



Manejo de la epilepsia en el embarazo

Management of epilepsy in pregnancy



¹ Jafeth Jesús Calvo Jiménez

Investigador independiente. San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-4657-1784>

² María Luisa Ulloa Castro

Investigadora independiente. San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-5695-4693>

³ Angela Rocío González Garro

Investigadora independiente. San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-8074-6491>

Recibido
03/02/2023

Corregido
11/03/2023

Aceptado
20/03/2023

RESUMEN

La epilepsia es una de las afecciones neurológicas crónicas más comunes, y se estima que el 1.2% de la población tiene un diagnóstico activo de epilepsia. Esto convierte a la epilepsia en la complicación neurológica mayor más frecuente en el embarazo. Las estrategias de manejo de la mujer epiléptica con deseos de embarazo involucran principalmente la planificación familiar y el asesoramiento. Es importante informar sobre la anticoncepción, la necesidad de planificar el embarazo, la optimización de los medicamentos antiepilépticos, la suplementación con folato y los potenciales riesgos de los antiepilépticos sobre el feto, en particular si se utiliza el valproato. La epilepsia no es una contraindicación para el embarazo y se debe instruir a la paciente a que la mayoría de los embarazos transcurren sin problema alguno, y se deben evitar preocupaciones innecesarias. Se tiene que informar además de que los anticonceptivos tienen interacción con los antiepilépticos; debido a esto, hay riesgo de que el efecto se reduzca, ya sea la anticoncepción o el efecto anticonvulsivo. Idealmente, se busca un control de las crisis epilépticas adecuado para planificar el embarazo, porque se ha evidenciado que las mujeres que no han tenido crisis epilépticas en los últimos 9 meses, probablemente no van a sufrir ningún cambio en su condición. Es importante conocer la farmacocinética de los antiepilépticos durante el embarazo, monitorear sus niveles séricos y ajustar la dosis según los resultados. Con respecto al parto, la epilepsia no se considera una razón para el realizar cesárea, a menos de que ocurra una convulsión durante el trabajo de parto. El objetivo de esta revisión es evidenciar la importancia del manejo de la epilepsia durante y previo al embarazo, con énfasis en la atención de la mujer con epilepsia en la etapa prenatal, perinatal, durante el parto y en el postparto, al igual que demostrar los potenciales riesgos fetales y el manejo de los antiepilépticos durante el embarazo.



PALABRAS CLAVE: epilepsia y embarazo; convulsiones; anticonvulsivos; valproato

ABSTRACT

Epilepsy is one of the most common chronic neurological conditions, with an estimated 1.2% of the population having an active diagnosis of epilepsy. This makes epilepsy the most frequent major neurological complication in pregnancy. Management strategies for epileptic women wishing to become pregnant mainly involve family planning and counselling. It is important to inform about contraception, the need to plan the pregnancy, the optimization of antiepileptic drugs, folate supplementation and the possible risks of antiepileptic drugs on the fetus, particularly if valproate is used. Epilepsy is not a contraindication to pregnancy and the patient should be instructed that most pregnancies proceed without any problem, and unnecessary worries should be avoided. It must also be reported that contraceptives have interaction with antiepileptics, due to this there is a risk that the effect will be reduced, either that of contraception or the anticonvulsant effect. Ideally, adequate control of epileptic seizures is sought to plan pregnancy, because it has been shown that women who have not had epileptic seizures in the last 9 months will probably not suffer any change in their condition. It is important to know the pharmacokinetics of antiepileptic drugs during pregnancy, monitor their serum levels, and adjust the dose according to the results. With regard to childbirth, epilepsy is not considered a reason for caesarean delivery unless a seizure occurs during labor. The objective of this review is to demonstrate the importance of managing epilepsy during and prior to pregnancy, with emphasis on the care of women with epilepsy in the prenatal, perinatal, delivery and postpartum stages, as well as to demonstrate the potential fetal risks and the management of antiepileptic drugs during pregnancy.

KEYWORDS: epilepsy and pregnancy; seizures; anti-seizures; valproate.

¹ Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: [MED17572](#). Correo: jafethcalvo11@icloud.com.

² Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: [MED17527](#). Correo: marialuisaulloa@me.com.

³ Médica general, graduada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Código médico: [MED17281](#). Correo: ange.gonz96@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos convulsivos son la complicación neurológica mayor más frecuente en el embarazo, y afectan del 0.3% al 0.8% de todas las gestaciones. Las mujeres en edad fértil con epilepsia requieren cuidados especiales relacionados con el embarazo (1). La epilepsia es una enfermedad neurológica prevalente, crónica y grave para la cual el tratamiento generalmente debe mantenerse durante el embarazo. Por lo tanto, el riesgo teratogénico de los fármacos antiepilépticos es una preocupación obvia (2). Las mujeres con epilepsia enfrentan desafíos únicos,

particularmente durante los años fértiles. El tratamiento debe considerarse en el contexto de las exacerbaciones de las convulsiones hormonales, la anticoncepción y la posibilidad de tener hijos (3).

La mayoría de las estrategias de manejo que rodean el embarazo implican asesoramiento (2). El embarazo debe ser una preocupación y un tema de conversación con cualquier mujer en edad fértil que tenga epilepsia. Desafortunadamente, muchas mujeres con epilepsia aún no reciben información clave sobre el embarazo. Es crucial que las pacientes y los neurólogos planifiquen con anticipación un posible embarazo tan pronto como sea posible, para proporcionar toda la

información necesaria para el proyecto, incluso si aún está lejos. Necesitan información sobre la epilepsia y el embarazo antes de la concepción, con un énfasis particular en la anticoncepción, la necesidad de planificar el embarazo, la optimización de los medicamentos antiepilépticos y la suplementación con folato (4).

Los médicos deben discutir los riesgos de diversas complicaciones obstétricas, teratogenicidad anatómica potencial, disfunción del desarrollo neurológico relacionadas con la exposición fetal a medicamentos anticonvulsivos, y un plan de atención durante el embarazo, el parto y el posparto. Es importante informar que la mayoría de los embarazos transcurren sin incidentes (1).

Las convulsiones tónico-clónicas generalizadas son dañinas para la madre y el feto, y se relacionan con partos más tempranos y bajo peso al nacer en recién nacidos. Las convulsiones intercurrentes ocurren en 14% a 32% de las mujeres durante el embarazo (3).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es demostrar la importancia del asesoramiento y el manejo de las mujeres con epilepsia y embarazo; específicamente sobre el control prenatal (anticoncepción y planificación del embarazo), la atención perinatal, los riesgos fetales y la atención durante el parto y postparto. Además, explicar el uso de los antiepilépticos durante el embarazo y sus potenciales riesgos.

MÉTODO

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se utilizaron 17 artículos, seleccionados con los siguientes criterios de inclusión: artículos en idioma inglés, con un periodo de tiempo de búsqueda del 2018 al 2022, con una antigüedad de máximo 5 años, procedentes de bases de datos de

Continuum, UpToDate y PubMed. Principalmente se utilizaron revisiones bibliográficas, halladas mediante búsquedas relacionadas a "Epilepsia", "Epilepsia en el embarazo" y "Epilepsia y embarazo". Los criterios de exclusión utilizados comprenden artículos fuera del periodo de tiempo establecido con una antigüedad mayor a 5 años, en idioma diferente a español o inglés.

EPIDEMIOLOGÍA

La epilepsia es una de las afecciones neurológicas crónicas más comunes, y se estima que afecta a casi 70 millones de personas en todo el mundo. La prevalencia es similar en mujeres y hombres (46.2 por 100,000 frente a 50.7 por 100,000). Se estima que el 1.2% de la población tiene un diagnóstico activo de epilepsia. Los trastornos convulsivos son la complicación neurológica mayor más frecuente en el embarazo, y afectan del 0.3% al 0.8% de todas las gestaciones. Generalmente requiere un tratamiento continuo, eficaz y seguro durante todo el embarazo (1).

A nivel mundial, aproximadamente 15 millones de mujeres con epilepsia están en edad reproductiva (5-7). En Estados Unidos, las mujeres epilépticas en edad reproductiva son aproximadamente 1.3 millones de mujeres, y nacen aproximadamente 25,000 bebés de mujeres con epilepsia cada año (1,8). En general, más del 90% de los embarazos en mujeres con epilepsia resultan en un parto normal sin complicaciones aparentes (1,8). Si bien la mayoría de las mujeres con epilepsia tienen embarazos sin complicaciones y niños sanos, existe evidencia de un mayor riesgo de complicaciones fetales y maternas (6).

Los estudios han demostrado que las mujeres con epilepsia que no tienen convulsiones en los 9 meses anteriores al embarazo tienen una probabilidad del 84%

al 92% de permanecer sin convulsiones durante el embarazo con su régimen actual de medicamentos anticonvulsivos (1,8).

Se estima que la mortalidad materna de mujeres epilépticas es 5 a 10 veces mayor en comparación con la población de mujeres embarazadas no epilépticas (6,9). Los datos del EURAP (Registro Europeo de Fármacos Antiepilépticos y Embarazo) ha demostrado que las mujeres embarazadas con epilepsia generalizada idiopática tienen más probabilidades de estar libres de convulsiones (74%) que aquellas con epilepsia focal (60%) (8).

ATENCIÓN PRENATAL

Planificación familiar y asesoramiento

La epilepsia no es sinónimo de contraindicación para el embarazo, para el parto natural, la anestesia epidural, el parto por cesárea ni la lactancia (4,8). La planificación familiar es un tema importante al momento de asesorar a las mujeres con epilepsia, incluso si no buscan un embarazo. La orientación debe brindarse cuidadosamente para cubrir los riesgos potenciales, pero sin crear preocupaciones innecesarias (1).

El asesoramiento previo a la concepción es la información más importante que recibe una mujer con deseos de embarazo para minimizar el riesgo teratogénico de los antiepilépticos y optimizar el control de las convulsiones antes de quedar embarazada (4). También debe incluir información sobre el control de natalidad, el potencial efecto de los antiepilépticos para causar fallas anticonceptivas, la posibilidad de ajustar el régimen de la medicación anticonvulsiva de politerapia a monoterapia o monoterapia a una dosis más baja, los posibles resultados fetales adversos de la medicación

anticonvulsiva específica que se prescribe a la paciente y la importancia de la suplementación con ácido fólico para prevenir defectos del tubo neural (1,10).

El asesoramiento preconcepción es particularmente pertinente si se usa valproato, debido a la evidencia sobre problemas del neurodesarrollo y efectos teratogénicos en los hijos de madres que toman valproato (11). Se debe mencionar y recomendar a las pacientes que no utilicen cannabis para controlar las convulsiones o como tratamiento complementario durante el embarazo, porque podría tener efectos sobre el cerebro fetal en desarrollo (10).

Prospectivamente, se ha observado que el asesoramiento previo a la concepción, además de abordar las preocupaciones de las mujeres, reduce la carga de medicamentos anticonvulsivos, mejora el uso de ácido fólico y reduce la carga de convulsiones (5).

Es importante asesorar a todas las mujeres en edad fértil en cada visita sobre posibles embarazos futuros, porque aproximadamente la mitad de los embarazos no son planificados y los riesgos de complicaciones pueden minimizarse mediante intervenciones antes y al principio del embarazo (10). De hecho, alrededor del 55% al 65% de embarazos en mujeres con epilepsia no son planificados, que es similar a los embarazos no planeados en la población general (45% a 51%) (1,2).

Un embarazo bien planificado puede reducir la probabilidad de recurrencia de convulsiones durante el embarazo y el parto. Además, los embarazos no planificados pueden estar asociados con malos resultados fetales y maternos, como parto prematuro, malformaciones fetales, bajo peso al nacer y pérdida fetal espontánea (1).

Anticoncepción

Las interacciones de medicamentos antiepilépticos y anticonceptivos dan como resultado menos opciones anticonceptivas para esta población (11). Los anticonceptivos orales (ACO) se absorben casi exclusivamente a través de los intestinos, y muchos de ellos se metabolizan a un compuesto inactivo por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Los medicamentos anticonvulsivos que son inductores de la enzima CYP3A4 aceleran el metabolismo hepático de los componentes estrogénicos y progestágenos de los anticonceptivos hormonales sistémicos, disminuyendo la duración y la intensidad de la eficacia de los ACO al reducir sus niveles circulantes, que pueden provocar una posible falla anticonceptiva (1,2).

Los antiepilépticos con propiedades inductoras de la enzima CYP3A4 incluyen la carbamazepina, oxcarbazepina, felbamato, fenitoína, primidona, topiramato (≥ 200 mg/día), perampanel (≥ 12 mg/día) y fenobarbital (2). De estos fármacos, la fenitoína, el fenobarbital y la carbamazepina son inductores potentes (1,3). La evidencia más clara de los efectos inductores enzimáticos viene de estudios realizados de la carbamazepina, que reportaba la disminución de los esteroides anticonceptivos, aumento del sangrado intermenstrual y la ovulación (10).

Por otro lado, la acetazolamida, el brivaracetam, el cannabidiol, el clobazam, el clonazepam, la etosuximida, la gabapentina, la lacosamida, el levetiracetam, la lamotrigina, la pregabalina, el valproato de sodio, el estiripentol, la tiagabina, la vigabatrina y la zonisamida son medicamentos anticonvulsivos no inductores de enzimas hepáticas, por lo que no alteran la eficacia de los ACO (1).

Es importante mencionar que los niveles plasmáticos de lamotrigina disminuyen de un 40% a un 60% con etinilestradiol/levonorgestrel, esto se debe a que el componente estrogénico induce vías de glucuronidación que incrementan el metabolismo de la lamotrigina (1,10). Esta vía es importante para el metabolismo de lamotrigina y, en menor medida, del valproato y la oxcarbazepina (5). Esta disminución de los niveles de lamotrigina podría causar convulsiones intercurrentes; por lo tanto, se deben controlar los niveles, y las dosis deben ajustarse en consecuencia, potencialmente hasta en un 50% (1,2). Este efecto es transitorio y los niveles de lamotrigina aumentan durante la semana libre de hormonas del ciclo cuando no se toma el anticonceptivo activo (1). Con respecto al progestágeno, un estudio reciente sugiere que la drospirenona y el levonorgestrel, pero no el gestoden, pueden reducir las concentraciones séricas de lamotrigina cuando se administran conjuntamente (4).

Se debe ofrecer asesoramiento sobre anticoncepción a todas las mujeres con epilepsia en edad fértil. La consejería anticonceptiva es particularmente importante para las mujeres con epilepsia por la exposición en el útero a medicamentos anticonvulsivos, que se asocia con teratogenicidad estructural, así como resultados adversos cognitivos y conductuales en los niños (5). Por lo tanto, comprender y obtener una forma óptima de anticoncepción es una parte importante del manejo. Tomando en cuenta lo anterior los ACO combinados, las píldoras de solo progestágeno, los implantes subdérmicos de progestágeno, los parches hormonales y los anillos vaginales no se recomiendan en pacientes que utilizan antiepilépticos inductores enzimáticos (4,10).

En caso de utilizar ACO en combinación con inductores enzimáticos, se recomienda usar un anticonceptivo de dosis alta que contenga al menos 50 mcg de etinilestradiol, y deben usar una forma adicional de anticoncepción, como métodos de barrera (1). Los métodos anticonceptivos que no se ven afectados por los anticonvulsivos inductores de enzimas incluyen la inyección de acetato de medroxiprogesterona de depósito y los dispositivos intrauterinos (DIU) de levonorgestrel o de cobre, debido a sus efectos anticonceptivos localizados en lugar de sistémicos (5).

Fertilidad

Los estudios sobre la tasa de natalidad en pacientes diagnosticadas con epilepsia han tenido resultados contradictorios (1). Las tasas de natalidad de las mujeres epilépticas son más bajas que las de la población general. Sin embargo, las bajas tasas de natalidad no se traducen directamente en infertilidad (2). Se sabe que el estigma relacionado con la epilepsia afecta las relaciones interpersonales, el estado civil, la situación económica y el deseo de quedar embarazada, por lo tanto, estos factores psicosociales deben ser considerados (1).

La disfunción sexual entre las mujeres con epilepsia se ha relacionado con múltiples factores, como las convulsiones incapacitantes mal controladas, los trastornos del estado de ánimo, la disminución de la libido y la disfunción sexual relacionadas con las drogas. Específicamente, topiramato, valproato, pregabalina y gabapentina se han asociado con disfunción sexual, mientras que lamotrigina, levetiracetam y oxcarbazepina lo han hecho menos (5).

Se realizó un estudio observacional prospectivo en Estados Unidos (EE. UU.) de

89 mujeres con epilepsia y 108 controles sin epilepsia con el objetivo de quedar embarazadas. El 61% de las mujeres con epilepsia lograron un embarazo dentro de los 12 meses posteriores a la inscripción, que fue similar a la proporción de mujeres en el grupo de control (60%) (11). Las tasas de aborto espontáneo no fueron estadísticamente diferentes, se observó un 14.8% en mujeres con epilepsia y un 18.5% en el grupo de control. Es notable que solo una minoría (10%) de mujeres con epilepsia estaban en politerapia (5).

La clase de medicamento anticonvulsivo y si las pacientes reciben o no politerapia con medicamentos anticonvulsivos se han asociado con problemas de fertilidad. Un estudio prospectivo en India encontró que la polifarmacia de más de tres medicamentos anticonvulsivos y el uso de fenobarbital estaban asociados con problemas de fertilidad (1). Los datos del Registro de Control de la Natalidad de Epilepsia de EE. UU. de 2019 mostraron que la proporción de nacidos vivos a embarazos fue mayor con el uso de lamotrigina (89.1%) que con el uso de valproato (63.3%). Cabe mencionar que en el caso de mujeres que utilizan valproato se ha observado como efecto adverso hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, aumento de peso, ovarios poliquísticos, síndrome de ovario poliquístico, trastornos menstruales, insuficiencia ovulatoria e infertilidad (11).

Suplementación con folatos

Las mujeres con epilepsia tienen un mayor riesgo de dar a luz niños con malformaciones congénitas (11). En promedio, se dan cuenta de su embarazo a las 6.5 semanas de gestación, cuando el desarrollo fetal está muy avanzado y el tubo neural se ha cerrado a las 4 semanas de

gestación (5). Durante el embarazo, los requerimientos de folato son de 5 a 10 veces mayores en comparación con las mujeres no embarazadas, y el estado adecuado de folato periconcepcional es esencial para el desarrollo estructural y funcional del cerebro fetal (1). El folato pre y periconcepcional es particularmente importante para las mujeres con epilepsia que toman medicamentos anticonvulsivos, porque varios de estos inducen las enzimas del citocromo P450 que reducen los niveles de folato. En el caso del valproato, este actúa como antagonista del folato (1,4).

Se ha demostrado que la suplementación con ácido fólico al principio del embarazo tiene un efecto preventivo no solo sobre las principales malformaciones congénitas (defectos del tubo neural) en la población general, sino también sobre el retraso del lenguaje y los rasgos autistas asociados con la exposición fetal a medicamentos anticonvulsivos (1,3). La evidencia emergente sugiere posibles efectos neuropsicológicos positivos del folato periconcepcional tanto en niños sanos como en niños expuestos en el útero a antiepilépticos (4,10). La administración de folato en una dosis superior a 400 mcg/d se asocia con mejores puntajes de desarrollo neurológico en una variedad de variables cognitivas a largo plazo en hijos de mujeres con epilepsia a los 6 años (1).

La guía práctica de la Academia Estadounidense de Neurología recomienda 0.4 mg/d a 4 mg/d de suplementos de ácido fólico antes de la concepción (1). El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda 4 mg diarios de ácido fólico para mujeres con alto riesgo de tener descendencia con defectos del tubo neural (mujeres que utilizan valproato, carbamazepina o con un embarazo anterior con un defecto del tubo neural), y, en

general, la suplementación debe continuarse durante todo el embarazo (10).

ATENCIÓN PERINATAL

Asesoramiento durante el embarazo

Las pacientes a menudo tienen muchas preocupaciones, incluido el temor al empeoramiento de las convulsiones, los potenciales efectos adversos de los antiepilépticos en el feto y las posibles complicaciones durante el parto. Se debe establecer un plan para el manejo que incluya iniciar con la suplementación de ácido fólico si no lo utilizaba previamente, un control frecuente de los niveles séricos de los anticonvulsivos, y la posible necesidad de ajustar la dosis de los medicamentos. Además, se debe asegurar que la mayoría de las mujeres con epilepsia tienen un parto sin incidentes, también mencionar que las convulsiones reportadas durante el parto son solo en el 2% de las mujeres, y que el diagnóstico de epilepsia no es una indicación para parto por cesárea (1).

Convulsiones durante el embarazo

El embarazo generalmente no altera la frecuencia de las convulsiones. En aproximadamente el 60% de las pacientes, la frecuencia de las convulsiones es similar a la de previo al embarazo, mientras que el 15% experimenta un aumento en la frecuencia y el 15% experimenta una disminución. Si la paciente estuvo libre de crisis durante 1 año antes del embarazo, es muy probable que continúe sin convulsiones durante el embarazo (2). Las que experimentan crisis epilépticas en el año previo al embarazo son 3 o 4 veces más propensas a seguir teniendo convulsiones durante el embarazo que las mujeres cuyas

convulsiones están totalmente controladas antes del embarazo. Las epilepsias farmacorresistentes son más complicadas de atender, y se debe prever la persistencia de convulsiones durante el embarazo (4). En el caso de las mujeres con epilepsia catamenial, estas pueden experimentar una mejoría de las convulsiones durante el embarazo, y es explicado por la ausencia de variación hormonal cíclica durante el embarazo que beneficia a las mujeres que experimentan convulsiones relacionadas con el ciclo menstrual (4,5). Las tasas de estatus epiléptico en embarazadas son comparables a la frecuencia anual del 1.6% en la población general con epilepsia (2). Los factores predictivos de convulsiones en el embarazo incluyen las disminuciones en los niveles séricos de los medicamentos anticonvulsivos, la epilepsia focal y la politerapia (5). Cuando las convulsiones reaparecen durante el embarazo, lo más frecuente es que se deban a un aumento del catabolismo metabólico del fármaco y requieran un ajuste de la dosis prescrita. Otros factores pueden estar involucrados en la aparición de crisis convulsivas son los vómitos del primer trimestre, los trastornos del sueño, la ansiedad y, a veces, la baja adherencia al tratamiento por temor a exposición fetal (4).

Las convulsiones en el embarazo presentan riesgos tanto para la madre como para el bebé (6,7), especialmente las convulsiones tónico-clónicas generalizadas; si son prolongadas, pueden asociarse a hipoxia fetal y acidosis láctica (5). Es improbable que las crisis focales que no se bilateralizan tengan un impacto importante en el feto, sin embargo, se han descrito desaceleraciones y sufrimiento fetal leve en crisis focales con alteración de la conciencia (5,7). Las caídas relacionadas con las convulsiones pueden causar traumatismo abdominal, afectar al

feto y provocar rotura de membranas fetales y parto prematuro (4,7).

Riesgos maternos y obstétricos

Las mujeres con epilepsia a menudo se consideran de alto riesgo durante el embarazo debido al aumento de los riesgos obstétricos y fetales. Se ha observado durante sus embarazos mayor incidencia de complicaciones que incluyen aborto espontáneo, hemorragia anteparto y postparto, hipertensión gestacional, preeclampsia, presentación de nalgas, inducción del trabajo de parto, parto por cesárea o instrumentado y de parto prematuro (1,6,12).

Mortalidad materna

La mortalidad materna es 10 veces mayor en mujeres con epilepsia. Puede deberse a un aumento de las complicaciones del embarazo, y un aumento de las complicaciones relacionadas con las convulsiones, incluida la muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP). En un estudio realizado en el Reino Unido, 11 de 14 muertes de mujeres embarazadas con epilepsia se atribuyeron a la SUDEP (79%); de estas, dos tercios tomaban lamotrigina como monoterapia, lo que destaca la importancia de controlar los niveles del fármaco que se ven afectados durante el embarazo y el ajuste de la dosis (2,9,13).

Hipertensión gestacional y preeclampsia

La prevalencia de hipertensión gestacional y preeclampsia fue mayor en mujeres con epilepsia que en mujeres sin epilepsia (2,11). Los factores de riesgo incluyeron el uso de medicamentos anticonvulsivos y la primiparidad. La exposición a diferentes

anticonvulsivos se asoció con diferentes resultados; la lamotrigina y el levetiracetam no predisponen a la preeclampsia leve, mientras que el valproato se asoció con un mayor riesgo de preeclampsia leve (1,11).

RIESGOS FETALES

Aunque la mayoría de los embarazos no tiene implicaciones en el producto, se han evidenciado riesgos fetales. Incluyen un mayor riesgo de muerte fetal, parto prematuro, pequeño para la edad gestacional al nacer, puntaje de Apgar bajo a los 5 minutos, hipoglicemia neonatal, infección neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, malformaciones congénitas importantes y efectos adversos en el desarrollo cognitivo y conductual (1).

Aborto espontáneo

Varios registros o estudios retrospectivos han reportado aborto espontáneo en mujeres con epilepsia que van del 0.5% al 39.2%, con una tasa global del 9.1% a nivel mundial. Existe una variación significativa en los resultados informados en mujeres con epilepsia entre regiones geográficas en países con diferente estatus económico (1).

Nacimiento prematuro

Se ha demostrado que la tasa de parto prematuro, ya sea por indicación médica o espontáneo, aumenta en mujeres con epilepsia. La tasa general de parto prematuro en mujeres con epilepsia es del 7.6%. La exposición a medicamentos anticonvulsivos aumenta significativamente el riesgo de parto prematuro en mujeres con epilepsia (9.3%), en comparación con aquellas que no estuvieron expuestas a medicamentos anticonvulsivos ni al diagnóstico de epilepsia (6.2%). Además, la

actividad convulsiva no controlada, especialmente dentro de los 6 meses posteriores a la concepción, también aumenta la incidencia de nacimientos prematuros (1).

Restricción del crecimiento fetal

Existe un mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal y parto de un bebé pequeño para la edad gestacional con exposición prenatal a antiepilépticos. Los asociados con un mayor riesgo incluyen topiramato, zonisamida, carbamazepina, valproato y fenobarbital. El riesgo parece ser más pronunciado con topiramato, y la politerapia también se asocia con un mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal (7,9).

Malformaciones congénitas

Los tratamientos más teratogénicos son el valproato, el fenobarbital y la fenitoína (4). La incidencia de malformaciones congénitas mayores parece estar asociada con la exposición temprana a medicamentos anticonvulsivos (primer trimestre), politerapia versus monoterapia con anticonvulsivos, la dosis y el tipo de medicamento anticonvulsivo, las concentraciones bajas de folato sérico y el bajo nivel educativo materno (1,9). Las mujeres con epilepsia que han tenido un hijo con una malformación tienen un mayor riesgo de tener otros hijos con malformaciones (16.8%), en comparación con las mujeres con epilepsia, cuyo primer hijo no tuvo una malformación (9.8%) (1,5). En comparación con los hijos de mujeres sanas, los hijos de mujeres con epilepsia tienen aproximadamente 3 veces más riesgo de malformaciones congénitas (1).

Un informe del 2019 de la ILAE concluyó que el valproato está asociado con el mayor riesgo de malformaciones congénitas mayores, mientras que el fenobarbital y el topiramato están asociados con un riesgo intermedio, y lamotrigina y levetiracetam están asociados con el riesgo más bajo (9). El valproato se ha relacionado a malformaciones congénitas del tubo neural, cardíacas, urogenitales y craneofaciales (2,5,8). El riesgo de que el valproato cause malformaciones congénitas mayores es del 10% y está claramente relacionado con la dosis. Las dosis diarias de 1500 mg/día o más se asocian con un riesgo del 24%, las dosis de 700 mg/día o menos conllevan un riesgo del 5% al 6%, mientras que las dosis inferiores a 500 mg/día tienen un riesgo del 4.3% (2,4). Estas malformaciones son graves y consisten en defectos de la línea media, como la espina bífida, hipospadias y malformaciones cerebrales en el útero, que pueden no ser compatibles con un embarazo viable (2).

El fenobarbital se asocia con malformaciones cardíacas (comunicación interauricular o ventricular, tetralogía de Fallot, conducto arterioso permeable). Este fármaco fue el primer antiepiléptico encontrado asociado con teratogenicidad, con un riesgo general del 6%. El topiramato tiene un 4% de riesgo de generar malformaciones cardíacas, y existe un claro riesgo de hendiduras faciales (labio leporino y paladar hendido) (2).

La prevalencia de malformaciones es de 1.47% para gabapentina, 1.77% para levetiracetam, 2.3% para lamotrigina, 2.39% para oxcarbazepina, 4.28% para topiramato, 4.93% para carbamazepina, 6.26% para fenitoína, 7.10% para fenobarbital, 8.49% para primidona y 10.93% para valproato (1,5). La politerapia con un régimen que incluye valproato o topiramato representa un

riesgo particularmente alto de malformaciones importantes. Algunas combinaciones de politerapia no tienen un riesgo sustancialmente elevado de malformaciones importantes y se usan más comúnmente para evitar el uso de valproato durante el embarazo, especialmente en mujeres en edad fértil con síndromes de epilepsia que consisten en convulsiones de inicio generalizado (8,9).

Deterioro cognitivo, trastornos del comportamiento y del neurodesarrollo

En un estudio de efectos sobre el desarrollo neurológico de los antiepilépticos, se identificó que los niños expuestos a valproato y evaluados a las edades de 3 y 6 años tenían un coeficiente intelectual más bajo (de 6 a 9 puntos menos) en comparación con los expuestos a carbamazepina, lamotrigina y fenitoína, con una relación dosis dependiente. Además, presentaron un mayor riesgo de retraso en el desarrollo de las habilidades cognitivas, psicomotoras y del lenguaje, trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), y se observó un rendimiento más bajo en la Escala de Memoria Infantil (5). No se encontró que la exposición prenatal a levetiracetam o topiramato estuviera asociada con reducciones en las capacidades cognitivas de los niños (1).

La exposición al valproato en el útero se asocia con un mayor riesgo de trastorno del espectro autista, incluso cuando la epilepsia materna no está presente (2). Un estudio identificó un 4.15% de riesgo absoluto de trastorno del espectro autista entre los niños nacidos de mujeres con epilepsia que tomaron valproato (5). No se ha encontrado un aumento significativo entre los niños expuestos a carbamazepina o lamotrigina (1).

MANEJO DE LOS ANTIEPILEPTICOS DURANTE EL EMBARAZO

Es esencial planificar el embarazo y garantizar un régimen de antiepilépticos preferidos en las dosis efectivas más bajas (3). En pacientes con epilepsia controlada, se debe intentar reducir la dosis del antiepiléptico al rango terapéutico más bajo durante la preconcepción, y también se debe evitar la politerapia (2). La razón fundamental por la que las mujeres con epilepsia reciben tratamiento continuo con medicamentos anticonvulsivos durante el embarazo es para evitar la recurrencia de la actividad convulsiva y sus efectos adversos relacionados (1).

Si no se dispone del monitoreo de medicamentos, se debe considerar un aumento de la dosis del 30% al 50% después del primer trimestre si una mujer con epilepsia está tomando un medicamento anticonvulsivo con una disminución conocida de los niveles séricos asociada con el embarazo, si ya está tomando la dosis más baja y efectiva de medicamento anticonvulsivo al comienzo del embarazo, si tiene convulsiones severas previas, o si tiene convulsiones intercurrentes previas con dosis olvidadas (5). Las combinaciones más comunes de antiepilépticos utilizadas por las mujeres con epilepsia durante el embarazo son la lamotrigina con topiramato y la lamotrigina con levetiracetam (14).

Farmacocinética en el embarazo

El embarazo induce importantes cambios fisiológicos y metabólicos, que influyen en la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de los medicamentos (6,12). A nivel de la absorción, puede reducirse por cambios en la motilidad intestinal o vómitos. Los cambios en el volumen de distribución y

la unión a proteínas podrían, en teoría, reducir las concentraciones de medicamentos anticonvulsivos. El metabolismo de los medicamentos anticonvulsivos puede aumentar, particularmente aquellos metabolizados a través de la glucuronidación, como la lamotrigina, la oxcarbazepina y el valproato. El aumento del flujo renal y la tasa de filtración glomerular pueden conducir a reducción de las concentraciones de antiepilépticos excretados principalmente por vía renal (gabapentina, levetiracetam y pregabalina), y explica parcialmente el aumento en el aclaramiento de la lamotrigina (6).

Un informe del 2019 de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) concluyó que con la lamotrigina, levetiracetam y oxcarbazepina se observaron los aumentos más pronunciados en el aclaramiento y las disminuciones correspondientes de los niveles séricos durante el embarazo. De manera similar ocurre un aclaramiento clínicamente importante con el fenobarbital, fenitoína, topiramato y zonisamida (10). Los cambios en la concentración sérica del levetiracetam y la lamotrigina son mayores en el primer trimestre, mientras que para oxcarbazepina y topiramato son mayores en el segundo trimestre (5). Aproximadamente, la concentración de la lamotrigina disminuye en un 50% a 60%, el levetiracetam un 40% a 60%, la oxcarbamazepina y el topiramato un 30% a 40%, y la zonisamida un 20 a 40% del nivel previo al embarazo (8). Los estudios han demostrado que cuando los niveles de medicamentos anticonvulsivos disminuyen en más del 35% en comparación con el nivel objetivo, aumenta el riesgo de que empeoren las convulsiones (1).

Por esto, se ha visto que los cambios en la dosis de los antiepilépticos varían más en embarazadas que en comparación con

mujeres epilépticas no embarazadas durante un periodo similar de tiempo (13). La farmacocinética de los antiepilépticos volverá a la situación previa al embarazo después del parto. Por lo tanto, los ajustes de dosis realizados durante el embarazo podrían provocar una sobredosis y efectos secundarios después del embarazo, por lo que se debe considerar un ajuste de dosis postparto (15).

Monitoreo de los antiepilépticos

Debido a la farmacocinética de los antiepilépticos en el embarazo explicada previamente, los niveles séricos de los fármacos deben controlarse a intervalos regulares y ajustar la dosis según sea necesario. Los niveles de antiepilépticos libres altamente unidos a proteínas (fenitoína, fenobarbital, valproato, carbamazepina) son más confiables durante el embarazo (10). Se desconoce la frecuencia óptima de las pruebas y se sugiere medir los niveles previos al embarazo, al inicio del embarazo y luego, en intervalos de 4 semanas, medir inmediatamente si la paciente refiere aumento de la actividad convulsiva, empeoramiento de la gravedad o experimentando síntomas asociados a la toxicidad de los antiepilépticos (diplopía, mareos y ataxia), y en la semana 6 del postparto (3,10). Se recomienda además monitorear las concentraciones séricas de los antiepilépticos en el postparto, para iniciar con una reducción gradual de la dosis de los fármacos durante los primeros 21 días postparto. Es ideal no buscar los valores previos al embarazo, sino concentraciones ligeramente más altas para brindarle a la paciente más protección contra las convulsiones después del parto, debido a que pueden experimentar más estrés y

privación del sueño. No se requiere monitoreo de medicamentos posparto cuando la dosis de AED no se ha cambiado durante el embarazo (15).

Valproato

Hay dos posibles escenarios en una mujer que toma valproato, el primero es si está planeando quedar embarazada, y el segundo si ya quedó embarazada mientras tomaba valproato (16). Existe una fuerte evidencia de que el valproato durante el embarazo está asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas. Por lo tanto, la ILAE, la Academia Europea de Neurología y la Agencia Europea de Medicamentos, recomienda que se debe evitar preferentemente el VPA durante el embarazo. Sin embargo, se ha encontrado que el riesgo teratogénico del valproato es dosis dependiente, y recomienda no prescribirlo a dosis superiores de 500 a 600 mg/día en mujeres fértiles (15).

Continuar con la administración de este fármaco durante el embarazo solo puede considerarse para mujeres que están bien controladas con una dosis baja sin otras alternativas disponibles, de lo contrario, si es posible debe sustituirse al momento de planificar el embarazo (3,15). Las observaciones del estudio EURAP mostraron que la suspensión del valproato en el primer trimestre (cuando es más teratogénico) se asoció con una tasa significativamente mayor de convulsiones tónico-clónicas generalizadas (33%) en comparación a cuando se continuó (16%). Sin embargo, lo más sorprendente es que la tasa de convulsiones también fue elevada (29%) cuando se cambió el valproato por otro medicamento antiepiléptico, por lo que es teóricamente posible que, en algunos

casos, los riesgos de suspender el medicamento superen los beneficios (16).

Carbamazepina

Se observan cambios relativamente pequeños en la concentración sérica con carbamazepina y valproato, que por lo general disminuyen entre un 10% y un 20% (1). Un hallazgo excepcional en varios estudios fue que las mujeres que tomaban carbamazepina tenían tasas muy bajas de empeoramiento del control de las convulsiones (0% a 15%) y tenían menos probabilidades de tener ajustes de dosis durante el embarazo. La carbamazepina puede ser una opción particularmente buena para las mujeres con convulsiones de inicio focal cuando no se puede monitorear fácilmente los niveles sanguíneos de antiepilépticos durante el embarazo. Otras características favorables de la carbamazepina incluyen su riesgo teratogénico estructural relativamente bajo y los perfiles neurocognitivos normales de los niños después de la exposición prenatal (10).

Lamotrigina

Se pueden observar disminuciones pronunciadas en las concentraciones séricas de lamotrigina, que se elimina por glucuronidación, a partir de la tercera semana después de la concepción, pero es más marcada a mediados del tercer trimestre (1). La frecuencia de las convulsiones aumentó significativamente cuando el nivel de lamotrigina disminuyó a menos del 65% de la concentración sérica de lamotrigina antes de la concepción (10).

Levetiracetam

El levetiracetam es otro medicamento comúnmente utilizado durante el embarazo en las mujeres epilépticas, también tiene una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas (40% a 60%) que se observa desde el primer trimestre. Se supone que el mecanismo se debe a una combinación de una mayor eliminación renal y una mayor hidrólisis enzimática (1). Al igual que con lamotrigina, el empeoramiento de las convulsiones ocurre cuando la concentración sérica disminuye al 65% o menos de la concentración inicial de no embarazada (10).

Otros

El fenobarbital, la fenitoína, el topiramato y la zonisamida tienen una disminución moderada del nivel sérico que oscila entre el 30% y el 60% (1,10). En los datos del estudio EURAP, la monoterapia con oxcarbazepina se asoció con un mayor riesgo de convulsiones, lo que sugiere la posibilidad de que se vea afectada por cambios farmacocinéticos en el embarazo y que requiera un control más frecuente (10).

Politerapia

Previamente se recomendaba que las mujeres en edad fértil con epilepsia evitaran la politerapia siempre que fuera posible. Sin embargo, este enfoque podría ser problemático en el entorno clínico, porque, en algunos casos, la monoterapia puede significar un control reducido de las convulsiones. El problema no reside totalmente en la politerapia en sí misma, sino en determinados fármacos como el valproato o el topiramato, principalmente (17).

ATENCIÓN DURANTE EL PARTO Y POSPARTO

Parto

Se ha observado un aumento de la mortalidad entre las mujeres con epilepsia durante el trabajo de parto y el parto en comparación con las mujeres sin epilepsia, incluso después de controlar las causas obstétricas como hemorragia y preeclampsia. Sin embargo, el número absoluto de muertes es bajo (80 muertes por 100 000 embarazos de mujeres con epilepsia y 6 muertes por 100,000 embarazos de mujeres sin epilepsia) (5). La carga de convulsiones puede aumentar durante el trabajo de parto y el parto, pero esto ocurre en no más del 1% al 2% de los partos (2). Las convulsiones durante el trabajo de parto se tratan mejor con la terapia de rescate habitual, o sea, una benzodiazepina de acción rápida, y es importante mencionar que el sulfato de magnesio no es un tratamiento adecuado para las crisis epilépticas (1,10). Las convulsiones maternas durante el trabajo de parto pueden provocar contracciones uterinas prolongadas con disminución de la frecuencia cardíaca fetal (2).

Parto por cesárea

La epilepsia no se considera una razón para el parto por cesárea, a menos de que ocurra una convulsión durante el trabajo de parto (7). Sin embargo, los estudios han demostrado que las mujeres con epilepsia tienen más probabilidades de tener un parto por cesárea electiva (hasta 1.5 veces más) o un parto por cesárea de emergencia (1).

Atención postparto

La atención postparto es importante, ya que las mujeres con epilepsia experimentan muchos desafíos relacionados con el bienestar físico, social y psicológico. Es un momento vulnerable no solo por la recuperación física del nacimiento, sino también por el ajuste de la medicación, la falta de sueño y la fatiga, el aumento del estrés y los desafíos de la lactancia materna (1).

Después del nacimiento, las concentraciones de fármacos antiepilépticos aumentan a medida que se revierten los cambios fisiológicos del embarazo. Si se aumentó la dosis del fármaco antiepiléptico durante el embarazo, será necesario reducir la dosis después del parto para evitar la toxicidad (11). Se recomienda disminuir la lamotrigina y el levetiracetam durante dos o tres semanas después del parto, y se hace lo mismo con otros medicamentos que se eliminan mediante glucuronidación hepática o excreción renal (eslicarbazepina, gabapentina, lacosamida, oxcarbazepina, pregabalina, rufinamida, topiramato, valproato, vigabatrina). Para los medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (carbamazepina, clobazam, etosuximida, felbamato, perampanel, fenobarbital, fenitoína, primidona, tiagabina, zonisamida), se tiende a disminuir más lentamente, durante aproximadamente seis semanas (10).

Lactancia materna

La lactancia materna no es dañina y debe alentarse a las mujeres con epilepsia, incluso cuando están en tratamiento con medicamentos anticonvulsivos (3,7). La lactancia materna continua en los primeros

6 meses de vida se asocia con un mejor resultado en la motora fina y gruesa, y las habilidades sociales. Los niños amamantados exhibieron un coeficiente intelectual más alto a los 6 años de edad, sin efectos secundarios observados (2,11). La fenitoína, el valproato y la carbamazepina se unen de manera moderada a alta a las proteínas y tienen una proporción baja entre la leche y el plasma. En general, la mayoría de los demás antiepilépticos tienen una baja penetración en la leche materna (2); sin embargo, las concentraciones de barbitúricos, benzodiazepinas, lamotrigina, zonisamida y etosuximida en la leche materna pueden elevarse, y puede producir efectos no deseados, como letargo e irritabilidad (11).

Prevención de comorbilidades (sueño, depresión y ansiedad)

El sueño fragmentado y la fatiga se encuentran comúnmente en el período posparto, más si las mujeres dan lactancia cada 2 a 4 horas. La privación del sueño y la falta de medicamentos durante el período posparto aumentan el riesgo de convulsiones, por lo que se debe alentar a las pacientes a solicitar la ayuda de los miembros de la familia para alimentar a los bebés con leche materna extraída o fórmula, lo que les permite dormir sin interrupciones durante un intervalo más largo (1,10). Es frecuente que las mujeres con epilepsia tengan más depresión postparto (26.7%) o ansiedad (22.4%), en comparación con las mujeres sin epilepsia (18.9% y 14.8%, respectivamente), esto se relaciona a una alta frecuencia de convulsiones (1).

CONCLUSIONES

La epilepsia es el trastorno neurológico mayor que más se relaciona a

complicaciones durante el embarazo. El manejo de la epilepsia en mujeres embarazadas es un desafío complejo, y requiere de un asesoramiento integral y planificación desde antes del momento que la paciente decida querer un embarazo. Esto para evitar posibles efectos adversos de los antiepilépticos en el feto, y para evitar en el mayor de los casos las convulsiones durante el embarazo.

Es importante recalcar sobre el uso del ácido fólico como prevención para disminuir las posibilidades de defectos congénitos a nivel del tubo neural en el feto, entre otros beneficios. Además, insistir en la anticoncepción segura y en los cuidados que deben de tener por las interacciones entre los ACO y los antiepilépticos. Idealmente, se busca un control adecuado de las crisis epilépticas durante un año previo al embarazo, ya que en la mayoría de los casos se relaciona con una adecuada evolución y ausencia de crisis durante el embarazo.

Es de importancia tener en cuenta los cambios fisiológicos del embarazo y los efectos a nivel de la concentración de los antiepilépticos, para ello, se pueden medir los niveles séricos de algunos fármacos, y de esta manera aumentar en consecuencia la dosis para evitar riesgo de convulsiones. Se debe evitar el uso del valproato, por ser el antiepiléptico más relacionado a malformaciones congénitas mayores, y si no hay opción para sustituirlo, intentar llegar a dosis mínimas posibles, debido a que el riesgo de malformaciones fetales es dosis dependiente, así como evitar la politerapia. Con respecto al parto, la epilepsia no es una indicación de cesárea, a menos de que la mujer convulsione antes o durante el trabajo de parto. Por último, recalcar sobre los ajustes de dosis de los anticonvulsivantes que se deben de realizar de manera

individualizada en el postparto, y alentar y recomendar la lactancia materna.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Yi Li B, Meador K. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum* [internet]. 2022 [citado 20 de enero de 2023]; 28(1): 34-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001056>
2. Harden C, Lu C. Epilepsy in Pregnancy. *Neurologic the Clinics* [internet]. 2019 [citado 20 de enero de 2023]; 37: 53-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.09.008>
3. Johnson E. Seizures and Epilepsy. *Medical the Clinics* [internet]. 2019 [citado 20 de enero de 2023]; 103 (2): 309-324. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.002>
4. Dupont S, Vercueil L. Epilepsy and pregnancy: What should the neurologists do?. *Revue Neurologique* [internet]. 2021 [citado 20 de enero de 2023]; 177(3): 168-179. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.01.003>
5. Bui E. Women's Issues in Epilepsy. *Continuum* [internet]. 2022 [citado 20 de enero de 2023]; 28(2): 399-427. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001126>
6. Craig J, Scott S, Leach J. Epilepsy and pregnancy: identifying risks. *Practical Neurology* [Internet]. 2021 [citado 20 de enero de 2023]; 22: 98-106. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002304>
7. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, Thomas S. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *ILAE Epileptic Disorders* [internet]. 2019 [citado 20 de enero de 2023]; 21(6): 497-517. Disponible en: <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1105>
8. Błaszczyk B, Miziak B, Pluta R, Czuczwar S. Epilepsy in Pregnancy—Management Principles and Focus on Valproate. *International Journal of Molecular Sciences* [internet]. 2021 [citado 20 de enero de 2023]; 23(3): 1-22. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms23031369>
9. Pennell P, McElrath T. Risks associated with epilepsy during pregnancy and postpartum period. *Up to Date*. 2022 [citado 20 de enero de 2023]; 1-38.
10. Pennell P, McElrath T. Management of epilepsy during preconception, pregnancy, and the postpartum period. *Up to Date*. 2022; 1-38.
11. Stephen L, Harden C, Tomson T, Brodie M. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurology* [internet]. 2019 [citado 20 de enero de 2023]; 18(5): 481-491. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30495-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30495-2)
12. Joung W. Pregnancy and Childbirth Experiences of Women with Epilepsy: A Phenomenological Approach. *Asian Nursing Research* [internet]. 2019 [citado 20 de enero de 2023]; 13: 122-129. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anr.2019.02.005>
13. Pennell P, French J, May R. Changes in Seizure Frequency and Antiepileptic Therapy during Pregnancy. *New England Journal of medicine* [internet]. 2020 [citado 20 de enero de 2023]; 383(26): 2547-2556. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008663>
14. Jeon J, Bae J, Kim K, Cho Y. Pregnancy and Epilepsy: a Korean Tertiary Epilepsy Center Review. *Journal of Korean Medical Science* [internet]. 2020 [citado 20 de enero de 2023]; 35(19): 1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e119>
15. Arfman I, Wammes-van der Heijden E, ter Horst P, Lambrechts D, Wegner I, Touw D. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics* [internet]. 2020 [citado 20 de enero de 2023]; 59: 427-445. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00845-2>

16. Macfarlae A, Greenhalgh T. Sodium valproate in pregnancy: what are the risks and should we use a shared decision-making approach?. BMC Pregnancy and Childbirth [internet]. 2018 [citado 20 de enero de 2023]; 18(200): 1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1842-x>
17. Kaplan Y, Demir O. Use of Phenytoin, Phenobarbital Carbamazepine, Levetiracetam Lamotrigine and Valproate in Pregnancy and Breastfeeding: Risk of Major Malformations, Dose-dependency, Monotherapy vs Polytherapy, Pharmacokinetics and Clinical Implications. Current Neuropharmacology [internet]. 2021 [citado 20 de enero de 2023]; 19: 1805-1824. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210211150856>