

Pregunta: ¿Efecto de las drogas antiepilépticas administradas durante el embarazo?.

Dr. Haroldo Capurro

Actualización: Septiembre 2009

TRATAMIENTO de la EPILEPSIA en el EMBARAZO

INTRODUCCION

La epilepsia es la patología neurológica mayor más frecuentemente encontrada en el embarazo, afectando al 0,5% de las gestantes **(1)**. Ella presenta en la mujer problemas relacionados con el desarrollo sexual, el ciclo menstrual, la contracepción, fertilidad y reproducción **(2,3)**.

La frecuencia de los episodios convulsivos se incrementan entre 30% y 50% en el embarazo y factores tales como la hiperventilación, el stress, la hipocalcemia, hiponatremia y la menor tolerancia a la medicación durante la gestación, contribuyen a esta situación. En este sentido, entre el 20% y 30% de los pacientes son refractarios a estas drogas **(4)**.

Esta situación, agregada a la frecuente exposición a drogas antiepilépticas (sobretudo durante el primer trimestre de la gestación) se ha asociado a un aumento de distintos grados y tipos de malformaciones fetales en la descendencia **(5)**. Este riesgo, se incrementa entre 2 y 3 veces con el uso de drogas antiepilépticas clásicas, incluyendo la mortalidad perinatal **(6)**. Por otro lado, esta situación no solo se asocia con anomalías anatómicas, sino con problemas funcionales independientes de la malformación **(7)**.

En Noruega, se encontró que el nacimiento de nacidos sanos en hijos de madres epilépticas fue entre el 92% al 96%, mientras que en la población general fue del 98% **(8)**.

Mantenerse sin convulsiones durante el embarazo, se asocia con el éxito del mismo. Harden **(9)** considera que estar libre de convulsiones 9 meses antes de la gestación, se asocia con alta probabilidad (84%-92%) de no tener convulsiones durante el embarazo. El fumar, incrementa la posibilidad de contracciones uterinas y nacimiento prematuro.

Robinson **(10)**, ha observado que la gestante epiléptica tiene mayor riesgo de hipertensión no proteinúrica, de inducción del parto y de

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente dl posible daño causado a terceros.

operación cesárea. Plantea que para optimizar el manejo es trascendente un trabajo en equipo, donde la colaboración de la paciente, el neurólogo y el obstetra es importante.

Por otro lado, se ha observado que la mayoría de las gestantes epilépticas incrementan la dosis y/o adicionan una nueva droga para reducir o evitar las convulsiones (11).

PATOGENIA

Normalmente durante el embarazo se incrementan las proteínas circulantes y como la mayoría de las drogas antiepilépticas tienen afinidad por ellas, puede disminuir los niveles sanguíneos libres de la droga lo que hace que disminuya su efectividad terapéutica (1). Varias son las estructuras anatómicas que pueden ser afectadas como ser anomalías faciales, de los miembros, defectos del tubo neural y otras y no sólo cuando son administradas en el primer trimestre de la gestación. Ciertas drogas antiepilépticas clásicas administradas después de ese período pueden generar diferentes grados de daño cerebral ya que el cerebro y cerebelo del humano siguen desarrollándose en la segunda mitad del embarazo y durante el primer año de vida (12). Las drogas antiepilépticas más comúnmente utilizadas atraviesan la barrera placentaria, siendo responsables de diferentes malformaciones congénitas fetales. Algunas de estas drogas como la primidona pueda llegar en gran cantidad a la leche materna (13).

DROGAS ANTIEPILEPTICAS

Hasta hace poco tiempo repórters retrospectivos y pequeños estudios prospectivos han sugerido la asociación entre las drogas antiepilépticas (DAE) y la teratógenia. Pero, en los últimos años, estudios multinacionales (1999-2005) no solo han analizado las consecuencias anatómicas sino también problemas funcionales de importancia en la descendencia (7) y retardo del crecimiento fetal (14). Por otro lado, durante el embarazo puede indicarse una politerapia que quizás contribuya a incrementar los riesgos en el feto en comparación con la monoterapia (15).

<i>DROGAS CLASICAS o TRADICIONALES</i>

Algunas de las drogas clásicas más utilizadas como antiepilépticas han sido la **fenitoína, el fenobarbital, la primidona, carbamacepina y el ácido valproico**. La mayoría de ellas tienen efectos adversos tanto en la madre como en el feto. En estas drogas centralizaremos esta revisión.

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

Un estudio actual realizado en Dinamarca **(16)** estudia 22.843 niños con anomalías congénitas (casos) y los comparan con 38.151 sin anomalías congénitas (controles). En conjunto, fetos expuestos a estas 3 drogas en el primer trimestre de la gestación (**fenitoína, fenobarbital** y/o **diazepam**) tuvieron fetos con significativa mayor proporción de anomalías en relación con el grupo control fue (OR = 1,2 IC 95% 1,0-1,4).

Los hijos de madres que tomaron **fenitoína** tuvieron casi 4 veces más anomalías congénitas que los controles (OR = 3,7 CI 95% 0,3-49,6), pero las diferencias no fueron significativas; tampoco las hubo con los hijos de madres que tomaron **fenobarbital** en comparación con los controles (OR = 1,1 IC 95% 0,7-1,7) y una pequeña diferencia de anomalías en los fetos de madres que tomaron diazepam (OR = 1,2 IC95% 1,0-1,4).

Arpino en Italia **(17)** encuentra de que en 8.005 malformaciones, en 299 (3,7%) las madres habían sido expuestas a drogas antiepilépticas durante la gestación. De ellas a 241 se le administró 1 sola droga (monoterapia). El mayor número de anomalías congénitas severas se asociaron a la administración de **ácido valproico** (hipospadia, porencefalia, anomalías faciales, coartación de aorta y defecto de los miembros). Los fetos expuestos al fenobarbital tuvieron más frecuencia de paladar hendido.

En un estudio multinacional **(18)**, de madres que no se expusieron a ninguna droga la incidencia de malformaciones congénitas de cualquier tipo y grado fue de 3,1% y en las expuestas un 9%. La mayor incidencia de ocurrencia de anomalías con la administración de una sola droga durante la gestación fue con la **primidona** (14,3%), **valproato** 11,1%, **fenitoína** 9,1%, **carbamezepina** 5,7% y **fenobarbital** 5,1%. Concluye que se debe evitar la politerapia y las altas dosis de valproato (< 70 microg/cc).

La **fenitoína**, se ha mostrado teratogénica en animales y humanos e induce a daños hipóxicos durante el período embrionario que se traduce en bradicardia y arritmia **(19)**.

En cuanto a publicaciones recientes sobre la administración de **valproato sódico (20)** encuentra que es muy efectivo en el tratamiento de la epilepsia generalizada, pero no sólo es teratogénico sino que se asocia con retraso del neurodesarrollo y autismo. Estos efectos adversos, se incrementan con la administración de altas dosis de valproato **(21)**, con la asociación con otras drogas, con la edad gestacional, susceptibilidad hereditaria y diferencias en los metabolismos maternos fetales se incrementa hasta más de 20 veces las malformaciones del tubo neural **(17)**. Está demostrado que el **valproato** es más teratogénico que la **carbamacepina** y sobre

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente dl posible daño causado a terceros.

todo si se asocia con otras drogas antiepilépticas nuevas como la lamotrigina **(22)**. Crawford **(23)** sugiere que la vitamina K oral debe ser dada a las madres que reciben drogas antiepilépticas, lo mismo que el ácido fólico (5 mg) que debe comenzar antes de la concepción. El autor ha encontrado un incremento de la prematuridad, enfermedad hemorrágica en el recién nacido, muertes fetales, neonatales y perinatales. Por otro lado, la mayoría de las drogas antiepilépticas se excretan por la leche a diferente concentración según la droga.

La droga más teratogénica es el **ácido valproico** que se observa en el 2% de Defectos del Tubo Neural (DTN) y la **fenitoína**, aunque en esta no se han encontrado asociaciones con DTN. La **carbamacepina, el fenobarbital y la primidona** son también teratogénicas aunque en menor grado, pero se acompañan con algún deterioro de la función cognitiva e intelectual. La lamotrigina como monoterapia en el embarazo parece ser relativamente segura **(12)**.

Algunas DAE, sobretodo la **fenitoína, primidona y fenobarbital** disminuyen el transporte de la vitamina K a través de la placenta, por lo que incrementa el riesgo de hemorragia fetal y neonatal **(1)**.

Interacción entre drogas

No se han encontrado contraindicaciones en el uso de métodos no hormonales de contracepción con la administración de **fenitoína, barbitúricos, carbamacepina** y algunas otras DAE de la nueva generación como el topiramato y lamotrigina.

Sin embargo la mayoría de las DAE alteran el metabolismo de las hormonas sexuales y contribuyen a la falla de los anticonceptivos orales **(3)**. La incidencia de malformaciones se incrementa con el número de drogas administradas (politerapia), con la dosis y con la implementación de combinaciones específicas tales como ser el **ácido valproico + carbamacepina** y la **fenitoína + primidona + fenobarbital (18)**.

EFFECTOS de las DROGAS ANTIEPILEPTICAS (DAE) sobre el FETO

Un resumen de las malformaciones fetales y factores adversos maternos más frecuentes de las DAE Clásicas han sido extraídas del documento generado en mayo del 2007.

http://med.unne.edu.ar/revista/revista169/6_169.pdf **(24)**

DROGA	EFEECTO FETAL POTENCIAL
Fenitoína	Defectos en el septo ventricular, hernias inguinales, hipospadia, pie bot, fisura facial, hipoplasia de falanges, hipertelorismo, coagulopatía
Fenobarbital	Tetralogía de Fallot, hipoplasia de la válvula mitral, coagulopatía neonatal
Carbamacepina	Tetralogía de Fallot, atresia de esófago, renales, DTN defectos del septo ventricular
Acido Valproico	DTN, anomalías cardiovasculares, de miembros, coartación de aorta, hipospadia, dismorfias faciales.
Primidona	Coagulopatía feto – neonatal.
Fenitoína + fenobarbital	Hemangioma cavernoso, ano imperforado, polidactilia
Fenitoína + Carbamecepina	Defectos en el septo ventricular
Fenitoína + Acido valproico	Coartación de aorta
Carbamacepina + fenitoína + ácido valproico	Defectos en el septo membranoso ventricular
Fenitoína +carbamacepina + fenobarbital	Estenosis de válvula aórtica
Carbamacepina + ácido valproico	Espina bífida

En general, casi todas las drogas estudiadas tienen similares efectos adversos como ser, somnolencia, náuseas, ataxia, alopecia. La **fenitoína** produce a su vez hiperplasia gingival y anemia megaloblástica, la **carbamacepina** leucopenia y el **ácido valproico** hepatotoxicidad y trombocitopenia.

EFEECTO de las CONVULSIONES en MADRES y FETOS

Fetos

Hipoxia y acidosis
Hemorragias intracerebrales
Parálisis cerebral
Muerte perinatal
Sufrimiento fetal agudo y crónico
Epilepsia

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

Madre

Hipertensión en el embarazo
 Partos prematuros
 Desprendimiento de placenta
 Abortos
 Óbito Fetal
 Hipoxia - Acidosis

NUEVAS DROGAS ANTEPILEPTICAS

En los últimos 10 años, nuevas drogas fueron aprobadas por la "Drug and Food Administration" (FDA) pero aún necesitan investigaciones adicionales, para ser consideradas seguras y eficaces. Algunas de ellas parecen ser mejor toleradas que las drogas clásicas, tener menos interacción con otras drogas y alteran menos las funciones cognitivas **(4)**. Un resumen de la eficacia y tolerancia de drogas tales como la **lamotrigina, gabapentina, topiramato, oxcarbacepina, zonisamida y levetiracetam, vigabatrin** entre otras están publicadas por French **(25)** y algunas de ellas son utilizadas con éxito en las epilepsias refractarias.

Muchas de estas drogas no parecen ser teratogénicas en animales pero ello no puede ser tomado como predictor de teratogénesis en humanos **(3)**. En principio poco se conoce acerca de la posible teratogenia humana de estas drogas **(14)**.

RECOMENDACIONES

El objetivo del tratamiento de las mujeres epilépticas es mantenerla libre de convulsiones **(26)**, pero ello está limitado en las embarazadas debido a la frecuente asociación de la medicación antiepiléptica con efectos no deseados sobre el feto, sobretodo cuando es administrada en las primeras etapas de la gestación y/o se utiliza más de una droga.

Transcribimos de la publicación "Epilepsia en el Embarazo: Recomendaciones para el manejo" **(1)**

- a) Si la terapia antiepiléptica es necesaria, tratar de usar una sola droga a la dosis más baja posible para evitar las convulsiones.
- b) Monitorear las drogas en plasma, ya sea libres o unidas a las proteínas.
- c) Evitar asociaciones tales como el valproato y la carbamazepina en caso de antecedentes del DTN.

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente dl posible daño causado a terceros.

- d) Evitar específicamente las combinaciones de valproato, fenobarbital y carbamezepina, debido a su alto poder teratogénico.
- e) Suministrar suplemento de ácido fólico (4 mg/día) desde el período preconcepcional.
- f) Suministrar a la madre 20 mg diarios de Vitamina K durante el último mes del embarazo y 1 mg al recién nacido.
- f) Evitar altas dosis de valproato (fraccionar las dosis diarias).
- g) Considerar el grado riesgo de los efectos teratogénicos de las drogas a utilizar en relación con la categorización de la "Food and Drugs Administration" (FDA) *.

*Categoría C – carbamazepina

*Categoría D – Fenitoína, Fenobarbital, valproato, primidona

Categoría C – Se han observados efectos adversos en estudios en animales, pero no hay estudios controlados ni en animales, ni en humanos. Estas drogas, sólo deberán administrarse si se observa que los beneficios superan los perjuicios y no hay un sustituto en las categorías A y B.

Categoría D – Hay evidencia de daño fetal. Los perjuicios superan a los beneficios. Administrarse sólo en caso de amenaza de la vida humana

CONCLUSIONES

El propósito final del tratamiento de los pacientes con epilepsia es mantenerlos libre de convulsiones. Pero hasta ahora, las drogas efectivas para lograrlo, tienen una serie de efectos adversos sobre la paciente y en caso del embarazo importantes efectos perjudiciales sobre el feto. Ello hace que el manejo de la mujer embarazada con epilepsia requiera un balance entre riesgo de las convulsiones maternas y el efecto teratogénico de las drogas antiepilépticas **(21)**

BIBLIOGRAFIA

1) Epilepsia en el embarazo: Recomendaciones para el manejo
<http://www.intermedicina.com/Avances/AGO31.htm>
www.acdn.org/guia/g2c11i.pdf

2) Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:117-24.

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16302885?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

3) Palmieri C, Canger R. Teratogenic potential of the newer antiepileptic drugs: what is known and how should this influence prescribing?. *CNS Drugs*. 2002;16(11):755-64.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12383031?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

4) Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 2004 Oct;3(10):618-21.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15380158?ordinalpos=23&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

5) Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2005 Nov;4(11):781-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239185?ordinalpos=10&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

6) Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. **1:** *Seizure*. 2008 Mar;17(2):166-71. Epub 2007 Dec 21.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18160313?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

7) Tatum WO. Use of antiepileptic drugs in pregnancy. *Expert Rev Neurother*. 2006 Jul;6(7):1077-86.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16831120?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

8) Nakken KO, Johannessen SI, Henricksen O. Epilepsy and pregnancy. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1999 Sep 30;119(23):3437-40.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10553342?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

9) Harden CL, Hopp J, Ting TY at al. Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente dl posible daño causado a terceros.

Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19496807?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

10) Robinson JN, Cleary-Goldman J. Management of epilepsy and pregnancy: an obstetrical perspective. *Int Rev Neurobiol.* 2008; 83:273-82.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929088?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

11) Saleh AM, Abotalib ZM, Al-Ibrahim AA, Al-Sultan SM. Comparison of maternal and fetal outcomes in epileptic and non-epileptic women. *Saudi Med J.* 2008 Feb;29(2):261-6.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18246238?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

12) Ornoy A. Neuroteratogens in man: an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2006 Aug;22(2):214-26. Epub 2006 Apr.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16621443?ordinalpos=19&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

13) Harden CL, Pennell PB, Koppel BS et al. Management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society.

Epilepsia 2009 May;50(5): 1247-55.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19507305?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

14) Battino D, Mamoli D, Messina S, Perucca E, Tomson T. Malformations in the offspring of pregnant women with epilepsy. Presentation of an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy (EURAP). *Rev Neurol.* 2002 Mar 1-15;34(5):476-80.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040519?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

- 15)** Harden CL, Meador KJ, Pennell PB et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1237-46. Comment in: *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2172.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19507301?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 16)** Kjaer D, Horvath-Puho E, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sorensen HT, Olsen J. Use phenytoin, Phenobarbital or diazepam during pregnancy and risk of congenital abnormalities: a case-time-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Feb;16(2):181-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16941718?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 17)** Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, de Vigan C, Lancaster PA, Merlob P, Sumiyoshi Y, Zampino G, Renzi C, Rosano A, Mastroiacovo P. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drugs Exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000 Nov;41(11):1436-43.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11077457?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 18)** Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Ogawa Y, Avanzini G, Fumarola C, Granata T, Molteni F, Pardi G, Minotti L, Canger R, Dansky L, Oguni M, Lopes-Cendas I, Sherwin A, Andermann F, Seni MH, Okada M, Teranishi T. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 1999 Feb;33(2-3):145-58.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10094426?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 19)** Danielsson BR, Johansson A, Danielsson C, Azarbayjani F, Blomgren B, Skold AC. Phenytoin teratogenicity: hypoxia marker and effects on embryonic heart rhythm suggest an hERG. related

mechanism. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2005 Mar;73(3):146-53.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15716081?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

20) Duncan S. Teratogenesis of sodium valproate. Curr Opin Neurool 2007 Apr;20(2):175-80.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351488?ordinalpos=19&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

21) Battino D, Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy. Drugs. 2007;67(18):2727-46.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18062721?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

22) Alsdorf R, Wyszynski DE. Teratogenicity of sodium valproate. Expert Opin Drug Saf. 2005 Mar;4(2):345-53.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794725?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

23) Crawford P. Epilepsy and pregnancy. Seizure 2002 Apr;11 Suppl A:212-9.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12185759?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

24) Silvana Griselda Fernández, Valeria María Gómez. Tratamiento de la Epilepsia durante el embarazo. Revista de Postgrado de la VIa Cátedra de Medicina No 169 – Mayo 2007.

http://med.unne.edu.ar/revista/revista169/6_169.pdf

25) French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Eficacia y tolerancia de las Nuevas Drogas Antiepilépticas II: tratamiento de la epilepsia refractaria. Neurology 62:1261-1273, 2004.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111659?ordinalpos=9&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

26) Kalviainen R, Tomson T. Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy. Neurology. 2006 Dec 26;67(12 Suppl 4):S59-63.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17190926?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

