



## La teratogenesis causada por el uso de anticonvulsivos incluidos en el listado de medicamentos del P.O.S. en Colombia

Juan Carlos Medina Osorio, Especialista en Farmacología del Postgrado de Farmacia, Facultad de Ciencias, Carlos Arturo Guerrero, Profesor Asociado Departamento de Ciencias Fisiológicas, Unidad de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

### SUMMARY

In this review mechanics of teratology, pharmacokinetic and pharmacodynamic of the anti-convulsives drugs are analyzed; we present special attention to pregnancy and therapeutic alternatives for pregnancy women with convulsive syndrome.

**Keywords:** Anti-convulsives, pregnancy, pharmacological treatment, behavioral therapy.

### RESUMEN

En la presente revisión se analizan los mecanismos de teratogénesis, la farmacocinética y farmacodinamia de los anticonvulsivantes usados durante el embarazo y las alternativas terapéuticas para las mujeres embarazadas que presentan síndromes convulsivos.

**Palabras Claves:** anticonvulsivo, embarazo, tratamiento farmacológico, terapias

### INTRODUCCIÓN

La incidencia de epilepsia en mujeres embarazadas es igual a la de la población general (40-50 nuevos casos por 100.000 mujeres embarazadas) pero no hay evidencia que el embarazo sea un factor etiológico precipitante de las crisis (1). Aunque se encuentra mayor frecuencia de las crisis convulsivas durante el embarazo, esto es atribuido a factores como la privación de sueño, suspensión de la medicación y los cambios fisiológicos del embarazo que modifica algunos parámetros farmacocinéticos (aumenta el volumen de distribución y aumenta el clearance) causando una disminución de los niveles plasmáticos del fármaco (1-3). Se ha establecido que en el embarazo se disminuyen los niveles séricos de carbamazepina, fenitoina y fenobarbital así como el de fenobarbital derivado de la primidona, básicamente por aumento del peso y por disminución de la unión de estos medicamentos a las proteínas plasmáticas. Se disminuyen los niveles de fenitoina, carbamazepina y ácido valproico

por aumento del metabolismo y aumento de la excreción renal de fenobarbital (4). Por aumento en el volumen de distribución, aumento del metabolismo hepático y de la eliminación renal, los niveles plasmáticos del grupo de medicamentos anticonvulsivos de uso ambulatorio incluidos en el P.O.S. presentan una menor disponibilidad de los fármacos con disminución de la acción farmacológica.

### Evaluación del riesgo teratogénico

Los riesgos, según la F.D.A. se clasifican como A, B, C, D y X tabla 1. En la categoría D se clasifican fenobarbital, fenitoina, ácido valproico, clonazepam y primidona; en la categoría C carbamazepina y etosuximida (5-7).

Tabla 1. riesgo teratogénico según la F.D.A.

Categoría	Interpretación
A	Estudios controlados no han mostrado riesgo. Los estudios adecuados, controlados en embarazadas no han demostrado el riesgo al feto.
B	No hay evidencia de riesgo en humanos. Los resultados en animales muestran el riesgo, pero los resultados en humanos no lo hacen; o, no se han hecho los estudios humanos adecuados y los resultados en animales son negativos.
C	El riesgo no puede ser excluido. Los estudios humanos son insuficientes y los estudios en animales son positivos para riesgo fetal o son insuficientes. Sin embargo, los potenciales beneficios pueden justificar el potencial riesgo.
D	Hay evidencia positiva de riesgo. Datos de investigación post marketing han mostrado riesgo para el feto. No obstante, los beneficios potenciales pueden pesar más que el riesgo potencial.
X	Contraindicado en embarazo. Estudios animales y humanos o investigaciones o reportes post marketing, han mostrado riesgo fetal que claramente pesa más que cualquier posible beneficio a la paciente.

Farmacocinética y farmacodinamia de estos medicamentos: Los medicamentos anticonvulsivos, al igual que los de otros grupos, se metabolizan en dos fases: fase I o de funcionalización y la fase II o de conjugación. En la primera fase, la oxidación es la principal reacción metabólica que afecta a los medicamentos antiepilépticos y se produce primordialmente en la fracción microsomal del hígado y de otros tejidos mediante el sistema de mono oxidasas del citocromo P450 (CYP450). Algunas isoenzimas de la CYP450 han sido relacionadas directamente con cada uno de los fármacos anticonvulsivos dándose inducción e inhibición enzimática por ellos mismos. En la conjugación o fase II, para los medicamentos anticonvulsivos se da en la fracción microsomal con ácido glucurónico por catalización de la uridin difosfoglucuronil transferasa (UDPGT). Esta enzima está presente en el retículo endoplásmico y en el citosol (10). Otra enzima implicada en el metabolismo de los anticonvulsivos es la epóxido hidrolasa (EPH) (8); para la primidona y el fenobarbital existe eliminación por vía renal (4).

Algunos de los medicamentos anticonvulsivos como la fenitoina, inducen el metabolismo de muchos esteroides entre los cuales se encuentran los estrógenos, generando con ello dificultades en la planificación cuando se ingieren junto con este tipo de fármacos, facilitando la presencia de embarazos en mujeres que los consumen (2,11); este efecto se podría evitar utilizando el ácido valproico, gabapentin o lamotrigina.

Por otra parte, se debe tener en cuenta el efecto inductor o inhibidor que estos medicamentos tienen sobre la CYP450, la UDPGT y la epóxido hidrolasa, así como las interacciones medicamentosas entre estos fármacos alterando sus niveles séricos (4,12,13). Es así como, el principal metabolito de la fenitoina, el derivado inactivo parahidroxifenílico, cuya biotransformación es mediada por las isoenzimas CYP2C8/9/10, se comporta como un inductor de la isoenzima CYP450 3A4 encargada del metabolismo de la carbamazepina acelerando su paso a 10,11 epóxido, principal metabolito, con igual o mayor actividad que el compuesto original (4,12).

Estos cambios farmacológicos descritos en los medicamentos pueden tener mayor importancia durante en el primer trimestre del embarazo; los cambios observados en las enzimas oxidativas como la CYP3A7 que se considera ocupa un 50% del total del volumen de citocromo P450 hepática fetal y cuya expresión disminuye marcadamente después del nacimiento. También se han descubierto CYP1A1 y CYP2D6 en el hígado del fetal humano, pero la expresión de la CYP2E1 es aún polémica; estas isoenzimas pueden ser inhibidas o inducidas por numerosos fármacos, entre los cuales se encuentran la etosuximida, fenobarbital, fenitoina y

carbamazepina (9,14). Otras isoenzimas de la citocromo P450 se han identificado y se espera la caracterización. Igualmente, la placenta humana puede expresar algunas enzimas importantes para el metabolismo de diversas sustancias; dentro de las enzimas del complejo CYP450 se ha detectado la presencia de CYP1A1, CYP1A2, CYP2C, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 y CYP4B1 (13).

#### *Evidencia teratogénica*

Desde hace varias décadas, se ha descrito el efecto teratogénico de los medicamentos anticonvulsivos; Starreveld (15), describe un estudio en 372 mujeres embarazadas quienes recibieron medicación anticonvulsiva con fenitoina, un barbitúrico o etosuximida y de las cuales el 17% (66 pacientes) presentaron aborto espontáneo, cinco abortos provocados, nueve casos de muerte perinatal y 297 vivos. De ellos, se encontraron 22 recién nacidos con malformaciones (7.4%); de estos, nueve casos (3%) presentaron labio leporino (con o sin paladar hendido) cuando su incidencia habitual es de 0.1%; siete casos de cardiopatías (2.3%) con incidencia en la población normal de 0.8% y seis casos tenían mielomeningocele, atresia anal, vejiga ectópica, anencefalia, polidactilia o síndrome de Down respectivamente. Otros reportes, en cartas al editor (16) advierten la aparición de seis malformaciones (2.2%) en sistema nervioso central, cardiovasculares y anorrectales en los hijos de 272 pacientes epilépticas que recibían medicación con fenitoina, fenobarbital o primidona, a las cuales se les realizó seguimiento entre los años de 1965 a 1967. Corcoran (17) reporta un caso en 1976 de una mujer embarazada de 16 años con un cuadro de epilepsia que recibía medicación con fenitoina más fenobarbital a dosis terapéuticas y se evidenció bradiarritmia fetal, atresia esofágica, ano imperforado, cardiopatía dada por aumento del tamaño del ventrículo derecho con defecto septal y bajo peso al nacer. En este caso, no se evidenció ningún factor de riesgo asociado para la presentación del cuadro, lo cual sugiere la asociación de estos medicamentos con malformaciones fetales.

En 1963, con la aparición de tres recién nacidos con alteraciones cardiovasculares hijos de madres que consumían anticonvulsivos, se inició un estudio prospectivo en 3.000 pacientes pediátricos con cardiopatías y se encontraron 18 casos de los cuales se estableció una relación entre la presentación del cuadro clínico y la administración de un anticonvulsivo. De los 18 casos cinco fueron tratados con difenilhidantoina sola, ocho en combinación con otros medicamentos de este grupo, básicamente el fenobarbital y cinco pacientes con otro fármaco distinto a la difenilhidantoina (18). La difenilhidantoina genera el síndrome fetal por hidantoina con presentación estimada entre 6% a 30% de

los hijos de madres que consumen este medicamento (19). El estudio prospectivo en dos grupos de 35 y 104 recién nacidos y para ambos grupos, además de las malformaciones cardiovasculares descritas, evidenció alteraciones en el crecimiento intrauterino (19%) y de desarrollo postnatal (6%); alteraciones craneofaciales que incluyen estrabismo (11%), ptosis palpebral (20%), hipertelorismo (23%), labio y paladar hendido (6%); malformaciones en extremidades que comprenden hipoplasia de las falanges (34%) y deformidades posicionales como calcáneo en valgo (6%); para todas las malformaciones se reporta una mayor incidencia de la que se presenta en no expuestos a los anticonvulsivos (20-23). Igualmente se reportó neuroblastomas, neoplasias en tejidos derivados de la cresta neural y tumor de Wilms en un caso (24). También, asociada a las malformaciones cardiovasculares, se describen las coagulopatías por déficit de vitamina K (25) estas últimas no solamente atribuidas a la hidantoina sino también a fenobarbital y primidona en un caso reportado para estos dos últimos medicamentos (26). Krauss describe malformaciones similares en cuatro hermanos hijos de una mujer con cuadro convulsivo post traumático que recibió tratamiento con fenitoina y primidona. Descartando un cuadro genético característico, este autor describió en los cuatro hermanos signos de telecanto, nariz pequeña y aumento de tamaño de los orificios nasales comunes en todos los casos; algunos de ellos (3) presentaban hipertelorismo, en dos casos cardiopatías, dos con estrabismo y en dos de ellos deficiencias en actividades de motricidad fina (27).

La carbamazepina también ha sido asociada a retardo en el crecimiento intrauterino de acuerdo con un estudio prospectivo realizado en 143 recién nacidos hijos de madres a quienes les administraron este medicamento. En este estudio se informa una disminución del perímetro cefálico respecto a los recién nacidos control cuyas madres habían recibido fenitoina; dicha asociación no presentaba efectos aparentes sobre el desarrollo intelectual (19,28,29).

La evidencia teratogénica de la primidona fue publicada por Myhre en 1981: dos menores de sexo femenino en las cuales se pudo establecer su exposición in útero a este medicamento fueron estudiadas cuando tenían cinco y seis años. En las dos menores se encontró retardo en el crecimiento pondoestatural; alteraciones craneofaciales con hipertelorismo, implantación auricular anómala, aumento del espacio de la fontanela anterior; alteraciones cardiovasculares como estenosis de la válvula de la arteria pulmonar en una de ellas y tetralogía de Fallot en la otra menor (30).

El efecto de la carbamazepina y fenitoina sobre el neurodesarrollo fetal se determinó en un estudio controlado (19) en 36 gestantes expuestas al primero de ellos y 34 al

segundo y a cuyos hijos les fueron aplicados test con el fin de hacer la evaluación. En este caso no se evidenció diferencias significativas respecto al grupo control.

La carbamazepina fue usada clínicamente, en primera instancia, para manejo de la neuralgia del trigémino y posteriormente como anticonvulsivo hacia 1974; poco tiempo después se documentó disminución en el perímetro cefálico en los hijos de gestantes que recibieron la medicación (31). Con el fin de determinar las malformaciones en los recién nacidos expuestos in útero a la carbamazepina, se realizó un estudio en dos etapas, restrospectivo (n=8) y prospectivo (n=54) sobre población con estas características. Para el primer grupo, los hijos de dos mujeres presentaron patologías menores como retardo en el crecimiento intrauterino, cardiopatía, nariz pequeña, y microcefalia; los restantes presentaban una u otra patología menor aislada. En el segundo grupo, se compararon los recién nacidos hijos de mujeres que consumieron carbamazepina con un grupo control y se evaluaron algunos parámetros entre los cuales se encuentra aborto espontáneo, peso y talla al nacer así como el perímetro cefálico y la presencia de malformaciones. No hubo diferencias significativas para la presencia de abortos, longitud y perímetro cefálico, respecto al grupo control; sin embargo, el peso al nacer fue menor respecto a los controles y la presencia de las malformaciones fue mayor cuando se presentaron alteraciones craneofaciales. Este potencial teratogénico tiene una incidencia similar a la reportada para mujeres gestantes alcohólicas (31). En 1990, la FDA reportó 64 (27%) casos de espina bífida por uso de carbamazepina en un total de 237 recién nacidos; la carbamazepina se asoció al ácido valproico en 28 casos y fue usada sola en 36 casos; en la misma serie, el valproato había sido reportado en 152 casos como causal de esta patología. En una revisión de 1972 hasta 1989, se encontró una incidencia total de espina bífida asociada a carbamazepina de 1.1 % para recién nacidos hijos de mujeres embarazadas (32) y otro reporte menor al 1% (33) relacionado con un 0.05% para las no expuestas siendo conclusivo el efecto teratogénico.

El ácido valproico ha sido asociado con malformaciones en la columna lumbosacra como meningocele (9,34), también se asocia con neurofibromatosis (35) y otras alteraciones del tubo neural (19, 36). Rosa (32) reporta que de los anticonvulsivantes, el ácido valproico es el que presenta mayor incidencia de espina bífida, entre el 1.5 y 2% en los hijos de las gestantes que lo consumía comparado con un 0.05% para los hijos de las gestantes no expuestas al medicamento que también permite establecer en efecto teratogénico. La presencia de alteraciones que no comprometen el sistema nervioso central han sido reportadas (37). Una joven embarazada presentó un episodio convulsivo ge-

neralizado en la segunda semana de gestación y fue tratada con ácido valproico a dosis terapéuticas, tuvo una hija a término y falleció a los 19 días. Se encontró peso, talla perímetro cefálico disminuido al nacimiento. Igualmente, malformación del tercio medio facial, baja implantación auricular, tórax excavado con aumento del diámetro antero posterior y cardiopatía dada por levocardia y bloqueo en el sistema de conducción. El cariotipo de la menor fue normal (37).

Las alteraciones hematológicas y especialmente en la coagulación además de ser descritas con la fenitoina han sido descritas con el ácido valproico, en este último además con déficit de fibrinógeno por algún mecanismo que no se conoce (38). Sin embargo una carta al editor (39) hace referencia a un estudio prospectivo realizado entre 1976 y 1980 por el Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Helsinki en pacientes que tomaron valproato y no encontraron asociación entre el medicamento y teratogénesis.

«La presentación del síndrome de Goldenhar, encefalocele y estenosis acueductal en un niño fruto de la tercera gestación fue descrita en 1985 por Gustavson luego de la administración de primidona durante el embarazo a dosis terapéuticas en un cuadro de epilepsia crónica de una mujer de 30 años (40, 41). El síndrome del Goldenhar puede tener gran espectro de presentación, básicamente limitadas a alteraciones oculares (coloboma palpebral o del iris, hipertelorismo y microftalmos), auriculares (con presencia de apéndices preauriculares) y vertebrales. Se puede presentar también con microsomía hemifacial y micrognatia»

#### *Mecanismos de teratogénesis*

Dos mecanismos probables median la teratogenicidad de los medicamentos antiepilépticos. La reducción sérica de folato evidenciada en más del 90% de las pacientes que reciben fenitoina, carbamazepina y barbitúricos. Aunque el ácido valproico no reduce las concentraciones plasmáticas de esta sustancia, si causa interferencia con su metabolismo. El otro probable mecanismo es la producción de metabolitos oxidativos (epóxidos) que normalmente son controlados por la enzima epóxido hidrolasa. Esta enzima se encuentra disminuida en los fetos expuestos a los anticonvulsivantes mencionados (más de lo esperado para un recién nacido no expuesto) y con ello se aumenta la incidencia de las hemorragias perinatales. La epóxido hidrolasa no se expresa en fetos homocigóticos afectados y está vinculada en muchas vías metabólicas como la de la vitamina K por un mecanismo no claro (42-48). La combinación de carbamazepina, fenobarbital y valproato con o sin fenitoina causan una reducción del 10 a 15% de los valores plasmáticos de sodio.

Se ha establecido una relación directa entre el grado de hiponatremia y los efectos embriotóxicos en ratas pero no es claro aún si es un mecanismo directo en la producción de la teratogénesis o si se trata de un fenómeno paralelo mediado por otro mecanismo (46). Los medicamentos anticonvulsivos y en especial la fenitoina pueden llevar a deficiencia de vitamina D por la interferencia en la conversión de 25 hidroxicolecalciferol a 1,25 dihidroxicolecalciferol (44, 45), y con ello a alteración en el metabolismo del calcio fetal (22).

Otro mecanismo de acción teratogénica propuesto por Azarbayjani (49), es la producción de trastornos del ritmo cardiaco por acción directa de los fármacos sobre el corazón fetal: en un modelo animal de experimentación con ratones en embarazo a los cuales administró fármaco como: fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico y trimetadona. Evaluó el efecto farmacológico sobre el corazón en la población tratada y encontró alteración en la conductancia de iones como calcio, potasio y sodio con producción de bradiarritmias e hipoxia. Informó también alteración en la formación de las vías de conducción del impulso eléctrico en corazón por estos medicamentos. Y anota que la dimetadona (forma activa de la trimetadona) y el fenobarbital fueron los que mayor efecto teratogénico presentaron por este mecanismo, seguido por fenobarbital, ácido valproico y vigabatrin, este último potencialmente, no tendría este efecto.

#### *Farmacogenética*

Lof y Johanson (50) establecieron que la epóxido hidrolasa presenta polimorfismo genético lo cual implica que hayan diferentes respuestas e incidencias farmacológicas en determinadas poblaciones. Esta enzima es la responsable de la formación de los metabolitos intermediarios de los anticonvulsivos que aparecieron antes de 1990.

La regulación genética de las isoenzimas de la CYP450 ha sido claramente establecida: Lin y colaboradores (51) dividen en dos grandes grupos las isoenzimas de la CYP450 y dentro de las cuales establecen que la CYP450 1, CYP450 2 y CYP450 3 se encargan de metabolizar los compuestos xenobióticos entre los cuales se encuentran los medicamentos y los otros grupos de CYP450 (4, 7, 11, 17, 19, 21 y 27) metabolizan los esteroides y ácidos grasos. Aunque en la literatura revisada no se encuentra referenciada específicamente alguna alteración en el metabolismo de los anticonvulsivos causada por alteraciones en la expresión genética, si se encuentra que la CYP450 2C19 presenta polimorfismo y esta isoenzima es parcialmente responsable del metabolismo de fenobarbital, fenitoina y ácido valproico por lo que podría explicar las

diferencias en las propiedades farmacológicas de estos medicamentos y los distintos cuadros clínicos en los pacientes por las diferencias en su expresión genética.

**Recomendaciones para disminuir el riesgo de teratogénesis:** se ha determinado en varios estudios que la aparición de defectos en el tubo neural se previene administrando ácido fólico a las mujeres en edad fértil que son medicadas con anticonvulsivantes. Con una dosis de 4 mg/día, se reduce del 3.5 % al 0.7% el defecto en el tubo neural en los recién nacidos (2,8, 44-48,52). Por la capacidad de actuar como inductores enzimáticos, los medicamentos anticonvulsivos incluidos en el P.O.S. excepto el valproato, no deben ser administrados con anticonceptivos hormonales puesto que se llevaría a obtener niveles plasmáticos subterapéuticos facilitando un embarazo no deseado. Existen nuevos antiepilépticos, que no presentan este comportamiento (felbamato, gabapentín y lamotrigina) (11, 45, 53-55).

El suplemento con vitamina K debe ser rutinario en las gestantes que reciben los fármacos anticonvulsivos a dosis de 10 mg/día con el fin de evitar las coagulopatías neonatales relacionadas con disminución de los factores de coagulación relacionados con esta vitamina (2,11, 44, 45,47,55). Por la interferencia en la conversión del 25 hidroxicolecalciferol a 1,25 dihidroxicolecalciferol, forma activa de la vitamina D, se deben suplementar las pacientes gestantes de forma exógena con esta vitamina (44, 45, 53).

Se recomienda monoterapia anticonvulsiva por la menor incidencia de reacciones adversas, farmacocinética menos compleja por menor cantidad de interacciones medicamentosas y mejor adherencia al tratamiento por parte de las pacientes (2, 53).

Los cambios hormonales que se generan a partir de la administración de anticonvulsivos como ciclos anovulatorios y/o ciclos irregulares, ovarios poliquísticos e hirsutismo, son asociados con infertilidad y son producto de concentraciones anormales de hormona luteinizante, hiperprolactinemia y aumento en los andrógenos; estos cambios ocurren por modificación en la síntesis de los esteroides gonadales y adrenales (53, 54). Por lo anterior, se sugiere la formulación de medicamentos que no causen alteración en estos procesos fisiológicos tales como lamotrigina y gabapentina. El topiramato, tiagabina y felbamato no presentan interacción conocida sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo hormonal (11, 44, 45, 53, 55, 56).

No existe una real contraindicación de gestación en mujeres epilépticas o con trastornos convulsivos, pero se considera embarazo de alto riesgo cuando existe esta patología.

*Otros medicamentos anticonvulsivos*

La oxcarbazepina parece ser un medicamento más seguro que

la carbamazepina, sin embargo también se encontraron malformaciones congénitas en tres casos; un caso de espina bífida, otro con hipospadia y otro con desproporción cefálica - tronco en una serie de 13 recién nacidos hijos de madres expuestas a este medicamento (23%) (46). Teóricamente, la oxcarbazepina no produce epóxidos (2) y por este mecanismo, se reduce el riesgo teratogénico comparado con los medicamentos que si las producen.

Aparentemente, los nuevos medicamentos anticonvulsivos podrían ser más seguros en su administración durante el embarazo ya que algunos de ellos como gabapentina y felbamato no producen metabolitos intermediarios que puedan ser tóxicos pues se eliminan sin cambios por vía renal (4,11,57). Morell (44), describe como el felbamato, gabapentin, lamotrigina y tiagabina, anticonvulsivos de reciente aparición, no han mostrado teratogenicidad en animales (53). Sin embargo, se requieren más estudios con el fin de tener nuevos elementos de juicio para confirmar su seguridad en embarazo e incluirlos como medicamentos P.O.S.

Alastair (9) y Morell (44) han publicado listados con direcciones en internet sobre servicio de información teratogénica; igualmente, la F.D.A. tiene una página web. En nuestro medio, se encuentra el Centro de Información de Medicamentos (CIM) que brinda información técnico - científica actualizada sobre medicamentos vía telefónica (58).

*Farmacoeconomía*

Es pertinente mencionar que en 1997 cuando se realizó la publicación del acuerdo 83 de la ley 100 ya existía una nueva generación de anticonvulsivos.

**Tabla 2.** Costo aproximado de tratamiento anticonvulsivo por mes.

	Medicamento	COSTOS		
		USD*	COP**	
		1	2	3
<b>P.O.S.</b>	Fenitoina 400 mg/día	23.47	32.00	13.068
	Valproato 1500 mg/día	98.10	106.00	97.275
	Carbamazepina 1200 mg/día	54.27	68.00	173.920
	Etosuximida 750 mg/día	-	71.00	ND
	Fenobarbital 200 mg/día	-	4.00	1.260
<b>No P.O.S.</b>	Oxcarbazepina 1800 mg/día	179.49	-	314.154
	Felbamato 3600 mg/día	156.90	174.00	ND
	Gabapentina 2700 mg/día	177.60	240.00	532.503
	Lamotrigina 600 mg/día	137.66	174.00	905.340
	Tiagabina 56 mg/día	117.53	149.00	ND
	Topiramato 400 mg/día	177.19	173.00	706.641

1.The Medical letter 2000 (59). 2. Marks 1998 (60). 3. Farmaprecios 2001 (61) (excepto\*). \* Valor en dólares para tratamiento por mes en USA. \*\* Valor en pesos para tratamiento por mes en Colombia. • Liga Contra la Epilepsia Bogotá. ND: no disponible en Colombia.

Como se muestra en la tabla anterior, los medicamentos de reciente aparición no tienen menor costo respecto a los incluidos en el listado del P.O.S.; esto apoya la probabilidad que además de la eficacia, el criterio de inclusión o exclusión en el listado fue solamente económico y no la seguridad biomédica de los fármacos.

### Conclusiones

La carbamazepina (CBZ), etosuximida (ESM), fenobarbital (PB), fenitoina (PHT), primidona (PRM), ácido valproico (VPA) y clonazepam (CZP) son los medicamentos autorizados como anticonvulsivos de uso ambulatorio el listado aprobado en el Plan Obligatorio de Salud - (P.O.S.); estos medicamentos han mostrado teratogenicidad desde hace varias décadas pero su uso en gestantes en Colombia ha continuado. Llama la atención la no inclusión de otros medicamentos que aparecieron en el mercado hace alrededor de 10 años y al parecer, presentan menos riesgo en su uso durante esta etapa de la vida (62), sin embargo, son necesarios más estudios que aclaren las vías metabólicas y especifiquen si los metabolitos resultantes tienen o no efecto teratogénico.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martín RB, Fauci AS, Root RK, Harrison.** Principios de Medicina Interna. 13ª Ed. México: Editorial Interamericana Mc Graw-Hill. 1996: 2277-2287.
2. **Roby CA.** Pharmacokinetics and pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 1998;31:132-140.
3. **Mattson RH.** Medical management of epilepsy in adults. *Neurology* 1998;51(Suppl 4):S15-S20.
4. **Browne TR.** Pharmacokinetics of antiepileptic drugs. *Neurology* 1998;51(Suppl 4):S2-S7.
5. **Ángel E.** Drogas y embarazo. Programa de actualización médica permanente. *Boletín Ascofame.* 1997;26:2-7.
6. **Ñáñez H, Ruiz AI.** Texto de obstetricia y perinatología. 1ª Ed. Bogotá 1999: 767-781.
7. **Parrado R.** Medicamentos en el embarazo. 1ª Ed. Bogotá. Editorial Manual Moderno. 1994: 27, 90, 92 y 222.
8. Teratology Society Public Affairs Committee. FDA Classification of Drugs for Teratogenic Risk. *Teratology* 1994;49:446-447.
9. **Koren G, Patuszak A, Ito S.** Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128-1137.
10. **Meyer P, Anagnostopoulos T, Ardaillou R, Bach J-F, Bankir L, Benhamou J-P et al.** Fisiología humana. 2ª Ed. Madrid. Editorial Salvat. 1985: 144-146.
11. **Leppik IE, Baringer JR.** Selecting treatment in patients with epilepsy. *Hospital Practice* 2000;1:35-49, 51-52.
12. **Gilmore J, Pennell PB, Stern BJ.** Medication use during pregnancy for neurologic conditions. *Neurol Clin N A* 1998;16:189-206.
13. **Tanaka E.** Clinically significant pharmacokinetic drug interactions between antiepileptic drugs. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:87-92.
14. **Hakkola J, Raunio H, Purkunen R, Pelkonen O, Saarikoski S, Cresteil T, Pasanen M.** Detection of cytochrome 450 gene expression in human placenta in first trimester of pregnancy. *Biochem Pharmacol.* 1996;52:379-383.
15. Starreveld-Zimmerman-AEE, Vna-Der-Kolk-WJ, Meinardi H, Elshove-J. Are anticonvulsants teratogenic?. *Lancet* 1973;2:48-49.
16. **Kuenssberg EV, Knos JDE.** Teratogenic effect of anticonvulsants. *Lancet* 1973;1:198.
17. **Corcoran R, Rizk M.** VACTERL congenital malformation and phenytoin therapy?. *Lancet* 1976;2:960.
18. Anderson RC. Cardiac defects in children of mothers receiving anticonvulsant therapy during pregnancy. *J-Pediatr* 1976;89:318-319.
19. **Scolnik D, Nulman I, Rovet J, Gladstone D, Czachta D, Gardner HA et al.** Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbapazapine monotherapy. *JAMA* 1994;271:767-770.
20. **Hanson JW, Myriantopoulos NC, Sedgwick MA, Smith DW.** Risk to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. *J-Pediatr* 1976;89:662-668.
21. **Shapiro S, Slone D, Hartz SC, Rosenberg L, Siskind V, Monson RR et al.** Are hydantoins (phenytoins) human teratogens?. *J-Pediatr* 1977;90:673-674.
22. **Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE and Vaughan VC. Nelson.** Tratado de Pediatría. 14ª Ed. Editorial Interamericana Mc Graw-Hill. 1992: 1920.
23. **Hanson J.** Teratogen update: fetal hydantoin effects. *Teratology* 1986;33:349-353.
24. **Ehrenbard LT and Chaganti RSK.** Cancer in the fetal hydantoin syndrome. *Lancet* 1981;2:97.
25. **Troug WE, Feusner HJ, Baker DL.** Association of hemorrhagic disease and the syndrome of persistent fetal circulation with the fetal hydantoin syndrome. *J-Pediatr* 1980;96:112-114.
26. **Griffiths AD.** Neonatal hemorrhage associated with maternal anticonvulsant therapy. *Lancet* 1981;2:1296-1297.
27. **Krauss CM, Holmes LB, VanLang QN, Keith DA.** Four siblings with similar malformations after exposure to phenytoin and primidone. *J-Pediatr* 1984;105:750-755.
28. Anon. Teratogenesis with carbamazepine. *Lancet* 1991;337:1316-1317.
29. **Hiilesmaa VK, Teramo K, Granström ML, Bardy AH. VK et al.** Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. *Lancet* 1981;2:165-167.
30. **Myhre SA and Williams R.** Teratogenic effects associated with maternal primidone therapy. *J-Pediatr* 1981;99:106-162.
31. **Jones KL, Lacro RV, Jonson KA, Adams J K.** Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1989;320:1661-1666.
32. **Rosa F.** Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991;324:675-677.
33. **King BP, Lie RT and Irgens LM.** Spina bifida and cleft lip among newborns of Norwegian women with epilepsy: changes related to the use of anticonvulsants. *Am J Public Health* 1996;86:1454-1456.

34. **Gomez M.** Possible teratogenicity of valproic acid. *J-Pediatr* 1981;98:508-509.
35. **Clay S, McVie R, Chen H.** Possible teratogenic effect of valproic acid. *J-Pediatr* 1981; 99: 828.
36. **Robert E, Guibaud P.** Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982;2:937.
37. **Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J.** Teratogenicity of valproic acid. *J-Pediatr* 1980;97:332-333.
38. **Majer RV, Green PJ.** Neonatal afibrinogenemia due to sodium valproate. *Lancet* 1987;2:740-741.
39. **Hiilesmaa VK, Teramo K, Granström ML and Bardy AH.** Valproic acid during pregnancy. *Lancet* 1980;1:883.
40. **Gustavson EE, Chen H.** Goldenhar syndrome, anterior encephalocele and aqueductal stenosis following fetal primidone exposure. *Teratology* 1985;32:13-17.
41. **Rudd NL, Freedom RM.** A possible primidone embryopathy. *J-Pediatr* 1979;94:835-837.
42. **Simone C, Derewlany LO, Koren G.** Transferencia de fármacos a través de la placenta. *Perinatología Clín N A* 1994:473-490.
43. **Lux F.** Farmacología de los Antiepilepticos en Uso. *Tendencias en el Tratamiento de la Epilepsia - Memorias.* 1993: 11-20.
44. **Morrell MJ.** Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology* 1998; 51(Suppl 4):S21-S27.
45. **Eller D, Patterson CA, Webb GW.** Maternal and fetal implications or anticonvulsants therapy during pregnancy. *Obst Gynecol Clin N A* 1997;24:523-533.
46. **Lindhout D, Omtzigt JG.** Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implication for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 1994;35 (Suppl4):S19-S28.
47. **Cornelissen M, Steegers-Theunissen R, Kollée L, Eskes T, Motohara K, Monnens L.** Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:884-888.
48. **Hiilesmaa V, Teramo K, Granström ML, Bardy AH.** Serum folate concentrations during pregnancy in women with epilepsy: relation to antiepileptic drug concentrations, number of seizures, and fetal outcome. *Br Med J* 1983;287:577-579.
49. **Azarbayjani F, Banielsson BR.** Pharmacologically induces embryonic disrhythmy and episodes of hypoxia followed by reoxygenation: a common teratogenic mechanism for antiepileptic drugs?. *Teratology* 1998;57:117-126.
50. **Lof A, Johanson G.** Toxicokinetic of organic solvents: a review of modifying factors. *Crit Rev Tox.* 1998; 28:571-560.
51. **Lin KM, Poland RE, Wan YJ Y, Smith MW, Lesser IM.** The evolving science of pharmacogenetics: clinical and ethnics perspectives. *Psychopharmacology bull* 1996;32:205-217.
52. Southern Clinical Neurological Society. Consensus statements: medical management of epilepsy. *Neurology* 1998;51(Suppl 4):S39-S43.
53. **Delanty N, Vaughan CJ and French JA.** Medical causes of seizures. *Lancet* 1998;352:383-390.
54. **Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM and Ryan LM.** The teratogenicity of anticonvulsants drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132-1138.
55. **White G and O'Brien.** Epilepsy and pregnancy. *Br Med J* 1993;307:492-495.
56. **Gómez PI, Lomanto A, Aragón ME, Sánchez S, Aponte HA, Gómez F, Plata RC y Torres H.** Planificación familiar una visión integral. Universidad Nacional de Colombia. 1ª Ed. Bogotá. 1997: 271.
57. **Tatum WO, Galvez R, Benbadis S, Carranza E.** New antiepileptic drugs. *Arch Fam Med* 2000;9:1135-1141.
58. Ministerio de Salud. Medicamentos a los que Usted tiene Derecho en el Sistema General de Seguridad Social en Salud. 1998: 32-33.
59. Anonimo. Two new drugs for epilepsy. *The Medical Letter* 2000;42:33-35.
60. **Browne TR, Holmes GL.** Epilepsy. *N Engl J Med* 2001;344:1145-1151.
61. PLM. Farmaprecios. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.* 2001;54: 20-72.
62. Hopkins A. Prescribing in pregnancy. *Epilepsy and anticonvulsant drugs.* *Br Med J* 1987;294:497-501.