
TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA DURANTE EL EMBARAZO.

Silvana Griselda Fernández, Valeria María Gómez.
Dr. Christian Oscar Vallena

RESUMEN

Epilepsia describe un trastorno en el que una persona tiene convulsiones *recurrentes* debido a un proceso crónico subyacente. Aproximadamente 1 de cada 200 mujeres grávidas presenta epilepsia. (0.5%). La misma conlleva algún riesgo importante para el embarazo. El control de las convulsiones en mujeres embarazadas con epilepsia es vital, pues las convulsiones maternas pueden tener consecuencias deletéreas. Los ataques se asocian a daños en el feto y en la madre.

El tratamiento con drogas antiepilépticas es la principal modalidad terapéutica de esta enfermedad.

Aunque la exposición a drogas antiepilépticas en el útero se ha asociado a un riesgo creciente de malformaciones fetales importantes, la mayoría de las mujeres con epilepsia requieren de medicación durante el embarazo, puesto que las convulsiones pueden ser por sí mismas potencialmente más dañinas que las malformaciones producidas por los antiepilépticos.

Los efectos nocivos potenciales de la exposición de la droga antiepiléptica en embarazo se han reconocido bien pero los riesgos relativos de las exposiciones a las drogas antiepilépticas específicas siguen siendo mal entendidos.

El ácido valproico, la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital causan numerosas malformaciones congénitas como, defectos en el tubo neural, malformaciones genitourinarias, cardiovasculares, motoras entre otras.

Debido a esto es necesario y de acuerdo con la mejor evidencia disponible actual sería recomendable que las mujeres continúen la medicación durante el embarazo usando monoterapia en la dosis más baja requerida para alcanzar control de las crisis. La politerapia debería ser evitada siempre y cuando haya control de las crisis. Además de los antiepilépticos es indispensable que la gestante sea tratada con suplementos vitamínicos como el ácido fólico de manera profiláctica en dosis de 4 mg día, para evitar defectos del tubo neural durante toda su gestación y con vitamina k a dosis de 20 mg día durante el último mes de gestación para evitar hemorragias maternas como también se administrará inmediatamente al recién nacido 1mg im.

Tomando todo los recaudos necesarios para un buen control prenatal para este tipo de pacientes, las posibilidades de llevar un embarazo a término sin complicaciones y obtener un recién nacido sano, serán reales.

Palabras claves: epilepsia, embarazo, antiepilépticos, convulsiones.

SUMMARY

Epilepsy describes an alteration in which a person has recurrent convulsions due to a chronic process. Approximately 1 in 200 pregnant women have epilepsy (that is to say 0.5%). This disease brings some important risks for pregnancy ,to control the convulsions in the pregnant women who have epilepsy is very important because these convulsions may provoke serious damages in both of them (fetus and mother)

The treatment with antiepileptics drugs is the best therapy for this disease.

Although exposure to AEDs in utero has been associated with an increased risk of major fetal malformations, most women with epilepsy require medication throughout pregnancy

Because the convulsions may cause more serious damage than the malformations produced by the antiepileptic.

The potential adverse effects of antiepileptic drug exposure in pregnancy have been well recognised but the relative risks of specific antiepileptic drug exposures remain poorly understood.

The valproic acid ,the carbamazepine, the phenitoin and the phenobarbital cause numerous malformations such as neural tube defect, cardiovascular abnormalities, genitourinary defects, limb defects among others.

Based on the best current available evidence it would seem advisable for women to continue medication during pregnancy using monotherapy at the lowest dose required to achieve seizure control. Polytherapy would seem best avoided where possible.

Apart from antiepileptic it is necessary that the pregnant women be treated with vitaminic supplement like folic acid in a profilactic way in doses of 4 mg a day ,to avoid defects of the tube neural during all the pregnancy period and with k vitamin in doses of 20 mg a day during last month of the pregnancy in order to void maternal and fetus hemorrhages .

Taking in account all the necessary cares for a good pre natal control in this kind of patients the possibilities of ending a pregnancy on term with no complications and healthy baby, will be real.

Key words: epilepsy, pregnancy, antiepileptics, convulsions

INTRODUCCION

Epilepsia describe un trastorno en el que una persona tiene convulsiones *recurrentes* debido a un proceso crónico subyacente. El término epilepsia hace referencia a un fenómeno clínico más que a una sola enfermedad, puesto que existen muchas formas y causas de epilepsia. Sin embargo, entre las muchas causas de epilepsia hay diferentes síndromes epilépticos, cada uno con sus peculiares manifestaciones clínicas y patológicas, que sugieren una etiología específica.⁽¹⁾

En una estimación conservadora, 50 millones de personas de todo el mundo padecen epilepsia. La incidencia anual es 0.4 a 0.8 %, las tarifas son más altas en la niñez, existe una meseta entre los 15 a 65 años de edad, y asciende otra vez entre los ancianos, su prevalencia se extiende entre 20 a 70 casos por 100.000.⁽²⁾ Aproximadamente 1 de cada 200 mujeres grávidas presenta epilepsia. (0.5%).⁽³⁾

La mayoría de las mujeres con epilepsia que se embarazan tendrá una gestación sin complicaciones y tendrá a un niño normal. Sin embargo, la epilepsia conlleva algún riesgo importante para el embarazo. El control de las convulsiones en mujeres embarazadas con epilepsia es vital, pues las convulsiones maternas pueden tener consecuencias deletéreas. Los ataques se asocian a daños en el feto y en la madre.⁽⁴⁾ El tratamiento con drogas antiepilépticas es la principal modalidad terapéutica de esta enfermedad. La primera droga efectiva fueron los bromuros, introducida por sir Charles Locock en 1856. Estos compuestos fueron abandonados debidos a sus efectos tóxicos y sedantes, luego de la introducción del fenobarbital en 1912 y la fenitoína en 1938. En la década de 1970 fueron incorporados el valproato y la carbamazepina. Estas cuatro drogas constituyeron la base de la terapia antiepiléptica por varias décadas y aún hoy en día cumplen un papel fundamental, siendo las drogas más utilizadas para la terapéutica de la epilepsia en la actualidad.⁽⁵⁾ El potencial teratogénico de estas drogas antiepilépticas es una preocupación importante para las mujeres con epilepsia que están considerando un embarazo.⁽⁶⁾

Objetivos: El objetivo de nuestro trabajo es investigar y analizar el tratamiento con las cuatro drogas antiepilépticas más utilizadas (carbamazepina, ácido valproico, fenitoína y fenobarbital), cuales son sus beneficios y cuales sus perjuicios tanto para la madre como para el feto, durante el embarazo.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron artículos mediante la búsqueda en la base de datos del MEDLINE (2000-2006) y de LILACS (2000-2006).

Las palabras claves utilizadas para la búsqueda fueron: epilepsia, embarazo, antiepilépticos y convulsiones.

También se utilizó artículos adicionales, de la última edición de los libros de texto Harrison: principio de la medicina interna y Neurología de Federico Micheli.

DESARROLLO

Las mujeres embarazadas con epilepsia requieren de una cooperación interdisciplinaria entre los neurólogos, pediatras y los obstetras.⁽⁷⁾

Aunque la exposición a drogas antiepilépticas en el útero se ha asociado a un riesgo creciente de malformaciones fetales importantes, la mayoría de las mujeres con epilepsia requieren de medicación durante el embarazo, puesto que las convulsiones pueden ser por sí mismas potencialmente dañinas no solo para la madre, sino también para el feto.⁽⁸⁾ Esto se incrementan con las crisis recurrentes durante el embarazo y constituye en conjunto un riesgo mayor que la teratogenicidad producidas por el medicamento. Las convulsiones tónicas-clónicas generalizadas pueden causar hipoxia y acidosis en la madre y el feto, y pueden desencadenar hemorragias intracraneales abortos y óbitos fetales. Igualmente pueden producir efectos en la embarazada con epilepsia como la ruptura prematura de membranas, el abruptillo y las amenazas de parto pretérmino. El estado convulsivo, aunque infrecuente, tiene una altísima tasa de mortalidad. (ver tabla 1)⁽⁹⁾ La frecuencia de las convulsiones durante el embarazo permanece sin cambios en aproximadamente 50% de las mujeres, aumenta en 30% y disminuye en 20%. Los cambios en la frecuencia de las convulsiones se atribuyen a los efectos endocrinos sobre el SNC, a los cambios de la farmacocinética de los antiepilépticos y a cambios en la medicación.⁽¹⁰⁾

El aumento de las convulsiones durante el embarazo se debe a concentraciones subterapéuticas de las drogas. Los múltiples cambios fisiológicos durante el mismo dan lugar a una reducción en la concentración de las drogas en el plasma, debido a un aumento en el volumen de distribución, de la eliminación renal, a una actividad enzimática hepática alterada, y a una declinación en las concentraciones de las proteínas del plasma.⁽¹¹⁾ Este cambio es bien caracterizado para las viejas drogas antiépilépticas. Las concentraciones totales y libres en plasma del fenobarbital declinan hasta el 50%. Los niveles totales de fenitoína puede caer aproximadamente al 40% durante la gestación, pero las concentraciones libres es considerablemente menos. Los niveles libres del valproato no tienen cambios sig-

nificativos a pesar de una disminución bastante marcada en las concentraciones totales y los cambios de concentraciones libres y totales para la carbamazepina son de menor importancia.⁽¹²⁾

Debido a esto la meta del tratamiento es el control eficaz de las convulsiones maternas con el menor riesgo posible al feto.⁽¹³⁾

Teratogenicidad de los antiepilépticos

Los efectos nocivos potenciales de la exposición de la droga antiepiléptica en embarazo se han reconocido bien pero los riesgos relativos de las exposiciones a las drogas antiepilépticas específicas siguen siendo mal entendidos.⁽¹⁴⁾

El **ácido de Valproico** es la droga de elección para los pacientes con convulsiones tónico-clónicas y descargas en punta de espiga en el EEG; también para pacientes con otras formas de epilepsia generalizada, particularmente crisis de ausencia y convulsiones mioclónicas y atónicas.⁽²⁾ Su mecanismo de acción es por medio del bloqueo de los canales de sodio sensibles al voltaje, bloqueo de las corrientes de calcio de umbral bajo y por aumento de la función GABAérgica (inhibitoria).⁽⁵⁾ Es ampliamente utilizado como agente antiepiléptico de primera línea. Como con muchas drogas antiepilépticas, hay un número de consecuencias asociadas al uso del ácido valproico en mujeres con potencial maternidad. La mayoría de los embarazos tienen un resultado favorable en mujeres con epilepsia, y estas mujeres no deben ser desalentadas.⁽¹⁵⁾

La teratogenicidad del ácido valproico extensamente popular ha sido evidenciado por las investigaciones anteriores. Muchos factores contribuyen al teratogenicidad de ácido valproico. Estos incluyen el número de las drogas que se co-administran, la dosificación de la droga, las diferencias del metabolismo maternal e infantil, de la edad del gestacional del feto en la exposición, sobre todo en el primer trimestre en la cual aumenta perceptiblemente el riesgo de malformaciones importantes, y de la susceptibilidad hereditaria. El ácido valproico se ha asociado a una variedad de malformaciones importantes y de menor importancia, incluyendo un aumento de defectos en el tubo neural, hendiduras en paladar y labios, anomalías cardiovasculares, defectos genitourinarios, retraso en el desarrollo, los defectos del miembro, autismo y desórdenes endocrinológicos (ver tabla 2). Se ha sugerido que el tratamiento de la politerapia en mujeres embarazadas epilépticas aumenta el riesgo del teratogenicidad en descendientes. Además, hay una relación establecida entre la dosis de ácido valproico y el resultado adverso.^(16,17) El uso de la dosis efectiva posible

más baja del ácido valproico en la monoterapia es idealmente menor a 1000 mg/día.⁽¹⁵⁾

La **carbamazepina** es una droga antiepiléptica que fue desarrollada y puesta principalmente para el tratamiento de ataques epilépticos.⁽¹⁸⁾ Es eficaz para el tratamiento de ataques tónico-clónicos parciales y generalizado, pero no es eficaz y puede incluso ser deletéreo en pacientes con crisis de ausencia o convulsiones mioclónicas.⁽²⁾ Su mecanismo de acción es por medio del bloqueo de los canales de sodio sensibles al voltaje.⁽⁵⁾ Está incluida en la clasificación D, según categorías establecidas por la F.D.A para los fármacos en relación con su potencial teratogénico, ya que se han reportado evidencias de teratogenicidad en seres humanos, pero por los resultados beneficiosos obtenidos con su terapéutica, es aceptable su uso en la clínica neurológica, cumpliendo el principio de consentimiento informado sobre riesgos y beneficios de su empleo.⁽¹⁹⁾

La exposición a la terapia con carbamazepina aumentó el índice de las anomalías del sistema nervioso, principalmente defectos del tubo neural, anomalías cardiovascular y urinaria, y hendidura de paladar. Puede también inducir un patrón de anomalías congénitas de menor importancia, del retraso de desarrollo y un retardo de crecimiento intrauterino. (ver tabla 2) Una combinación de carbamazepina con otras drogas antiepilépticas es más teratogénico que la monoterapia de carbamazepina.⁽¹⁸⁾

La **fenitoína** es eficaz para el tratamiento de las convulsiones parciales y tónico-clónicas.⁽²⁾ Su mecanismo de acción es por medio del bloqueo de los canales de sodio sensibles al voltaje.⁽⁵⁾ Es una droga con un pequeño rango terapéutico y una farmacocinética no lineal por lo tanto es importante controlar sus niveles séricos.^(20,9,3) El efecto adverso principal de la droga es la neurotoxicidad manifestándose con somnolencia, disartria, temblor, ataxia y dificultades cognitivas; estos efectos llegan a ser más probables cuando la concentración de la droga en plasma excede los 20 µg/ml.⁽²⁾

Produce defectos en el septo ventricular, hipospadia y defectos en los pies como el llamado pie bot y retardo de crecimiento intraútero. Otras embriopatías características como el síndrome hidantoínicos (defectos en el palatino, labio leporino, nariz en silla de montar, hipertelorismo, hipoplasia digital, retardo mental).⁽²⁰⁾ (ver tabla 2.)

El **fenobarbital** : es tan eficaz como carbamazepina y fenitoína en la supresión de ataques tónico-clónicos parciales y generalizados.⁽²⁾ Su mecanismo de acción es mediante la disminución de la función GABAérgica

(inhibición).⁽⁵⁾ La limitación principal para el fenobarbital es su propensión de alterar la cognición, el humor y el comportamiento; también puede causar fatiga y apatía en adultos.⁽²⁾ Se ha descrito hipoplasia de la válvula mitral, tetralogía de Fallot, entre otros efectos también se registran retardo de crecimiento intraútero.⁽²⁰⁾(ver tabla 2.)

Manejo de la paciente:

El asesoramiento prenatal: llega a ser particularmente importante, para que el médico y el paciente tengan la comunicación abierta y expectativas realistas sobre el curso y el resultado de un embarazo potencial. Todas las mujeres con potencial de maternidad que padezcan epilepsia deben ser informadas sobre los índices sabidos del teratogenicidad de los antiepilépticos, de la posibilidad de frecuencia creciente de crisis epilépticas durante embarazo, y de los riesgos del embarazo y del trabajo de parto.⁽²¹⁾

Evitar factores desencadenantes: Algunos pacientes son capaces de identificar situaciones concretas que parecen disminuir su umbral a las convulsiones; estas situaciones deben evitarse. Dentro de estas encontramos privación del sueño, ingesta de alcohol, inducidas por estímulos muy específicos, como un monitor de videojuegos, la música o la voz de una persona ("epilepsia refleja") o una relación entre el estrés y las convulsiones.⁽¹⁾

Drogas antiépilépticas: La exposición en el útero a las drogas antiepilépticas está asociada a un patrón distintivo de malformaciones, por ello, es necesario la utilización de dosis mínimas y efectivas para el control de las crisis epilépticas.^(20, 21)

La posibilidad de retirar los antiepilépticos se debe hacer un ajuste clínico apropiado, aunque no es una opción realista para muchas mujeres.⁽²²⁾

De acuerdo con la mejor evidencia disponible actual sería recomendable que las mujeres continúen la medicación durante el embarazo usando monoterapia en la dosis más baja requerida para alcanzar control de las crisis. La politerapia debería ser evitada siempre y cuando haya control de las crisis.⁽¹⁴⁾

Los niveles del suero de Drogas Antiepilépticas: se deben documentar antes de la concepción, dentro de cada trimestre y un mes pasado el parto, con ajuste de la dosis para evitar las precipitaciones de las crisis durante el embarazo o síntomas de toxicidad después del mismo especialmente si la dosis se incremento durante la gestación. Una supervisión más frecuente puede ser necesaria en caso de crisis mal controladas.^(11,21) (ver tabla 3)

Ácido fólico: Las mujeres embarazadas necesitan de 0.5 a 1 mg diarios de ácido fólico. Si tienen antecedentes familiares de defectos en el tubo neural, de diabetes mellitus insulino dependiente, epilepsia tratadas con carbamazepinas o ácido valproico ya que se le ha asociado a estos medicamentos defectos en el tubo neural por su acción antagonista a los folatos, la administración debe ser de 4 a 5mg diarios de ácido fólico. La suplementación del folato como efecto protector debe ser antes de la concepción y durante todo el embarazo.⁽²³⁾

Diagnóstico prenatal de anomalías: El diagnóstico prenatal que hace seguimiento de las posibles anomalías asociadas a los antiepilépticos se debe realizar en toda mujer epiléptica y embarazada; este comprende los siguientes exámenes:

- Niveles de alfa feto proteínas en suero materno a las 16 semanas de gestación
- Ultrasonografía de alta resolución dirigida específicamente:
 - Ecografía transvaginal entre las 11 y 13 semanas para visualizar defectos del tubo neural
 - Visualización de las 4 cavidades o cámaras cardíacas y sus tractos de salida entre 18 y 20 semanas
 - Ecocardiografía fetal
 - Ecografía tridimensional que permite una mejor visualización de las alteraciones craneofaciales
- Amniocentesis se reserva para casos con sospecha de lesión anatómica o elevación de la alfa feto proteína con visualización deficiente de la anatomía por medio de la ecografía.^(9,23)

Administración de vitamina k: La carbamazepina, fenitoína y fenobarbital excepto el ácido valproico producen una deficiencia transitoria y reversible de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina k ya que son inductores enzimáticos lo que podría llevar a hemorragias intracraneales en las mujeres como así también hemorragias severas en los neonatos. Las madres que reciben alguna de estas medicaciones deben recibir diariamente 20mg de vitamina k durante el último mes de embarazo, y sus bebés deben recibir una sola dosis intramuscular de 1mg de vitamina k inmediatamente después del nacimiento.^(2,9, 21)

CONCLUSION

Durante el embarazo, los riesgos principales para la madre y el niño resultan de la pérdida de control de las crisis, y de un riesgo elevado de las malformaciones congénitas importantes debido al tratamiento antiepiléptico de la droga.

Es esencial el tratamiento con las drogas antiépilépticas para controlar las crisis durante

el embarazo, a pesar de su potencial teratogénico, ya que los efectos que producen las crisis epilépticas son mucho más deletéreos tanto para la madre como para feto.

El tratamiento con las drogas antiépilepticas tendrán que ser como monoterapia, es decir, un solo fármaco evitando la politerapia, con dosis mínimas y efectivas capaz de controlar las crisis.

Además de los antiépilepticos es indispensable que la gestante sea tratada con suplementos vitamínicos como el ácido fólico de manera profiláctica en dosis de 4 mg día, para evitar defectos del tubo neural durante toda su gestación y con vitamina k a dosis de 20 mg día durante el último mes de gestación para evitar hemorragias maternas y fetales como también se administrará inmediatamente al recién nacido 1mg im.

Todo lo anterior sumado al manejo con un equipo interdisciplinario, controlando las crisis antes de la concepción si es posible, tomando todo los recaudos necesarios para un buen control prenatal para este tipo de pacientes, las posibilidades de llevar un embarazo a término sin complicaciones y obtener un recién nacido sano, será factible.

BIBLIOGRAFIA

1. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Jameson L. Harrison: Principios de la Medicina interna. 16º ed. México: Editorial Mac Graw Hill Interamericana; 2005: vol II: 2592-2609.
2. Sepic-Grahovac D, Vitezic D, Petrovic O y col. Epilepsy and pregnancy: antiepileptic drugs effects on pregnancy. Acta Med Croatica 2005; 59(1):55-58.
3. Lorenzato R, Cavalli R, Duarte G, Sakamoto A, Mauad F, Nogueira A. Epilepsy and Pregnancy: Evolution and Fetal outcome. RGOB. 2002 ; 24 (8):521-526
4. Yerby M. Clinical care of pregnant woman with epilepsy :neural tube defects and folic acid supplementation. Epilepsia.2003; 44 (suppl 3):33 40
5. Micheli F. Neurología.2003 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana,2003: 93-115.
6. Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated

epilepsy: a meta-analysis. Drug Saf. 2004;27(3):197-202.

7. Kdous M, Ferchou M, Hachicha R, Chaker A, Zhioua F, Meriah S. Epilepsy and pregnancy: necessity of a combined care. Tunis Med. 2004;82(7):662-7.
8. Adab N. Therapeutic Monitoring of Antiepileptic Drugs during Pregnancy and in the Postpartum Period : Is It Useful?. CNS Drugs 2006;20(10):791-800.
9. Gutierrez A. Uso de anticonvulsivantes durante el embarazo y riesgo de malformaciones en el recién nacido, metaanálisis. Acta neurol .colomb.2004;20(1):13-22
10. Bunyan A. Random total antiepileptic drug levels and seizure control during pregnancy. Saudi Med J. 2001;22(4):355-9.
11. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. Neurology 2003 ;61(6 Suppl 2): 35-42
12. Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs: pregnancy and breast-feeding. Ther Drug Monit 2005;27(6):718-21.
13. Pennell P. Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. Semin Neurol. 2002;22(3):299-308.
14. Adab N, Tudur S, Vinten J, Williamson P, Winterbottom J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (3):348-358.
15. Genton P, Semah F, Trinka E .Valproic acid in epilepsy : pregnancy-related issues. Drug Saf. 2006; 29(1):1-21.
16. Alsdorf R, Wyszynski D. Teratogenicity of sodium valproate. Expert Opin Drug Saf. 2005;4(2):345-53.
17. Wyszynski D, Nambisan M, Surve T, Alsdorf R, Smith C, Holmes L. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. Neurology 2005;64(6):961-965.
18. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposure. Reprod Toxicol. 2002;16(1):9-17.
19. Ferrer Casero E., Rodriguez Fernandez O, Richelme Fabre M. Efectos teratogénicos de la carbamazepina. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2001 ;27 (3):241-246.
20. Colmes L, Harvey E, Coull B, Huntington K, Khoshbin S, Hayes A, M.D., Ryan L. The Teratogenicity of Anti-convulsant Drugs. New England Journal of Medicine 2001;344(15):1132-1138.
21. Bruno M, Harden C. Epilepsy in Pregnant Women Curr Treat Options Neurol. 2002;4(1):31-40.
22. Pennell PB. The importance of monotherapy in pregnancy. Neurology 2003;60 (11 Suppl 4):S31-8.
23. Ahn E, Nava A, Koren G. Multivitamin supplements for pregnant women. New insights . Can Fam Physician. 2004;50:(70)5-6.

TABLAS:

	Madre	feto
Daños de las convulsiones	Hipoxia y acidosis Hemorragias intracerebrales Hipertensión en el embarazo Partos prematuros Desprendimiento de placenta Abortos Óbito	Sufrimiento fetal agudo y crónico Hemorragias intracraneales Epilepsia Parálisis cerebral Retardo de crecimiento intraútero Muertes perinatales

Tabla 1. Daños potenciales de las convulsiones sin tratamiento durante el embarazo

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, anomalias 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

Tabla 2. Malformaciones producto de la exposición a las drogas antiepilépticas (monoterapia y politerapia)

Droga	Concentración en plasma (rango)µg/ml
Ácido valproico	50-100
Carbamazepina	6-12
Fenitoína	10-20
Fenobarbital	10-40

Tabla 3. Niveles totales en plasma de las diferentes drogas antiépilépticas