



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MEXICO**

---

**Instituto Nacional de Perinatología  
Dr. Isidro Espinosa De Los Reyes  
Subdirección de Ginecología y Obstetricia**

**“Evaluación de esquemas combinados de  
anticonvulsivantes en mujeres epilépticas  
embarazadas y los efectos adversos en la  
madre y el recién nacido“**

**T E S I S**

**Que para obtener el Título de Especialista en:  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**P R E S E N T A**

**DR. ENRIQUE RODRÍGUEZ ABITIA**

**DR. VALENTÍN IBARRA CHAVARRÍA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**DRA. AURORA BELMONT GÓMEZ  
TUTOR DE TESIS**

**MÉXICO, D. F.**

**2009**



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.

## **DEDICATORIA**

A mi mama, a mi abuelita y a mi novia, lo más bello que me ha dado Dios, por lo feliz que me hacen e hicieron, por que las amo, por la paciencia, comprensión y apoyo, por todo el tiempo que les debo.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por guiarme e iluminar siempre mi camino.

A mi madre, por el amor y apoyo incondicional que me ha dado toda la vida.

A mi abuelita Lilly por ser siempre mi mejor ejemplo y por todo su cariño, sus enseñanzas y consejos.

A Anaí por ser lo mejor que me ha pasado, por su amor, confianza, comprensión y apoyo en todo momento.

A mis hermanos y amigos Arturo y Hugo por haber tenido el gusto y orgullo de conocerlos por lo mucho que he aprendido de ustedes.

Al INPer, por ser mi casa, mi escuela, por darme la oportunidad de vivir esta grata experiencia.

A la Dra. Aurora Belmont Gómez, tutora y asesora metodológica quien aceptó de muy buen agrado y disposición ayudarme en el análisis estadístico y la construcción de esta tesis.

# ÍNDICE

Dedicatoria	4
Agradecimientos	5
Resumen	6
Planteamiento del Problema	7
Introducción	8
Definición	9
Etiología	9
Medicamentos Antiepilépticos	13
Implicaciones maternas y fetales del tratamiento anticonvulsivo durante el embarazo	23
Epilepsia y Embarazo en México	25
Justificación	26
Objetivos	27
Metodología	28
Resultados	29
Discusión	36
Comentarios y Conclusiones	37
Apéndice y Referencias Bibliográficas	38
<i>Curriculum vitae</i> del Tesista	40

---

## RESUMEN

Se estudiaron 104 pacientes embarazadas con diagnóstico de epilepsia, entre 1992 y 2007, las cuales fueron tratadas con dos o más anticonvulsivantes (Ácido Valproico, Difenilhidantoína, Carbamazepina, Fenobarbital, Primidona, Clonazepam y Lamotrigina). Todas llevaron control prenatal y resolvieron sus embarazos en el Instituto Nacional de Perinatología, se eliminaron pacientes que no se resolvió su embarazo en el Instituto. Las pacientes llevaron su control neurológico en el servicio de Neurología del Instituto y en colaboración con el servicio de Farmacología.

Se realizó un análisis de estas pacientes obstétricas valorando sus datos generales, edad, gestas, tipos de epilepsia, patología agregada, efectos adversos del medicamento, vía de resolución, así como de las determinaciones mensuales de la concentración plasmática máxima ( $C_{pmax}$ ), la concentración plasmática mínima ( $C_{pmin}$ ), falla terapéutica de ambos medicamentos y los resultados perinatales, malformaciones congénitas, peso al nacer y Capurro.

El conocimiento de la cinética del tratamiento con dos o más 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 se modifica a medida que el embarazo avanza. La incidencia de efectos teratogénicos (4.7%) encontrada en nuestro estudio concuerda con la reportada en la literatura mundial.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia constituye uno de los trastornos neurológicos crónicos más frecuentes. Se presume que se presentan en 0.5 a 2% de la población general. En la actualidad a pesar de los adelantos científicos, solo se ha logrado el control de las crisis convulsivas, sin encontrar aún un medicamento capaz de lograr cura total de la enfermedad.<sup>i</sup>

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 de los antiepilépticos y afectar su efecto terapéutico.<sup>ii</sup>

Se reporta que durante el embarazo se presenta un incremento en las crisis convulsivas en 45% de las pacientes, 5% presentan disminución de las crisis y 50% permanecen sin cambios. El riesgo de que se presente un evento convulsivo durante el embarazo es alto por las repercusiones en la morbilidad para la paciente y su producto.<sup>iii</sup>

Por otro lado la mayoría de los medicamentos antiepilépticos (Fenobarbital, Carbamazepina, Fenilhidantoína, Acido Valproico, Primidona) cruzan la barrera placentaria produciendo alteraciones a nivel cerebral fetal, los efectos teratogénicos en su conjunto presentan una incidencia de hasta 9% de malformaciones congénitas en comparación de la población general que es de un 3.1%. El dilema del manejo farmacológico en la paciente embarazada es si se continúa con la terapia antiepiléptica establecida, se ajusta la dosis o se cambia de antiepiléptico, en caso de aumento en la frecuencia de las crisis.<sup>iv</sup>

El daño potencial que una crisis epiléptica puede provocar sobre la madre y el feto es considerablemente mayor que el de los efectos adversos de los fármacos antiepilépticos, lo recomendable es 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 seguimiento farmacológico (niveles terapéuticos) de las pacientes epilépticas durante todo su embarazo, a través de medir las concentraciones plasmáticas y calcular las constantes farmacocinéticas de los antiepilépticos como parte de la función de asistencia del departamento de farmacología clínica, ha permitido identificar como repercuten los cambios farmacológicos que sufre una mujer durante el embarazo sobre la farmacocinética de los antiepilépticos y la respuesta terapéutica. Identificar si las concentraciones plasmáticas que se alcanzan con un esquema establecido realmente controlan las crisis epilépticas. Así mismo el seguimiento farmacológico es una de las tantas herramientas con las que cuenta el médico para el manejo integral de la paciente embarazada, que tiene como principio proporcionar una terapéutica eficaz y lo más segura posible, para la madre y el producto de la gestación.

---

<sup>i</sup> Ettore Beghi. *Epilepsy. Current Opinion in Neurology* 2007, 20: 169-174.

<sup>ii</sup> Jane R Richmond, MBChB, Preetha Krishnamoorthy, MD, Eva Andermann, MD, PhD, Alice Benjamin, MD. *Epilepsy and pregnancy: An obstetric perspective. American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004, 190: 371-379.

---

<sup>iii</sup> The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy. *Neurology*. 2006; 66: 354-360.

<sup>iv</sup> Page B Pennell, MD. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003; 61 (S2): S35-S42.

## INTRODUCCIÓN

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

La epilepsia constituye uno de los trastornos neurológicos crónicos más frecuentes y forma un conjunto heterogéneo de síndromes o entidades nosológicas, caracterizadas 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.

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.

**¡Error! Marcador no definido.**

La mayoría 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%.<sup>i</sup>

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.

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.<sup>ii</sup>

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 y uso de ácido fólico pregestacional.

---

<sup>i</sup> J Morroow, A Russell, E Guthrie, L Parsons, I Robertson, R Waddell, B Irwin, RC McGivern, PJ Morrison and J Craig. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2006; 77: 193-198.

<sup>ii</sup> Tinajero CJ, Rodríguez FM, Belmont GA, Ibarra PJ. Antiepilépticos y embarazo. *Revista de Perinatología*, Vol. 18 No. 2 abril-junio 2003.

## EPILEPSIA. DEFINICIÓN

La epilepsia se caracteriza por descargas paroxísticas excesivas de las neuronas cerebrales conocidas como crisis epilépticas.

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 reportó 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.

**¡Error! Marcador no definido.**

## 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 autonómica 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 antiepilépticos se encuentran en edad reproductiva, se estima que una de 250 embarazadas está expuesta a drogas antiepilépticas. <sup>i</sup>

Los fármacos antiepilépticos 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. <sup>ii</sup>

La probabilidad de malformaciones es mayor en los casos tratados con politerapia, siendo de 5.5% con dos fármacos, 11% con el uso de tres y del 23% con el uso de cuatro o más antiepilépticos. En particular la asociación de valproatos, carbamazepina, fenobarbital, y difenilhidantoína, se ha asociado a una alta incidencia de malformaciones congénitas. <sup>iii</sup>

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. Los defectos del 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 congénitas. En el Cuadro 1 se muestran los defectos congénitos más frecuentemente asociados a los anticonvulsivantes más comúnmente utilizados. <sup>iv</sup>

Droga expuesta	Malformaciones fetales
Fenitoína	Defectos en el septo ventricular, hernias inguinales hipospadia, pie bot
Fenobarbital	Tetralogía de Fallot, hipoplasia de la válvula mitral
Carbamazepina	Tetralogía de Fallot, atresia de esófago, defectos del tubo neural, defectos del septo ventricular múltiples
Ácido valproico	Defectos del tubo neural, anomalías cardiovasculares, hipospadia.
Fenitoína +fenobarbital	Hemangioma cavernoso, ano imperforado, polidactilia
Fenitoína + carbamazepina	Defectos en el septo ventricular
Fenitoína + ácido valproico	Coartación de aorta
Carbamazepina + fenitoína + ác. valproico	Defectos en el septo membranoso ventricular
Fenitoína +carbamazepina + fenobarbital	Estenosis de válvula aórtica
Carbamazepina + ác. valproico	Espina bífida

Cuadro 1. Malformaciones producto de la exposición a las drogas antiepilépticas (monoterapia y politerapia).

La incidencia de malformaciones congénitas en hijos de madres bajo tratamiento farmacológico varía dependiendo del agente que se utiliza, la más 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%). **Error! Marcador no definido.**

La paciente epiléptica debe ingerir ácido fólico (1 a 4 mg), debido a que el efecto antifolato de los fármacos anticonvulsivantes puede desempeñar un papel en el desarrollo de los defectos del tubo neural. <sup>v</sup>

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. <sup>v</sup>

Los medicamentos antiepilépticos 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. <sup>iii</sup>

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 tratamiento, en el cuadro 2, se muestra la clasificación de las diferentes crisis epilépticas. <sup>iii</sup>

**Cuadro 2. Clasificación de las crisis epilépticas**

<p>1. Crisis parciales (de comienzo localizado o focal)</p> <p>A) Simples (sin alteración de la conciencia)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Con síntomas motores</li><li>Con síntomas somatosensoriales o de sentidos especiales</li><li>Con síntomas vegetativos</li><li>Con síntomas psíquicos</li></ul> <p>B) Complejas (con alteración de la conciencia)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Comienzo como crisis parcial simple con progresión a crisis compleja</li><li>Alteración de la conciencia desde el inicio</li><li>Crisis parciales con generalización secundaria</li></ul>
<p>2. Crisis generalizadas (bilaterales simétricas, sin comienzo local)</p> <p>A) Ausencias</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Típicas (<i>petit mal</i>)</li><li>Atípicas</li></ul> <p>B) Crisis mioclónicas</p> <p>C) Crisis clónicas</p> <p>D) Crisis tónicas</p> <p>E) Crisis tonicoclónicas</p> <p>F) Crisis atónicas</p> <p>G) Crisis epilépticas inclasificables (datos incompletos o inadecuados)</p>

## **MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS**

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 antiepilépticos 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 antiepilépticos actúan al menos en parte por el segundo mecanismo, modificando la capacidad del cerebro para responder a diversos estímulos que evocan crisis.<sup>vi</sup>

### **CARBAMAZEPINA**

La carbamazepina se aprobó en los Estados Unidos como anticonvulsivo en 1974. En la actualidad se considera un medicamento primario para el tratamiento de las convulsiones parciales y tónico-clónicas. Pertenece a la clase C de fármacos para el embarazo y la lactancia.<sup>iii</sup>

#### **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.

#### **Efectos Farmacológicos**

Se ha encontrado que la carbamazepina genera reacciones terapéuticas en pacientes maniaco-depresivos. Más aún tiene efectos antidiuréticos que en ocasiones conlleva reducciones de las concentraciones de hormona antidiurética en plasma.

### 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 éste metabolito puede contribuir a la eficacia anticonvulsiva de la carbamazepina. <sup>iii</sup>

### 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, aún 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 la 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. <sup>iiiiiv</sup>

### Toxicidad

La intoxicación aguda por la carbamazepina puede culminar en estupor o coma, hiperirritabilidad, convulsiones y depresión respiratoria. Durante el tratamiento prolongado, los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, vértigo, ataxia,

diplopia, 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.<sup>iv</sup>

#### 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 microg/ml, aunque ocurren variaciones considerables. Son frecuentes los efectos adversos relacionados al sistema nervioso central al usar concentraciones superiores a 9 microg/ml.

#### 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.<sup>vii</sup>

#### 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.

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 1200 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.<sup>i iii iv</sup>

#### DIFENILHIDANTOINA

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

#### 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.

### 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

reposo del sodio, así como las corrientes de sodio que fluyen durante los potenciales de acción o la despolarización inducida químicamente, fenómeno mediado por un decremento en la velocidad de recuperación de los canales de sodio. La difenilhidantoína suprime los episodios de descarga neuronal repetitiva que son inducidos por pasaje de una corriente intracelular.<sup>iii iv</sup>

### 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.

### 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.

### Interacciones Medicamentosas

La carbamazepina, que estimula el metabolismo de la difenilhidantoína, causa una disminución bien comprobada de las concentraciones de ésta 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.<sup>iii iv</sup>

## 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 tonicoclónicas.

### 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. <sup>i iii</sup>

### Propiedades Farmacocinéticas

La primidona tiene una absorción rápida casi completamente por vía oral, alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las 3 horas de su ingestión. En hígado parte de la primidona se transforma con la oxidación del segundo carbono en fenobarbital. Alternativamente, al desdoblarse el anillo del segundo carbono se transforma la primidona en feniletilmalonamida (PEMA). La tasa de metabolismo de la primidona en sus dos metabolitos es variada, dependiendo de cada individuo. La primidona y el PEMA se unen en 20 a 30% a proteínas plasmáticas. Tiene un volumen de distribución de 0.5 a 1 L/kg de peso. Un 40% de la primidona es excretada sin cambio a través de vía renal. La vida media de la primidona y el PEMA varía de 5 a 15 horas. <sup>viii</sup>

### Toxicidad

Las manifestaciones más comunes son sedación, vértigo, mareos, náuseas, vómitos, ataxia, diplopia y nistagmo. Existe una compleja relación entre los efectos adversos y la dosis ya que dichos efectos se deben tanto al compuesto original, como a sus dos metabolitos activos, cabe mencionar que con frecuencia los efectos secundarios son muy intensos al inicio del tratamiento. <sup>iii viii</sup>

### Usos Terapéuticos

La primidona es útil tanto en crisis tonicoclónicas generalizadas como en crisis parciales simples y complejas, aunque se puede usar sola, generalmente se utiliza en combinación con la difenilhidantoína y carbamazepina.

### Concentraciones Plasmáticas del Fármaco

La concentración de primidona y sus metabolitos es muy variable, por su compleja farmacocinética y las variaciones individuales de la misma. Se considera que son aceptables concentraciones de 2 a 12 mg/ml.

## ÁCIDO VALPROICO

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

### Efectos Farmacológicos

El ácido valproico difiere de la fenilhidantoína o de 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 tonicoclónicas generalizadas en el ser humano.<sup>iii</sup>

### Mecanismo de Acción

Las hipótesis actuales sobre el mecanismo de acción del valproato se centran en las posibles interacciones con los canales de sodio sensibles al voltaje y sobre la posible estimulación de la acumulación de GABA, si incrementa la cantidad de ácido que se recupera del cerebro luego de su administración a animales. In Vitro puede estimular la actividad del ácido glutámico descarboxilasa e inhibe la GABA transaminasa.<sup>iii iv</sup>

### Propiedades Farmacocinéticas

El ácido valproico se absorbe en forma rápida y completa luego de su administración oral y las concentraciones plasmáticas máximas se observan de una a cuatro horas. Aproximadamente el 90% se fija a las proteínas plasmáticas, aunque esta fracción es reducida a medida que la concentración total de valproato aumenta dentro de los límites terapéuticos.<sup>viii</sup>

### 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 éste 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.<sup>ix</sup>

## FENOBARBITAL

El fenobarbital (5-fenil-5etilbarbitúrico) es un barbitúrico con efecto sedante escaso y efecto anticonvulsivo excelente, a comparación de sus parientes como el pentobarbital que produce una sedación menos selectiva y más generalizada. La primidona es un desoxibarbitúrico con mejor absorción oral que el fenobarbital. Tiene dos metabolitos activos que son el fenobarbital y feniletilmalonamida, pero su capacidad como

anticonvulsivo es menor que la del fenobarbital y se utiliza generalmente para crisis parciales.<sup>iii</sup>

### Mecanismo de Acción

El fenobarbital actúa a nivel de los receptores GABA A potenciando la acción inhibitoria sináptica. Al aumentar la duración de las descargas de corriente mediadas por el receptor GABA A a concentraciones terapéuticas, sin alterar la frecuencia de descargas. A concentraciones más elevadas (no terapéuticas) inhibe también la acción repetitiva de las descargas, esto lo hace eficaz en el tratamiento del estado epiléptico. No está completamente claro el mecanismo por el cual el fenobarbital es excelente anticonvulsivo a dosis sin efecto de sedación, sin embargo podría explicarse al compararlo con el pentobarbital, ya que el fenobarbital tiene un efecto solo del 40% en el receptor GABA en comparación, además el pentobarbital produce una mayor inhibición de los canales del calcio con esto produciendo un efecto sedante más poderoso.<sup>iii iv</sup>

### Propiedades Farmacocinéticas

El fenobarbital tiene una absorción oral completa, sin embargo lenta. Se requieren de varias horas para que alcance concentraciones máximas plasmáticas. Su unión a proteínas plasmáticas como en tejidos es de 40 a 60%. Tiene un volumen de distribución de 0.5 L/kg de peso con un pKa de 7.3. Se metaboliza en hígado por las enzimas microsómicas con 2 metabolitos principales el para hidroxifenil y un derivado N-glucósido. Se excreta en 25% sin cambios a través del riñón. La vida media del fenobarbital es de 100 horas.

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 5 y 15 horas. La primidona se convierte en dos metabolitos activos, fenobarbital y feniletilmalonamida, éste último y primidona se fijan en escasa proporción a proteínas plasmáticas.<sup>iii iv viii</sup>

### Toxicidad

El fenobarbital tiene como efecto adverso más frecuente la sedación, generalmente se presenta al inicio del tratamiento, ya que con tratamiento crónico se logra tolerancia. En 1 a 2 % de los pacientes se presenta una erupción escarlatiniforme y rara vez dermatitis exfoliativa. El fenobarbital incrementa el metabolismo hepático de sustancias endógenas y exógenas, por lo que algunas vitaminas como la D, K y los folatos pueden disminuir causando osteomalacia, hipoprotrombinemia y anemia megaloblástica respectivamente. En algunos casos puede causar respuesta paradójica con la presencia de excitación, agitación, hiperactividad, que se observa más en los extremos de la vida. Por último en los pacientes con porfirias está completamente contraindicado el fenobarbital.<sup>iii viii</sup>

### Concentraciones Plasmáticas del Fármaco

La concentración plasmática del fenobarbital recomendable es de 15 a 30 mg/mL. Generalmente no se presentan síntomas de sedación debajo de 30mg/mL, se presenta tolerancia con el uso crónico.

### Interacciones Farmacológicas

Los barbitúricos son depresores del SNC por la potenciación de los efectos de algunos otros depresores como el etanol es frecuente. Es ampliamente conocido que el fenobarbital produce una inducción de las enzimas microsómicas hepáticas incrementando así el metabolismo de muchas sustancias, tanto endógenas (hormonas y vitaminas) como exógenas (medicamentos). Puede llegar a producir síntomas endócrinos, osteomalacia y anemia megaloblástica entre otros. La tasa metabólica elevada de algunos medicamentos produce disminución de su vida media y falla de los tratamientos. Esta claramente comprobada la interacción entre valproato y fenobarbital. Las concentraciones plasmáticas de éste 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; su vida media es prolongada, y se incrementa su excreción urinaria sin cambios <sup>viii</sup>

### Aplicaciones Terapéuticas

El fenobarbital es un excelente fármaco con efecto anticonvulsivo ampliamente conocido para crisis parciales y generalizadas. Tiene de ventajas su costo reducido y baja toxicidad. Se recomienda a dosis de 60 a 120 mg/día en una o dos tomas. La primidona tiene mejor utilidad en crisis parciales y tónicas generalizadas, se recomienda a dosis de 10 a 20 mg/kg de peso al día dividido en 3 tomas. Sin embargo por su rápida absorción, se recomienda hincar con dosis de 62.5mg/día e incrementarse 62.5mg cada 3 días, para evitar efectos indeseables. <sup>iii iv viii</sup>

Durante el embarazo se recomienda no utilizar el fenobarbital y la primidona, sin embargo en paciente con historia de falla terapéutica o reacciones alérgicas a otros anticonvulsivos, se continúa la terapia con estos dos medicamentos.

### CLONAZEPAM

El clonazepam es extraordinariamente potente para antagonizar los efectos del pentilentetazol, pero carece casi de acción en las convulsiones inducidas por el electrochoque máximo. Suprime la amplitud de las convulsiones por ignición o activación inducida y las crisis generalizadas causadas por estimulación de la amígdala, pero no destruyen la descarga anormal en el sitio de estimulación. <sup>iii</sup>

### Mecanismo de Acción

Los efectos anticonvulsivos de las benzodiazepinas son resultado en gran parte de su capacidad para intensificar la inhibición sináptica mediada por GABA. La clonación molecular y el estudio de los receptores recombinantes han demostrado que el receptor de benzodiazepinas es parte integral del receptor GABA A. A concentraciones

importantes desde el punto de vista terapéutico, las benzodiazepinas actúan en subgrupos de receptores GABA A y aumentan la frecuencia, no así la duración, de aberturas en canales de cloruro activados por GABA. <sup>iii viii</sup>

### Propiedades Farmacocinéticas

Las benzodiazepinas se absorben por vía oral, y las cifras plasmáticas suelen ser máximas en plazo de 1 a 4 horas. Después de administración intravenosa, se distribuyen a la manera característica de los compuestos muy liposolubles. Se logran pronto efectos centrales, pero se disipan con rapidez conforme los fármacos pasan a otros tejidos. El grado de fijación de las benzodiazepinas a proteínas plasmáticas se correlaciona con su solubilidad en lípidos y es de 85% en el caso del clonazepam.

El clonazepam se metaboliza principalmente por reducción del grupo nitro para generar derivados 7-amino inactivos. Se recupera menos de 1% del fármaco sin cambios en la orina. La vida media del clonazepam en plasma es de casi un día.

### Toxicidad

Los principales efectos adversos del tratamiento oral a largo plazo con clonazepam son somnolencia y letargo. Se generan en casi 50% de los pacientes al principio, pero a menudo aparece tolerancia con el suministro continuo. Son menos frecuentes incoordinación muscular y ataxia. Otros efectos adversos son hipotonía, disartria y mareos, así como anorexia e hiperfagia. A veces se exacerban las convulsiones, y puede desencadenarse estado epiléptico si la medicación se interrumpe de manera repentina. Puede ocurrir depresión cardiovascular y respiratoria después de la administración intravenosa, en particular si se han dado con anterioridad otros anticonvulsivos o depresores centrales. <sup>x</sup>

### Aplicaciones Terapéuticas

El clonazepam es útil para tratar las crisis de ausencia, lo mismo que las convulsiones mioclónicas en niños. Sin embargo, suele crearse tolerancia a sus efectos anticonvulsivos después de uno a seis meses de uso. La dosificación inicial de este medicamento para el adulto no debe pasar de 1.5 mg/día, y se puede incrementar cada 3 días en 0.5 a 1 mg/día en adultos. Los efectos adversos dependientes de la dosis se reducen si el plan total se administra en 2 o 3 dosis al día. <sup>iii viii</sup>

## LAMOTRIGINA

La lamotrigina es una feniltiazina derivada inicialmente como un medicamento contra folato con base en la idea incorrecta de que la reducción de éste último combatiría con eficacia las crisis convulsivas.

### Efectos Farmacológicos y Mecanismo de Acción

La lamotrigina suprime la extensión tónica de las extremidades posteriores en el modelo con electrochoque máximo, y las crisis convulsivas parciales y con generalización consecutiva en el modelo de activación inducida, pero no inhibe las convulsiones motoras inducidas por pentilentetazol. La lamotrigina bloquea la acción repetitiva sostenida de neuronas de la médula espinal de ratón, y retrasa la recuperación luego de inactivación de canales de Na<sup>+</sup> recombinantes, mecanismos similares a los de la fenilhidantoína y la carbamazepina. Esto bien puede explicar las acciones de la lamotrigina sobre las crisis convulsivas parciales y con generalización consecutiva. Sin embargo, la lamotrigina es eficaz contra una gama más amplia de crisis convulsivas que la fenilhidantoína y la carbamazepina, lo cual sugiere que la lamotrigina puede tener acciones además de regular la recuperación luego de inactivación de canales del Na<sup>+</sup>. No se entienden por completo los mecanismos que fundamentan su espectro de acción amplio. Una posibilidad comprende la inhibición de la liberación de glutamato por la lamotrigina, lo cual suscita la posibilidad de que la lamotrigina inhibe la liberación sináptica de glutamato al actuar en los canales del Na<sup>+</sup> mismos. <sup>iii viii</sup>

### Farmacocinética

La lamotrigina se absorbe por completo desde el tubo digestivo, y se metaboliza primordialmente por glucuronidación. La vida media plasmática de una sola dosis es de 24 a 35 horas. La administración de fenilhidantoína, carbamazepina, fenobarbital o primidona reduce la vida media de la lamotrigina hasta cerca de 15 horas, y las concentraciones plasmáticas de ésta última. Por el contrario, la adición de valproato aumenta mucho las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, probablemente al inhibir la glucuronidación. La adición de ésta sustancia al ácido valproico disminuye las cifras de valproato casi 25% durante unas cuantas semanas. El uso concurrente de lamotrigina y carbamazepina se acompaña de incrementos del 10, 11-epóxido de carbamazepina y produce intoxicación clínica en algunos pacientes.

### Aplicaciones Terapéuticas

La lamotrigina es útil para monoterapia y tratamiento adicional de crisis convulsivas parciales y tonicoclónicas en generalización consecutiva en adultos, y de síndrome de Lennox-Gastaut tanto en niños como en adultos. Una comparación doble ciego de monoterapia con lamotrigina y con carbamazepina en presencia de crisis convulsivas parciales o tonicoclónicas generalizadas de diagnóstico reciente, reveló eficacia similar de ambos fármacos, pero la lamotrigina se toleró mejor. Un estudio doble ciego controlado

con placebo sobre la adición de lamotrigina a anticonvulsivos existentes demostró eficacia de la misma contra crisis convulsivas tonicoclónicas y crisis con caídas en niños con síndrome de Lennox-Gastaut. Este último síndrome es un trastorno propio de la niñez, que se caracteriza por múltiples tipos de crisis convulsivas, retraso mental y resistencia a anticonvulsivos. También están surgiendo pruebas de que la lamotrigina es eficaz contra la epilepsia mioclónica juvenil y la epilepsia de ausencia en pacientes que han estado tomando un anticonvulsivo inductor de las enzimas hepáticas (como carbamazepina, fenilhidantoína, fenobarbital o primidona, pero no valproato), la lamotrigina debe darse al principio a dosis de 50mg/día durante 2 semanas. A continuación, la dosis se incrementa a 500mg 2 veces al día, por otras 2 semanas, y, por último, se efectúan incrementos de 100 mg/día cada semana hasta alcanzar una dosificación de sostén de 300 a 500 mg/día, repartida en 2 dosis. En los pacientes que

toman valproato, además de un fármaco anticonvulsivo inductor de enzimas, la dosis inicial, debe de ser de 25 mg cada tercer día durante 2 semanas, seguida de un incremento a 25 mg/día, durante 2 semanas; a continuación, la dosis se puede aumentar 25 a 50 mg/día cada una a 2 semanas, hasta alcanzar un plan de sostén de 100 a 150 mg/día, divididos en 2 dosis. <sup>iii viii</sup>

### Toxicidad

Los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, ataxia, visión borrosa o doble, náusea, vómito y exantema cuando se añade lamotrigina a otro fármaco anticonvulsivo. Se han informado unos cuantos casos de síndrome de Stevens-Johnson y de coagulación intravascular diseminada.

## **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. <sup>i</sup>

Aproximadamente de un 5 a un 25% de las embarazadas experimentan aumento en el número de las convulsiones, en tanto que un 60-85% no experimentan cambios. Las mujeres con epilepsia presentan riesgo de anormalidades menstruales, desordenes reproductivos así como una disminución en la fertilidad. 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.

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 folatos pueden disminuir los niveles de los anticonvulsivos. **¡Error! Marcador no definido.** <sup>ii</sup>

Las concentraciones séricas de las drogas anticonvulsivas tienden a disminuir en el primer trimestre alcanzando un nadir máximo, para regresar a niveles preconceptionales a las semanas 4-14 postparto. <sup>ii</sup>

Los efectos de las convulsiones sobre el embarazo son difíciles de confirmar. Se han reportado casos de hipoxia fetal, bradicardia y trauma directo hacia el 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 si 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 aún mayor.<sup>xi</sup>

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 si misma, como una manifestación visible al momento del nacimiento o como una anomalía funcional del cerebro la cual se manifiesta hasta la infancia.<sup>xii</sup>

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.<sup>xiii</sup>

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 en la unión a proteínas, retraso del vaciamiento gástrico, náusea y vómito, cambios en el volumen intravascular y estimulación estrogénica de enzimas oxidativas de microsomas hepáticos. Es más, la mayor ingestión de calcio mediante complementos o antiácidos pueden unirse al fármaco y modificar su concentración. El American Collage of Obstetricians and Gynecologist sugiere vigilar las cifras del fármaco además de valorar el estado clínico de la paciente.<sup>xiv</sup>

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.

## **EPILEPSIA Y EMBARAZO EN MÉXICO**

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.

Un estudio realizado en el Instituto nacional de Perinatología muestra una prevalencia de pacientes epilépticas embarazadas de 18/1000. En la tabla 3 se muestran los casos de epilepsia y embarazo por año detectados en el INPer. **¡Error! Marcador no definido.**

---

<sup>i</sup> Adab N, Tudur Smith C, Vinten J, Williamson PR, Winterbottom JB. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008.

<sup>ii</sup> Belmont GA. Farmacología en la paciente embarazada en estado crítico. Hernández PJA, Estrada AA. Medicina crítica y terapia intensiva en Obstetricia. México 2007. Editores Intersistemas. Cap 18, pp 151-162.

<sup>iii</sup> Mc Namara James O. Fármacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias. Hardman JG, Limbird LE, et al. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México 2006. Edit. Mc Graw Hill. Vol II. Cap 21, pp 529-556.

<sup>iv</sup> Silvana G Fernández, Valeria M Gómez y Dr Christian O Vallena. Tratamiento de la epilepsia durante el embarazo. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. No 169 – mayo 2007.

<sup>v</sup> Winterbottom JB, Smyth R, Jacoby A, Baker GA. Preconception counseling for women with epilepsy to reduce adverse pregnancy outcome (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007.

<sup>vi</sup> Reeta Kälviäinen, MD, PhD; and Torbjörn Tomson, MD, PhD. Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy. Neurology 2006; 67 (S4): S59-S63.

<sup>vii</sup> Gamble C, PhD, P R Williamson, Ph D, DW Chadwick, MD and AG Marson, MD. A meta-analysis of individual patient responses to lamotrigine or carbamazepine monotherapy. Neurology 2006; 66: 1310-1317.

<sup>viii</sup> Briggs Gerald G, Freeman Roger K, Yaffe Sumner J. Drugs in Pregnancy and Lactation. EUA. 2002. Edit Lippincott Williams & Wilkins. 6<sup>th</sup> edition.

---

<sup>ix</sup> Susan Duncan. Teratogenesis of sodium valproate. *Current Opinion in Neurology*. 20:175-180. 2007.

<sup>x</sup> Torbjörn Tomson and Dina Battino. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. *Current Opinion in Neurology* 2005, 18: 135-140.

<sup>xi</sup> Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007.

<sup>xii</sup> Mark S Yerby, MD. Management issues for women with epilepsy. Neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology* 2003; 61 (S2): S23-S26.

<sup>xiii</sup> Diane E Atkinson, Sophie Brice-Bennett, and Stephen W D'Souza. Antiepileptic medication during pregnancy: Does fetal genotype affect outcome? *Pediatric Research* 62: 120-127, 2007.

<sup>xiv</sup> William Goodnight, Myla Ebeling, Thomas Hulsey, Roger Newman. Obstetric and neonatal outcomes of epilepsy in pregnancy. 2007.

## **JUSTIFICACIÓN**

Se ha reportado que aproximadamente el 40 % de las pacientes epilépticas presentan un aumento en la frecuencia de sus crisis durante el embarazo.

En general las pacientes epilépticas que se embarazan acuden a la institución para su atención médica con un tratamiento antiepiléptico ya establecido que puede o no estar controlando en ese momento sus crisis epilépticas. Éste tratamiento puede ser a base de monofármaco o polifármacos.

Existen reportes que señalan la acción teratógena potencial de los agentes antiepilépticos, la incidencia sobre malformaciones congénitas en productos de madres bajo tratamiento antiepiléptico es del 4 al 8%. La probabilidad de malformaciones aumenta cuando son tratados con polifármacos, siendo del 11% al 23% cuando se trata de 3 o 4 antiepilépticos respectivamente.

El control de los niveles plasmáticos de los antiepilépticos durante el embarazo tiene como objetivo llevar a la paciente a las concentraciones mínimas que controlen sus crisis convulsivas sin sobrepasar la ventana terapéutica y disminuir el número de fármacos antiepilépticos que esté recibiendo con el afán de obtener menos efectos adversos para la madre y el recién nacido.

El propósito de éste estudio es evaluar los esquemas de polifarmacia antiepiléptica en la paciente embarazada bajo un seguimiento farmacológico y su repercusión en la respuesta terapéutica y sus efectos adversos en la madre y el recién nacido.

## **OBJETIVOS**

1. Evaluar los esquemas de tratamiento anticonvulsivante de las pacientes epilépticas durante todo el embarazo.
2. Determinar las concentraciones plasmáticas de los fármacos en pacientes epilépticas con esquema de politerapia antiepiléptica durante el embarazo.
3. Describir las variaciones farmacocinéticas que presentan los fármacos con esquema de politerapia durante el embarazo y valorar la necesidad de un ajuste en la dosis.
4. Identificar y evaluar los resultados y efectos perinatales de las pacientes epilépticas embarazadas en manejo con combinación de dos o más antiepilépticos.

## **METODOLOGÍA**

Se trata de un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se analizaron los expedientes clínicos y de farmacología de pacientes embarazadas con diagnóstico de epilepsia, que ingresaron al Instituto Nacional de Perinatología a control prenatal las cuales fueron tratadas con combinaciones de dos o más antiepilépticos (ácido valproico, difenilhidantoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona, clonazepam y lamotrigina).

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

Todas las pacientes tuvieron seguimiento farmacológico durante todo el embarazo, mediante la medición de los niveles plasmáticos de los antiepilépticos, así como también el ajuste de dosis por medio de los resultados farmacocinéticos y la evolución clínica.

Para determinar las diferencias de las concentraciones en cada etapa del estudio se utilizó una ANOVA.

## RESULTADOS

Se estudiaron 104 pacientes embarazadas con epilepsia las cuales recibieron más de un antiepiléptico para el manejo de sus crisis. La edad promedio de las pacientes fue de 26.2 +/- 6.4 años. Sesenta y cinco pacientes eran primigestas, 24 pacientes eran secundigestas, y el resto tenían más de 2 gestas. Tabla 1.

Tabla No. 1. Características generales de pacientes embarazadas epilépticas que recibieron más de un anticonvulsivante durante el embarazo.

Manejo antiepiléptico	No. pacientes	Edad X±DS	No. Gestas			Ajuste de dosis	*Ac. fólico
			1	2	>2		
AVP+CBZ	41	26,2 ±6,4	23	12	6	24	36
AVP+DFH	11	21,7±3,6	9	2		7	7
AVP+FEN	1	15	1				1
CBZ+PRIM	8	27,8±6,3	6	2		4	6
CBZ+FEN	1	36			1		1
CBZ+DFH	38	28,8 ± 5,9	24	7	7	20	33
DFH+FEN	1	34	1				1
DFH+CZP	1	35			1	1	
DFH+FEN+PRIM	1	33		1		1	
DFH+AVP+FENO+LAMO	1	31	1			1	

X= promedio, DS= desviación estandar, AVP= ác. Valproico, CBZ= carbamacepina, DFH= difenilhidantoína, FEN= fenobarbital, PRIM= primidona, CZP= clonacepam, LAM= lamotrigina

\* No. Pacientes que recibieron ác. fólico desde el inicio del embarazo.

El 96.1% de las pacientes acudieron al Instituto con su tratamiento establecido, solo el 3.9% inició su tratamiento en el Instituto a su ingreso en el segundo trimestre. A todas las pacientes se les realizó monitoreo terapéutico de las concentraciones plasmáticas de los antiepilépticos desde el momento que ingresaron al hospital para su manejo integral; 102 pacientes recibieron 2 antiepilépticos, una recibió 3 antiepilépticos y una paciente recibió 4 antiepilépticos, éstas dos últimas ingresaron al hospital después del tercer mes.

El 81.7% de las pacientes recibieron ácido fólico desde el primer trimestre del embarazo, el resto de las pacientes se les administró éste medicamento en el momento en que ingresaron a esta Institución.

La combinación de antiepilépticos que recibieron estas pacientes fue variado, 39.4% recibieron ácido valproico+ carbamezepina, 36.5% recibieron carbamazepina + fenitoína, el 10.6% recibieron ácido valproico + fenitoína, el 7.7% recibió carbamazepina + primidona y el resto de las pacientes recibieron otras combinaciones que corresponden a menos del 1% por cada combinación. Figura 1.

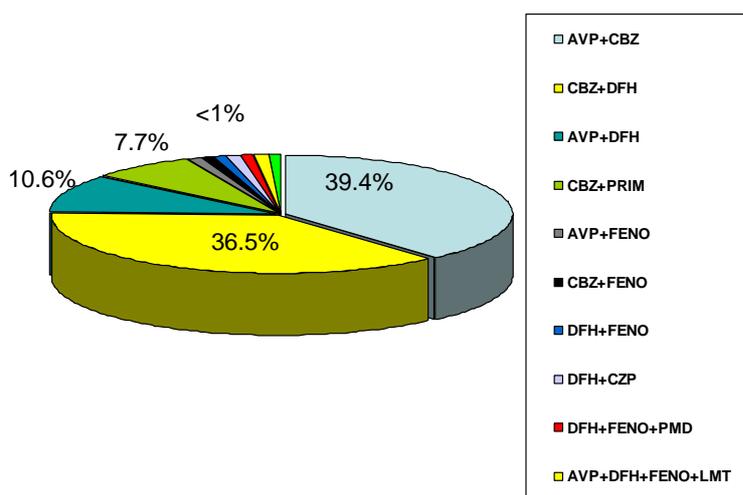


Fig1 . Porcentaje de pacientes que recibieron las diferentes combinaciones de antiepilépticos.

Las concentraciones máximas promedio de los diferentes esquemas de dosis se analizaron por trimestre, las cuales se muestran en las figuras 2, 3 y 4, las cuales como se observa mostraron cambios entre un trimestre y otro, por lo que se requirió ajuste de dosis en algunos pacientes. Del total de las pacientes el 55.7% requirieron ajuste de dosis (figura 5), de las cuales 58.8% requirió aumento de la dosis de algún antiepiléptico, el 36.2% requirió disminución de la dosis, el 5.17% requirió cambio de antiepiléptico, y el 1.72% corresponde a pacientes que venían sin tratamiento con crisis convulsivas y requirieron inicio de tratamiento antiepiléptico. Figura 6 y Tabla 1.

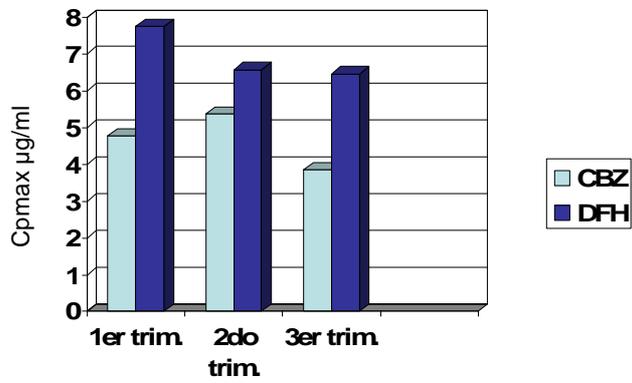


Fig 2. Concentración plasmática máxima promedio de CBZ y DFH en mujeres epilépticas durante embarazo.

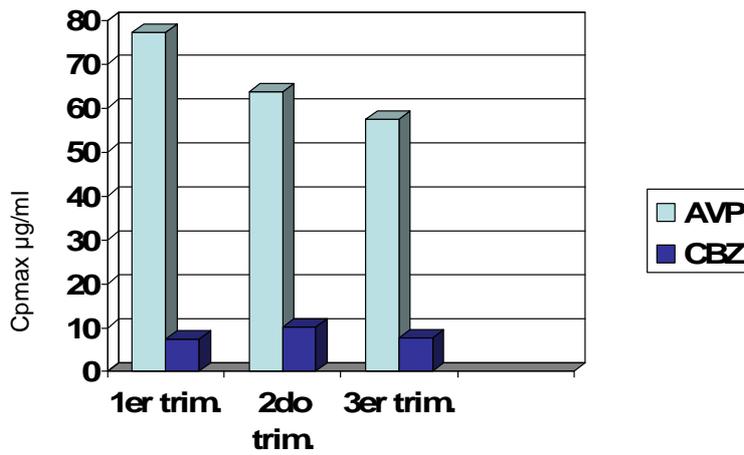


Fig 3. Concentración plasmática máxima promedio de AVP y CBZ en mujeres epilépticas durante embarazo.

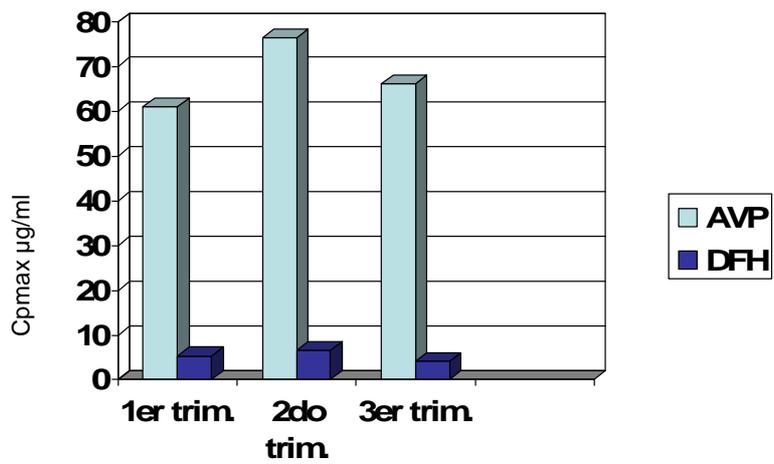


Fig 4. Concentración plasmática máxima promedio de AVP y DFH en mujeres epilépticas durante embarazo.

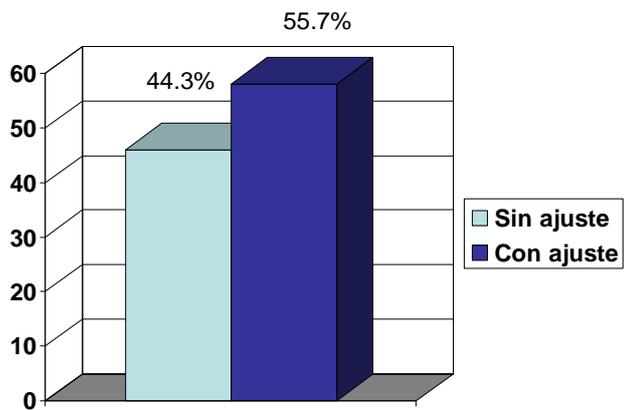


Fig. 5 Pacientes epilépticas embarazadas que requirieron ajuste de Dosis de su tratamiento antiepiléptico.

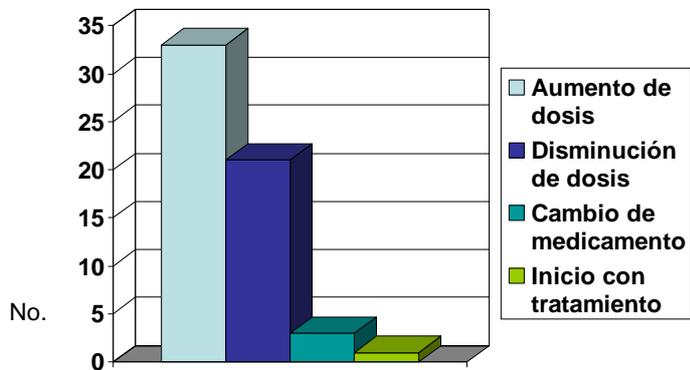


Fig.6 Pacientes que requirieron ajuste de dosis.

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

Del total de pacientes, en 19 se resolvieron por parto eutócico, 66 por cesárea y en 19 requirió el uso de fórceps.

Los datos de los recién nacidos se encuentran en la tabla 2. Cinco de los recién nacidos presentaron malformaciones (4.8%), las cuales se describen en la tabla 3. Todas las pacientes acudieron a la Institución con éste tratamiento establecido, las concentraciones plasmáticas de los antiepilépticos, se encontraron dentro del rango terapéutico recomendado.

Tabla No. 2 . Características generales del recién nacido.

Manejo antiepiléptico	No. pacientes	EGI (CAPURRO) X±DS	Trofismo			RCIU
			Hipo	Eut	Hiper	
AVP+CBZ	41	38,17 ± 2,72	1	40		
AVP+DFH	11	38,81 ± 1,3		11		
AVP+FEN	1	36,9		1		
CBZ+PRIM	8	39,5 ± 0,98	2	4	2	
CBZ+FEN	1	38,1		1		
CBZ+DFH	38	38,7 ± 1,68	12	18	7	1
DFH+FEN	1	40,4		1		
DFH+CZP	1	41		1		
DFH+FEN+PRIM	1	41		1		
DFH+AVP+FENO+LAMO	1	38		1		

X= promedio, DS= desviación estandar, AVP= ác. Valproico, CBZ= carbamacepina, DFH= difenilhidantoína, FEN= fenobarbital, PRIM= primidona, CZP= clonacepam, LAM= lamotrigina

Hipo: Hipotrófico, Eut: Eutrófico, Hiper: Hipertrófico

RCIU (Restricción en el Crecimiento Intrauterino)

Tabla No. 3 . Características de los recién nacidos hijos de madres epilépticas con tratamiento combinado, con efectos teratogénicos.

Combinación de antiepilépticos	Efecto en el Recién Nacido
AVP + CBZ	Paciente 1: Mielosquisis Paciente 2: Mielomeningocele y Sx. De Arnold Chiari Paciente 3: Sx. De Valproato Paciente 4: Defecto de Cierre de Tuíbo Neural
DFH+AVP+PRIM	Paciente 5: Hipertelorismo

AVP= ác. Valproico, CBZ= carbamacepina, DFH= difenilhidantoína, PRIM= primidona.

## DISCUSIÓN

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. **¡Error! Marcador no definido.**

En el embarazo las concentraciones plasmáticas de los antiepilépticos se vieron afectadas por los cambios fisiológicos sufridos por las pacientes, lo cual repercutió en la respuesta terapéutica y que requirieron ajuste de dosis en más del 50% de las pacientes estudiadas.

En el manejo de los antiepilépticos en la mujer embarazada se deben 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 resultará benéfica, ya que el medicamento puede disminuir el efecto del otro al favorecer su eliminación. Por ejemplo, el fenobarbital es un inductor de la actividad enzimática microsomal y favorece la biotransformación de una infinidad de medicamentos, produciendo disminución de sus concentraciones plasmáticas, entre éstos están los antiepilépticos como carbamazepina y fenitoína, así mismo la fenitoína también tiene la capacidad de inducir la biotransformación de ácido valproico y primidona; incluso tanto la fenitoína como el fenobarbital autoinducen su biotransformación. Así mismo el ácido valproico a diferencia de otros antiepilépticos, este medicamento tiene la capacidad de inhibir la biotransformación de varios medicamentos, entre ellos, el fenobarbital, primidona, carbamazepina y fenitoína, como resultado podemos producir incremento en las concentraciones plasmáticas de éstos, por lo tanto efectos tóxicos. Todo esto hace necesario la medición de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos para realizar ajuste de dosis con el objetivo de llevar a la paciente a concentraciones plasmáticas que oscilen dentro del rango terapéutico recomendado.

En nuestro estudio encontramos 5 casos de recién nacidos con malformaciones atribuibles al uso de antiepilépticos, lo que corresponde al 4.8%, que no rebasa el 5.5% de incidencia de efectos teratogénicos reportada en la literatura mundial, cuando se utilizan dos antiepilépticos, en 4 casos las pacientes estaban recibiendo esquemas terapéuticos a base de carbamazepina y ácido valproico, y en un caso la paciente recibió 3 antiepilépticos (DFH+FB+PMD). Cabe señalar que estas pacientes 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 antiepiléptico con el menor riesgo teratogénico y de preferencia usar monoterapia.

## COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Durante el embarazo existen cambios fisiológicos que pueden alterar la farmacocinética de los medicamentos en general. El aumento de algunas hormonas produce cambios en algunos sistemas. En el tracto gastrointestinal se presenta una disminución de la motilidad, sin que esto represente alteraciones en la absorción de nutrientes o medicamentos, sin embargo durante el primer trimestre la presencia de náusea y vómito pueden ser un problema. El aumento en el volumen sanguíneo así como el líquido extracelular altera la distribución de los medicamentos. Y tal vez lo más importante es el aumento en la filtración glomerular, al incrementar la excreción de los medicamentos. Todos estos cambios comienzan con el embarazo y van incrementándose conforme las semanas de gestación y desaparecen entre la cuarta y octava semana del puerperio.

Existen pocos estudios en la literatura que reporten resultados perinatales en pacientes bajo regímenes terapéuticos con dos o más anticonvulsivantes.

No se conoce adecuadamente la cinética en la administración concomitante de antiepilépticos, 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.

El conocimiento de la cinética del tratamiento con dos antiepilépticos 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 ésta manera obtener mejores resultados tanto terapéuticos, como perinatales.

En la actualidad el mecanismo específico de la teratogenicidad de los antiepilépticos, continua 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 éstos factores.

Los efectos teratógenos de los antiepilépticos 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 antiepilépticos, 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 antiepilépticos antes del embarazo, se deberá usar sólo un fármaco, las dosis más bajas posibles y dividir la dosis en varias tomas al día para moderar las concentraciones máximas.<sup>i</sup>

El monitoreo terapéutico o seguimiento farmacológico de los antiepilépticos durante la etapa pregestacional y durante todo el embarazo es de primordial importancia para el manejo individualizado de la paciente embarazada que tiene como base dar el medicamento más eficaz con el menor riesgo posible de producir efectos adversos.

---

<sup>i</sup> Page B, Pennel, MD. The importance of monotherapy in pregnancy. Neurology. 2003; 60 (S4): S31-S38.

## APÉNDICE Y REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Ettore Beghi. Epilepsy. *Current Opinion in Neurology* 2007, 20: 169-174.
- <sup>1</sup> Jane R Richmond, MBChB, Preetha Krishnamoorthy, MD, Eva Andermann, MD, PhD, Alice Benjamin, MD. Epilepsy and pregnancy: An obstetric perspective. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004, 190: 371-379.
- <sup>1</sup> The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy. *Neurology*. 2006; 66: 354-360.
- <sup>1</sup> Page B Pennell, MD. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003; 61 (S2): S35-S42.
- <sup>1</sup> J Morroow, A Russell, E Guthrie, L Parsons, I Robertson, R Waddell, B Irwin, RC McGivern, PJ Morrison and J Craig. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2006; 77: 193-198.
- <sup>1</sup> Tinajero CJ, Rodríguez FM, Belmont GA, Ibarra PJ. Antiepilépticos y embarazo. *Revista de Perinatología*, Vol. 18 No. 2 abril-junio 2003.
- <sup>1</sup> Adab N, Tudur Smith C, Vinten J, Williamson PR, Winterbottom JB. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008.
- <sup>1</sup> Belmont GA. Farmacología en la paciente embarazada en estado crítico. Hernández PJA, Estrada AA. *Medicina crítica y terapia intensiva en Obstetricia*. México 2007. Editores Intersistemas. Cap 18, pp 151-162.
- <sup>1</sup> Mc Namara James O. Fármacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias. Hardman JG, Limbird LE, et al. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. México 2006. Edit. Mc Graw Hill. Vol II. Cap 21, pp 529-556.
- <sup>1</sup> Silvana G Fernández, Valeria M Gómez y Dr Christian O Vallena. Tratamiento de la epilepsia durante el embarazo. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. No 169 – mayo 2007.
- <sup>1</sup> Winterbottom JB, Smyth R, Jacoby A, Baker GA. Preconception counseling for women with epilepsy to reduce adverse pregnancy outcome (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007.
- <sup>1</sup> Reeta Kälviäinen, MD, PhD; and Torbjörn Tomson, MD, PhD. Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy. *Neurology* 2006; 67 (S4): S59-S63.
- <sup>1</sup> Gamble C, PhD, P R Williamson, Ph D, DW Chadwick, MD and AG Marson, MD. A meta-analysis of individual patient responses to lamotrigine or carbamazepine monotherapy. *Neurology* 2006; 66: 1310-1317.
- <sup>1</sup> Briggs Gerald G, Freeman Roger K, Yaffe Sumner J. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. EUA. 2002. Edit Lippincott Williams & Wilkins. 6<sup>th</sup> edition.
- <sup>1</sup> Susan Duncan. Teratogenesis of sodium valproate. *Current Opinion in Neurology*. 20:175-180. 2007.
- <sup>1</sup> Torbjörn Tomson and Dina Battino. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. *Current Opinion in Neurology* 2005, 18: 135-140.
- <sup>1</sup> Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007.
- <sup>1</sup> Mark S Yerby, MD. Management issues for women with epilepsy. Neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology* 2003; 61 (S2): S23-S26.
- <sup>1</sup> Diane E Atkinson, Sophie Brice-Bennett, and Stephen W D'Souza. Antiepileptic medication during pregnancy: Does fetal genotype affect outcome? *Pediatric Research* 62: 120-127, 2007.

<sup>1</sup> William Goodnight, Myla Ebeling, Thomas Hulsey, Roger Newman. Obstetric and neonatal outcomes of epilepsy in pregnancy. 2007.

<sup>1</sup> Page B, Pennel, MD. The importance of monotherapy in pregnancy. Neurology. 2003; 60 (S4): S31-S38.

---

## ***CURRICULUM VITAE DEL TESISISTA***

Nombre: Dr. Enrique Rodríguez Abitia

Edad: 31 años

Nacionalidad: Mexicano

Dirección: Huancayo # 726, Col Lindavista. Deleg G.A Madero, México, D.F

E-mail: quiqecacotasyahoo.com

### **FORMACIÓN PREVIA:**

Medico-Cirujano: Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle

### **TRABAJO INSTITUCIONAL:**

Internado Rotativo: Hospital Escandón, Instituto Nacional de Pediatría, Instituto Nacional de Perinatología, Hospital Angeles de Interlomas, México, D.F

---

Servicio Social Rural: Centro de Salud Calicanto, Jalapa, Tabasco, México.

Realizando la especialización de Ginecología y Obstetricia en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa De Los Reyes, avalado por la Universidad Nacional Autónoma de México.