± 4.9 años. El 38.4% eran primigestas, 42% presentaban su segundo embarazo y el resto más de 2 embarazos, 2 de ellas cursaban su sexto embarazo. Todas ellas con el diagnóstico de algún tipo de epilepsia y la edad de inicio del cuadro epiléptico fue 7.5 ± 6.3 años. En la tabla No. 1 se muestran los datos del tipo de epilepsia y diagnósticos agregados.

Todas las pacientes estudiadas que recibieron carbamazepina (CBZ) más otro antiepiléptico, bajo el siguiente esquema: 27 recibieron carbamazepina más difenilhidantoína (DFH), 14 carbamazepina más ácido valproico (AVP), 7 carbamazepina más primidona (PRIM) y cuatro CBZ + DFH + AVP.

Del total de pacientes, 38 recibieron más de un antiepiléptico desde el inicio de su embarazo, de las cuales cuatro recibieron 3 anticonvulsivantes, todas asistieron a esta institución con estos esquemas. A las 14 pacientes restantes se les aumentó un segundo anticonvulsivante a partir del segundo trimestre de embarazo.

Pacientes con carbamazepina + difenilhidantoína.

De las 27 pacientes estudiadas que recibieron carbamazepina y difenilhidantoína, en 21 casos ya tenían este esquema a su ingreso al hospital, a 5 pacientes se les aumentó fenitoína en el segundo trimestre y en un caso se aumento este último antiepiléptico en el tercer trimestre por persistencia de crisis.

Pacientes con carbamazepina + Ácido Valproico

De los 14 casos que recibieron una combinación de carbamazepina más ácido valproico para el control de sus crisis, 10 pacientes ingresaron a esta institución con ese esquema, en tres pacientes se agregó ácido valproico en el segundo trimestre y en un caso que estaba con monofármaco a base de ácido valproico se le aumento carbamazepina.

Pacientes con carbamazepina + primidona

Las 7 pacientes manejadas con carbamazepina y primidona recibieron este esquema de tratamiento desde el inicio del embarazo.

Pacientes con carbamazepina + ácido Valproico + primidona.

De los cuatro casos donde se manejó a la paciente con estos antiepilépticos, en tres casos fue desde el inicio del embarazo y en un caso se agrego ácido valproico al final del embarazo por persistencia de crisis.

Desde el momento en que ingresaron las pacientes al Instituto, se les realizó monitoreo terapéutico de sus las concentraciones plasmáticas de los antiepilépticos que estaban recibiendo, para evaluar de acuerdo a los niveles

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

plasmáticos obtenidos, las constantes farmacocinéticas (vida media de eliminación) y la evolución clínica el ajuste de dosis.

El 17 (36.6%) de las pacientes requirieron ajuste de dosis de los fármacos antiepilépticos desde el segundo trimestre de la gestación; a ocho de ellas se les disminuyó la dosis, seis de las cuales correspondió a carbamazepina y 9 pacientes requirieron aumento de dosis, siete casos correspondió a carbamazepina; así mismo 6 pacientes requirieron otro antiepiléptico por persistencia de crisis y a dos pacientes se les suspendió un antiepiléptico. Durante el tercer trimestre de embarazo 15 (28.5%) a pacientes se les ajusto la dosis; once requirieron aumento de dosis (7 correspondió a CBZ) y cuatro requirieron disminución de dosis, de estas últimas en una pacientes se disminuyó la dosis de ambos medicamentos. Finalmente en un solo caso se requirió de otro anticonvulsivante, en tres casos se suspendió un anticonvulsivante y en un caso se suspendió dos anticonvulsivantes.

En el 44% de las pacientes se controló las crisis y en el 49.7 % la frecuencia de presentación de las crisis disminuyeron en forma importante, mientras que en el 5,7% persistieron la presencia de crisis.

En la tabla No. 2 y 3, figuras No.1 a 8, se observan los valores de las concentraciones plasmáticas máximas (Cpmax) y mínimas (Cpmin) promedio de los anticonvulsivantes durante las diferentes etapas del embarazo, así como del metabolito activo (fenobarbital) en el caso de primidona, cuando las pacientes recibieron terapia combinada con carbamazepina más otro anticonvulsivante. Como se observa los valores de las concentraciones de anticonvulsivantes, la mayor parte disminuyeron conforme avanzaba el embarazo, a pesar de los ajustes de dosis, en el caso de primidona a pesar de mantener niveles plasmáticos subterapéuticos, su metabolito activo (fenobarbital) mantuvo concentraciones plasmáticas dentro de rangos terapéuticos.

Parámetros farmacocinéticos

Los valores del tiempo para alcanzar la concentración máxima (t_{max}) fue diferente para cada antiepiléptico, en el caso de difenilhidantoína y carbamazepina se alcanzó a las 4 horas posteriores a la administración de la dosis, mientras que para primidona y ácido valproico fue a las 3 y 2 horas posteriores a la administración de la dosis. En la tabla 4 se muestran los valores de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de los diferentes anticonvulsivantes cuando se usaron en combinación con carbamazepina, en las diferentes etapas del embarazo. Estos valores se ven afectados conforme avanzó el embarazo, disminuyendo $t_{1/2}$ conforme este llegaba a término.

En relación a las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivantes, las pacientes que recibieron carbamazepina más difenilhidantoína durante el primer trimestre, el 33% de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina se encontraron por abajo del rango terapéutico recomendado, en el caso de difenilhidantoína el 100% de las concentraciones se encontraron por abajo del rango terapéutico. Durante el segundo trimestre después de los ajustes de dosis, el 73% de las pacientes tuvieron niveles de carbamazepina dentro del rango terapéutico recomendado, mientras que el 76% de las concentraciones de difenilhidantoína se encontraron por abajo del rango, las cuales se mantuvieron sin cambio hasta el final del embarazo, tal como se muestra en la tabla No. 5

En el caso de las pacientes manejadas con carbamazepina y ácido valproico, durante el primer trimestre las pacientes que se les hizo monitoreo de concentraciones plasmáticas más de la mitad presentó niveles por abajo del rango terapéutico tanto de carbamazepina como de ácido valproico, para segundo trimestre sólo el 21% presentó niveles por abajo del rango de carbamazepina y 7.1 % de ácido valproico, finalmente durante el tercer trimestre el 14 y 21% presentaron niveles por abajo del rango terapéutico de carbamazepina y ácido valproico respectivamente, como se muestra en la tabla No. 6.

En las pacientes manejadas con carbamazepina y primidona durante el primer trimestre todas tenían concentraciones de carbamazepina dentro del rango terapéutico y el 28% de las concentraciones de primidona estaba por abajo de se rango. Sin embargo el metabolito activo de primidona (fenobarbital), mantuvo niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico. Para el final del embarazo las concentraciones de primidona se mantuvieron por abajo del rango, pero los niveles de su metabolito fueron terapéuticas. (Tabla No. 6). Finalmente los pacientes que recibieron 3 antiepilépticos mantuvieron concentraciones plasmáticas dentro del rango terapéutico recomendado.

Resolución del embarazo, complicaciones y efectos en el recién nacido.

Del total de pacientes, en 14 se resolvió el embarazo por parto eutócico , 34 por cesárea y en 5 casos de requirió el uso de fórceps. Cuatro pacientes tuvieron desgarro de pared y en dos casos se realizo histerectomía por atonía. Los recién nacidos presentaron un peso promedio al nacer de 2052 ± 243.9 gr. y un Capurro de 38.55 ± 4.3 semanas. Dos recién nacidos presentaron malformaciones, cuyos antecedentes se muestran tabla No 8.

DISCUSION

Durante el embarazo existe una serie de cambios fisiológicos que afectan la cinética de los medicamentos y como consecuencia la respuesta terapéutica a los mismos. Está demostrado que la actividad enzimática microsomal hepática aumenta hasta en un 50% al final del embarazo, así mismo el aumento del flujo sanguíneo renal, y de la actividad glomerular y tubular contribuyen a la depuración de medicamentos por ambas vías de eliminación.

Uno de los parámetros que evalúa la cantidad de medicamento que puede llegar al sitio de acción, son las concentraciones plasmáticas de los mismos, así mismo un parámetro farmacocinético que nos indica como el organismo elimina los medicamentos es la vida media de eliminación. Ambos parámetros nos ayudan junto con la respuesta terapéutica a evaluar los esquemas de dosificación.

En el embarazo los parámetros farmacocinéticos se vieron afectados por los cambios fisiológicos sufridos por nuestras pacientes, lo cual repercutió en la respuesta terapéutica, mas del 36% de las pacientes requirieron ajuste de dosis por aumento en la frecuencia de sus crisis epilépticas, lo que coincidió con concentraciones plasmáticas por abajo del rango terapéutico y aumentó en la depuración de los fármacos.

Aunado a los cambios fisiológicos observados en el embarazo, se debe considerar que la combinación de medicamentos influye en la cinética de los mismos y en la respuesta terapéutica. Por ejemplo la difenilhidantoína es un inductor enzimático lo cual aumenta el metabolismo de carbamazepina, lo cual se reflejó en los resultados obtenidos en la vida de eliminación de carbamazepina cuando se combino con difenilhidantoína, los cuales variaron de 19 horas en el primer trimestre a 11.5 horas al final del embarazo. El metabolito activo de primidona, es el fenobarbital el cual es un inductor enzimático para múltiples

medicamentos, entre ellos la propia la carbamazepina, alterando la vida media de eliminación de esta última en el segundo trimestre. Por otro lado la carbamazepina tiene actividad inductora enzimática, puede inducir el metabolismo de ácido valproico, sin embargo en nuestro estudio la vida media de ácido valproico se vio menos afectada en comparación con las combinaciones anteriormente descritas.

De acuerdo a lo anteriormente señalado, el manejo de anticonvulsivantes en la mujer embarazada, se debe considerar los cambios fisiológicos que esta presenta, así como las interacciones que pueden presentar estos medicamentos cuando se administran conjuntamente, ya que no siempre una interacción resultara benéfica, sino el medicamento puede disminuir el efecto del otro al favorece su eliminación. Cualquiera que se el esquema terapéutico farmacológico que se empleé durante el embarazo se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de dichos fármacos, para realizar los ajustes de dosis convenientes.

En nuestro estudio encontramos solo 2 casos de recién nacidos con malformaciones atribuibles al uso de anticonvulsivantes, lo que corresponde al 3.4%, lo cual concuerda con el 5.5% incidencia de efectos teratogénicos reportada en la literatura mundial, cuando se utilizan dos anticonvulsivantes, en estos dos casos las pacientes estaban recibiendo esquemas terapéuticos a base de carbamazepina y ácido valproico desde el inicio del embarazo y acudieron al Instituto después de terminada la etapa de organogénesis. Lo más recomendable es que una mujer epiléptica se someta a una valoración pregestacional por personal capacitado y evaluar el anticonvulsivante con el menor riesgo teratogénico y preferentemente usar monoterapia.

COMENTARIOS

El conocimiento de la cinética del tratamiento con dos anticonvulsivantes en pacientes con diagnósticos de epilepsia en las diferentes etapas del embarazo, es de gran importancia para la realización de ajustes a las dosis y de esta manera obtener mejores resultados tanto terapéuticos, como perinatales.

En la actualidad el mecanismo específico de la teratogenicidad de los anticonvulsivos, continúa sin conocerse, se ignora si se debe a predisposición genética, a la enfermedad *per se*, al medio ambiente que rodea a la madre, a la medicación anticonvulsiva o a una combinación de cualquiera de estos factores.^{19,22}

Los efectos teratógenos de los anticonvulsivos requieren consideraciones cuidadosas de la asistencia clínica apropiada de las mujeres epilépticas durante los años fértiles. Es decir, resulta conveniente instruir sobre los posibles efectos teratógenos de los fármacos anticonvulsivos, a todas las mujeres en edad fértil, que ingieran este tipo de medicamentos. Cuando no es posible efectuar con seguridad una disminución progresiva y finalmente interrupción de los medicamentos anticonvulsivos antes del embarazo, se deberá usar solo un fármaco las dosis mas bajas posibles y dividiendo la dosis en varias tomas al día, para moderar las concentraciones máximas.¹⁷

Es posible que en años próximos surjan mejores métodos para el tratamiento de la epilepsia

BIBLIOGRAFIA

1. Adab N, Winterbottom J, Tudur C, Williamson PR. Common antiepileptic drugs in pregnancy in woman with epilepsy. The Cochrane Library 2001
2. Beghi E, Annegers JF. Pregnancy registries in epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(11):1422-5.
3. Brodie MJ. Epilepsy octet. *Lancet* 1990; 336: 350.
4. Chacwick D. Epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(3): 264-278.
5. Dalessio JD. Seizure disorders and pregnancy. *N Engl J Med* 1995; 312:559-63.
6. Dipiro JT, Taibert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy a pathophusologic approach*. 3er Edition, Appleton and Lang, USA 1997:1179-1209
7. 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.
8. Garza-Morales S, Ibarra-Puig JM, Poblano-Luna A, Mayen-Molina DG, Córdova-López S. Epilepsia y embarazo. Estudio prospectivo de 100 casos. *Ginec Obst Mex*. 1996;64:449-54.
9. Holmes LB. The teratogenicity of anticonvulsant drugs: a progress report. *J Med Genetic* 2002;39:245-376

10. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, and cols. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Eng J Med* 2001; 344(15): 1132-1138.
11. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Ogawa Y, Avanzini G, Fumarola C, Granata et al. Congenital malformations due antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999;33(2-3):145-58.
12. Laidlaw J, Richens A, Chadwick D. A textbook of epilepsy. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1993.
13. Lindhout D, Omtzigt JG. Pregnancy and risk of teratogenicity. *Epilepsia* 1992;33:S41-8.
14. Lowe SA. Drugs in pregnancy. Anticonvulsants and drugs for neurological disease. *Best Practice & Research in Clinical Obstet & Gynaecol.* 2001;15(6):863-76.
15. Lowenatein DH. Crisis epilépticas y epilepsia, en Fauci AS, Braunwald E, et al. *Harrison Principios de medicina interna.* McGraw-Hill, 14a edición. 1998. 2627-2643.
16. Malone D, D'Alton M. Drugs in pregnancy: anticonvulsants. *Seminars in Perinatology* 1997; 21:114-123.
17. McNamara. Farmacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias. En Harman JG, Limbird LE et al. *Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica.* McGraw-Hill interamericana. Novena edición. 491-519.
18. Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs* 1999; 57(4): 535-544.

19. Robertson IG. Epilepsy in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1986;13:365-384
20. Rubio-Donnadieu F, García A, Pedroza F. Prevalence of epilepsy in elementary school children in Mexico. Epilépsia 1991; 32:111.
21. Pschirrer ER, Monga M. Seizure disorders in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2001; 28(3):601-11.
22. Torres L, Félix R, Canún S, Mazón JJ. Epilepsia y embarazo. Riesgos y beneficios del tratamiento anticonvulsivo. Ginec Obst Mex 1995; 63:282-286.

APENDICE

Tabla 1. Pacientes epilépticas embarazadas de acuerdo al tipo de epilepsia y diagnósticos agregados.

Tipo de epilepsia	No.	Otro diagnóstico
Crisis convulsivas tonicoclónicas generalizadas	31	Edad avanzada 3 Gemelar 1
Crisis parciales	2	Edad avanzada 2
Crisis parciales complejas	7	Edad avanzada 1
Mioclonia Janz	2	
Mioclonia	2	
Mixtas	2	Gemelar 1
Parciales complejas + Mioclonias + tonicoclónicas generalizadas	6	

Tabla 2. Concentraciones promedio máximas y mínimas de antiepilépticos en mujeres epilépticas durante las diferentes etapas del embarazo, cuando se administro carbamazepina más otro antiepiléptico.

	Primer trimestre		Segundo trimestre		Tercer trimestre	
	Cpmin µg/ml	Cpmax µg/ml	Cpmin µg/ml	Cpmax µg/ml	Cpmin µg/ml	Cpmax µg/ml
CBZ	5.1 ± 1.6	5.9 ± 2.1	4.0 ± 2.1	5.2 ± 1.2	5.2 ± 2.5	6.0 ± 2.1
DFH	5.3 ± 3.7	6.9 ± 2.4	4.1 ± 1.8	6.2 ± 3.3	3.5 ± 1.5	4.7 ± 2.5
CBZ	5.1 ± 1.6	6.3 ± 1.4	4.1 ± 0.8	6.1 ± 1.3	3.9 ± 1.1	5.6 ± 1.9
AVP	55.2 ± 32.1	73.7 ± 36.1	42.0 ± 17.1	57.0 ± 22.1	53.5 ± 18.2	81.7 ± 29.1
CBZ	6.4 ± 1.7	8.1 ± 1.8	3.2 ± 2.2	5.5 ± 2.8	5.9 ± 2.5	6.4 ± 2.3
PRIM	6.9 ± 2.4	8.5 ± 1.3	6.9 ± 2.0	7.5 ± 1.9	5.1 ± 2.0	5.7 ± 2.3

CBZ= Carbamazepina DFH=Difenilhidantoina AVP= Ac. Valproico PRIM= Primidona

Tabla 3. Relación de las concentraciones promedio máximas y mínimas de carbamazepina, primidona y su metabolito fenobarbital en mujeres epilépticas durante las diferentes etapas del embarazo, cuando se administro carbamazepina y primidona.

	Primer trimestre		Segundo trimestre		Tercer trimestre	
	Cpmin µg/ml	Cpmax µg/ml	Cpmin µg/ml	Cpmax µg/ml	Cpmin µg/ml	Cpmax µg/ml
CBZ	6.4 ± 1.7	8.1 ± 1.8	3.2 ± 2.2	5.5 ± 2.8	5.9 ± 2.5	6.4 ± 2.3
PRIM	6.5 ± 2.4	8.2 ± 1.3	6.9 ± 2.0	7.5 ± 1.9	5.10 ± 2.0	5.7 ± 2.3
FENO	16.6 ± 2.9	18.5 ± 2.4	17.3 ± 5.4	21.0 ± 5.0	18.0 ± 3.5	20 ± 4.2

CBZ= Carbamazepina

PRIM= primidona

FENO= fenobarbital

Tabla 4. Valores de vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de anticonvulsivantes cuando se combinan con carbamazepina en mujeres embarazadas durante las diferentes etapas del embarazo.

	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
	$t_{1/2}$ hr	$t_{1/2}$ hr	$t_{1/2}$ hr
CBZ	19.0	10.5	11.5
DFH	10.5	6.7	9.4
CBZ	13.11	6.9	7.6
AVP	14.0	13.6	10.2
CBZ	11.7	5.11	17.0
PRIM	13.2	11.5	11.7

CBZ= Carbamazepina DFH= Difenilhidantoina AVP= Ac. Valproico PRIM= Primidona

Tabla 5. Relación de concentraciones plasmáticas mínimas y máximas de antiepilépticos de acuerdo a su rango en pacientes que recibieron carbamazepina más difenilhidantoína.

	Primer trimestre				Segundo trimestre				Tercer trimestre			
Rango Terapéutico	CBZ		DFH		CBZ		DFH		CBZ		DFH	
	Cpmin	Cpmax	Cpmin	Cpmax	Cpmin	Cpmax	Cpmin	Cpmax	Cpmin	Cpmax	Cpmin	Cpmax
< rango	2	2	0	0	7	5	20	21	8	7	24	23
Rango	4	4	6	6	19	21	6	5	19	20	3	4
> rango	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

CBZ= Carbamazepina DFH= Difenilhidantoína

Tabla 6. Relación de concentraciones plasmáticas mínimas y máximas de antiepilépticos de acuerdo a su rango en pacientes que recibieron carbamazepina más ácido valproico.

	Primer trimestre				Segundo trimestre				Tercer trimestre			
Rango Terapéutico	CBZ		AVP		CBZ		AVP		CBZ		AVP	
	Cpmin	Cpmax	Cpmin	Cpmax	Cpmin	Cpmax	Cpmin	Cpmax	Cpmin	Cpmax	Cpmin	Cpmax
< rango	3	3	2	2	3	2	1	0	2	2	3	2
Rango	0	0	2	1	11	12	13	14	12	12	11	12
> rango	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

CBZ= Carbamazepina AVP= Ácido. Valproico

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 7. Relación de concentraciones plasmáticas mínimas y máximas de antiepilépticos de acuerdo a su rango en pacientes que recibieron carbamazepina más primidona.

Rango Terapéutico	Primer trimestre				Segundo trimestre				Tercer trimestre			
	CBZ		PRIM		CBZ		PRIM		CBZ		PRIM	
	Cpmin	Cpmax	Cpmin	Cpmax	Cpmin	Cpmax	Cpmin	Cpmax	Cpmin	Cpmax	Cpmin	Cpmax
< rango	0	0	2	1	6	5	3	2	3	2	4	3
Rango	7	7	5	6	1	2	4	5	4	5	3	4
> rango	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 8. Antecedentes maternos y resultados perinatales del los RN con malformaciones

Características De la madre	Caso 1	Caso 2
Edad gestacional de Ingreso al Instituto	12 semanas	16.5 semanas
Diagnostico	Crisis parciales, sensoriales visuales frecuentes	Crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas * crisis de ausencia frecuentes
Tratamiento anticonvulsivo de ingreso	CBZ: 400 mg cada 12 hr AVP: 500 mg cada 8 hr	AVP : 400 mg cada 8 hr CBZ: 200 mg cada 8 hr
Ajuste de dosis	En el segundo trimestre se aumento 250 mg de AVP al día	Al final del embarazo se aumento AVP 800 mg al día
Respuesta terapéutica	Disminución de la frecuencia de las crisis	Disminuyo la frecuencia de crisis
Efecto en el Recién nacido	EG: 35.5 semanas Síndrome de valproato Resolución: Vía vaginal	EG: 34.4 semanas Hipoplasia de pabellón auricular, paladar alto. Resolución: Cesárea

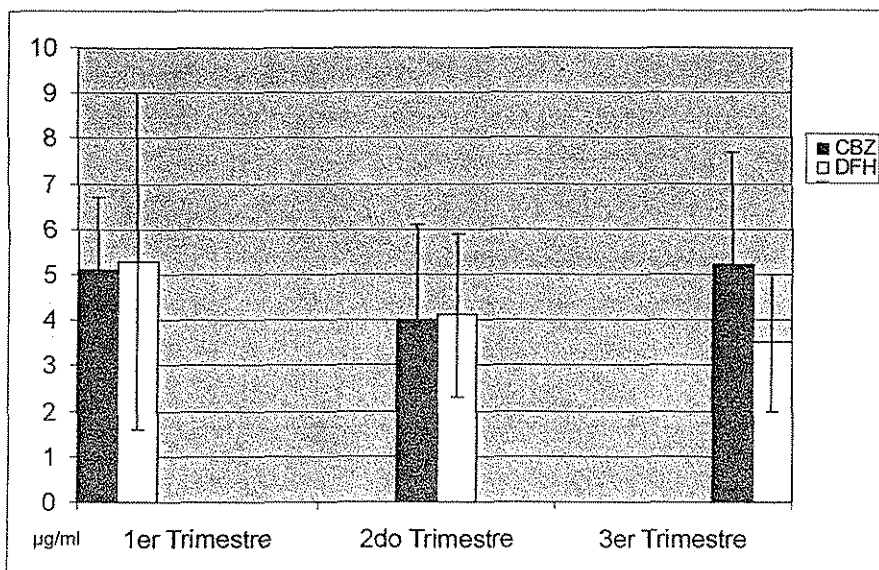


Figura 1. Cpmin de carbamazepina y difenilhidantoína

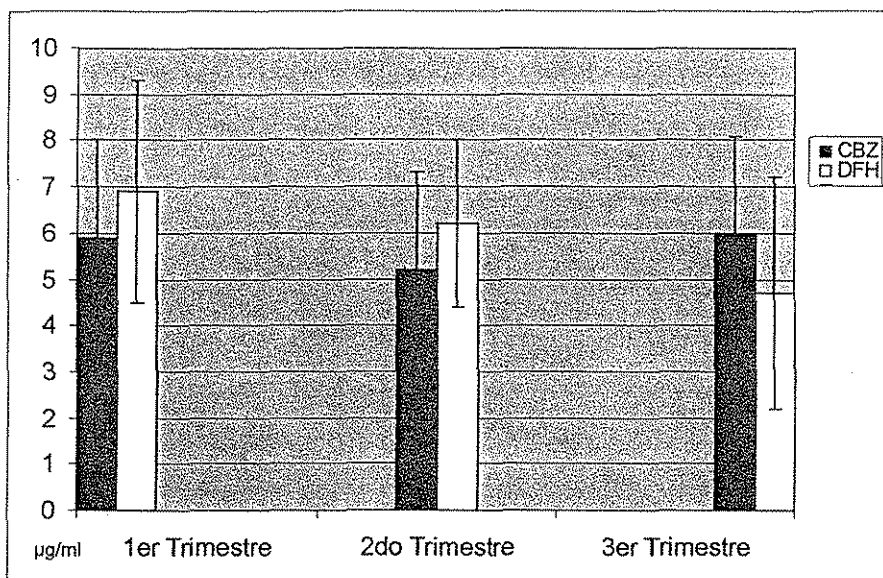


Figura 2. Cpmax de carbamazepina y difenilhidantoína

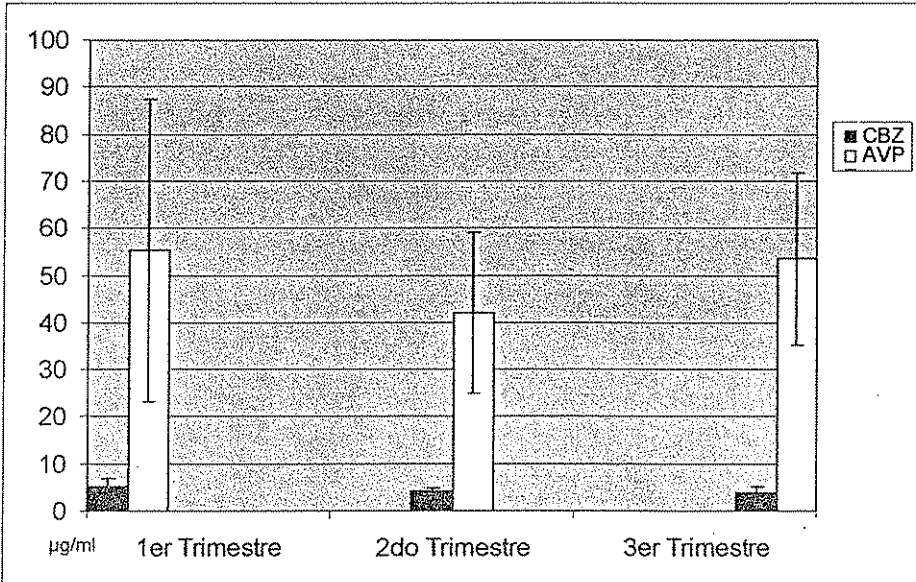


Figura 3. Cpmin de carbamazepina y ácido valproico

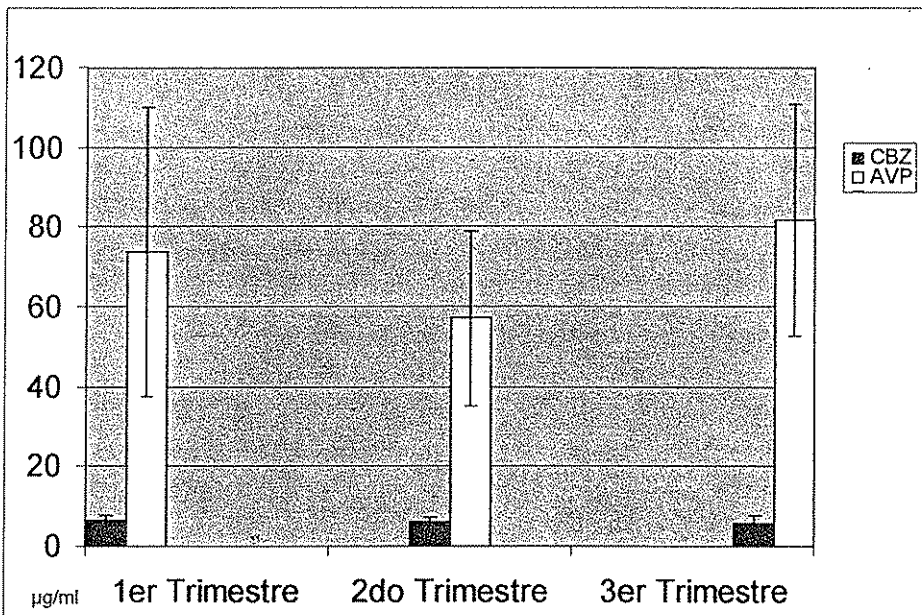


Figura 4. Cpmax de carbamazepina y ácido valproico

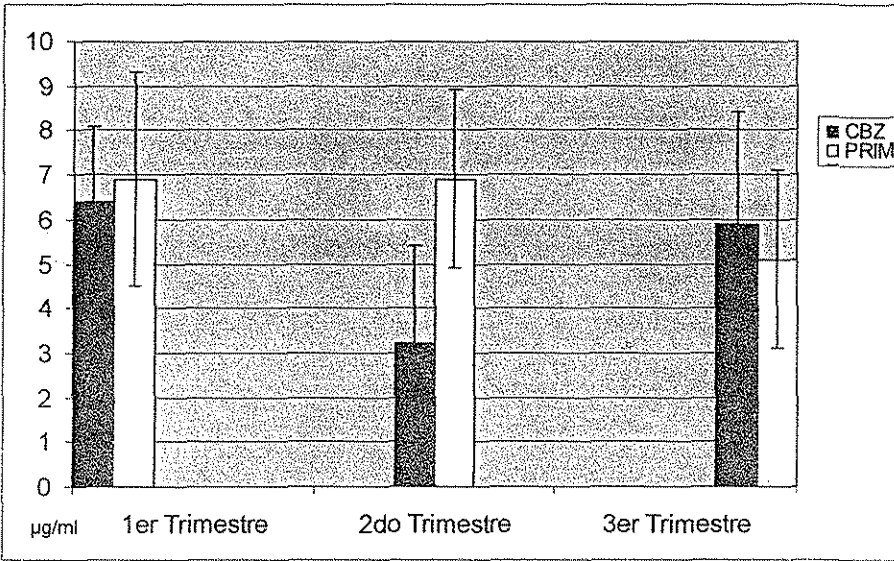


Figura 5. Cpmin de carbamazepina y primidona

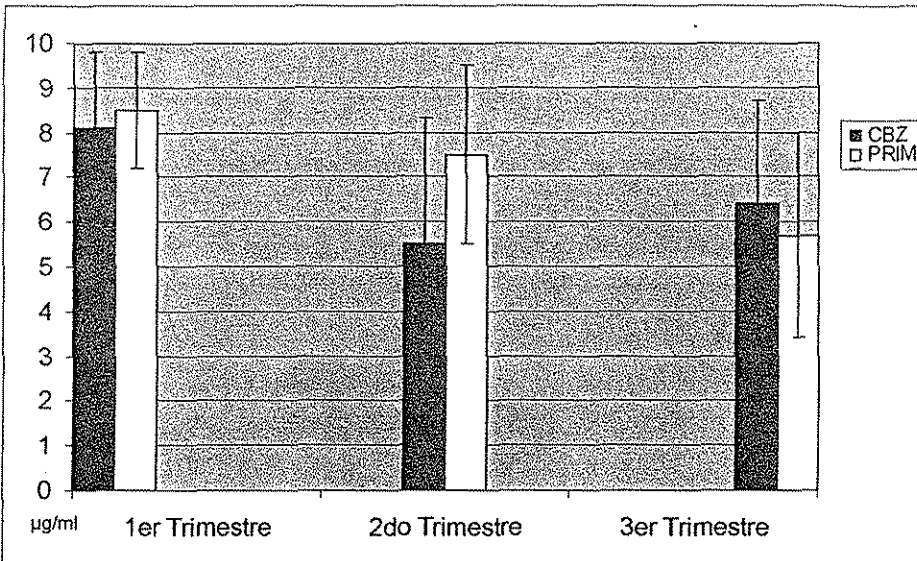


Figura 6. Cpmax de carbamazepina y primidona

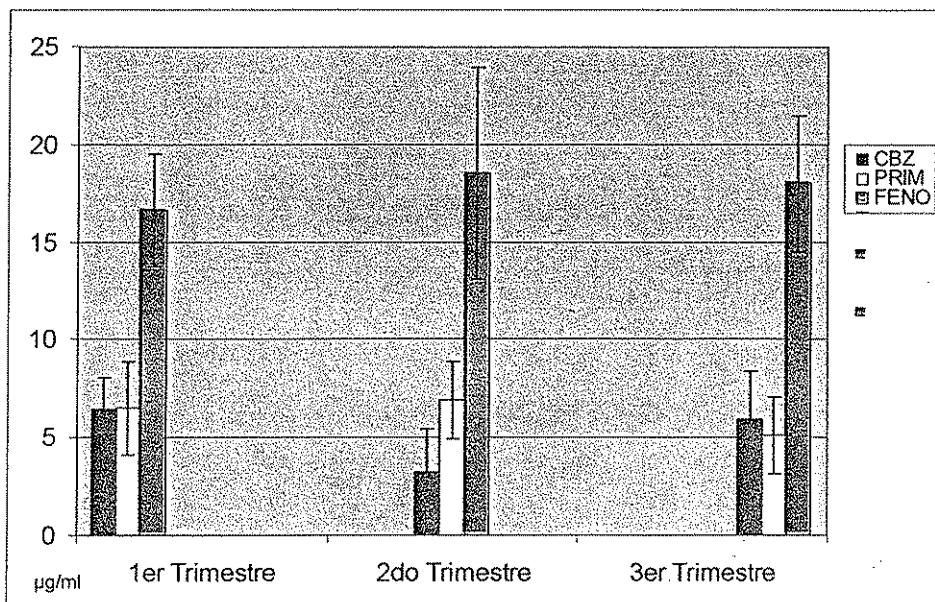


Figura 7. Cpmin de carbamazepina, primidona y fenobarbital.

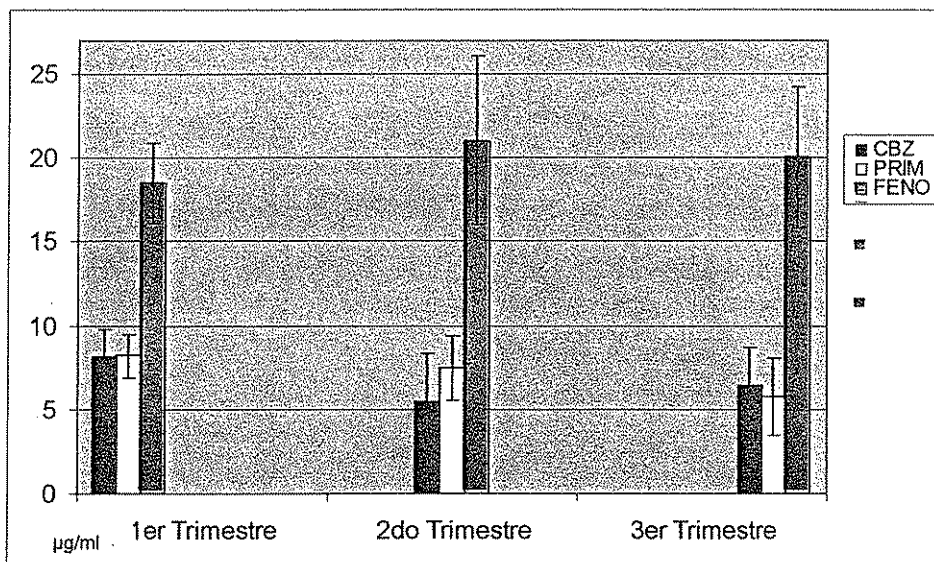


Figura 8. Cpmax de carbamazepina, primidona y fenobarbital

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

