

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Manejo de la mujer con epilepsia durante el embarazo. Recomendaciones según la evidencia actual

Daniela Navarrete Cortés<sup>1</sup>, Paulina Pérez Garay<sup>1</sup>, Trinidad Pinochet de la Jara<sup>1</sup>, Miguelina Hernández A<sup>2</sup>.

## RESUMEN

*El embarazo implica cambios fisiológicos en la mujer, lo cual puede influir en la activación de condiciones médicas preexistentes o descompensación de patologías. Entre 0,3% y 0,5% de todos los embarazos ocurren en mujeres con epilepsia, de éstas el 90% cursa con un embarazo sin complicaciones, sin embargo existe un riesgo materno y fetal aumentado, lo cual deriva de la patología propiamente tal, con aumento del riesgo de convulsiones durante este periodo, así como también de los efectos asociados al uso de anticonvulsivantes, los cuales se han visto asociados con un riesgo aumentado de malformaciones fetales mayores, particularmente defectos del cierre del tubo neural. El objetivo de esta revisión bibliográfica es realizar una actualización sobre el manejo adecuado de una paciente portadora de epilepsia durante el embarazo, de acuerdo con la evidencia actual. Las recomendaciones incluyen planificación del embarazo y consejería preconcepcional oportuna, control médico frecuente con especialista, terapia farmacológica en caso necesario en monoterapia y en la menor dosis efectiva posible, evitando el uso de ácido valproico, suplementación con ácido fólico, y diagnóstico antenatal de malformaciones fetales mediante ecografía y niveles séricos maternos de alfafetoproteína.*

**Palabras clave:** Epilepsia, embarazo, manejo, evidencia actual.

## SUMMARY

*Pregnancy involves physiological changes in the woman, which can influence the activation of preexisting medical conditions or decompensation of pathologies. Between 0.3% and 0.5% of all pregnancies occur in women with epilepsy, of whom 90% go through an uncomplicated pregnancy, but there is an increased maternal and fetal risk, which derives from the pathology itself, with increased risk of seizures during this period, as well as the effects associated with the use of anticonvulsants, which have been associated with an increased risk of major fetal malformations, particularly neural tube defects. The objective of this bibliographic review is to perform an update on the adequate management of a patient with epilepsy during pregnancy, according to the current evidence. Recommendations include pregnancy planning and timely preconception counseling, frequent medical*

<sup>1</sup> Internas de Medicina Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Académico de la Universidad de Chile, Área Oriente Peñalolén.

Correspondencia: valentinadepetris@ug.uchile.cl

Recibido el 10 de febrero, 2017. Aceptado el 15 de marzo, 2017.

*check-ups with specialist, pharmacological therapy if necessary as monotherapy and at the lowest possible effective dose, avoiding the use of valproic acid, supplementation with folic acid, and antenatal diagnosis of fetal malformations By ultrasound and maternal serum levels of alpha-fetoprotein.*

**Key words:** *Epilepsy, pregnancy, management, current evidence.*

## INTRODUCCIÓN

El embarazo es una condición que implica cambios fisiológicos de diversa índole en la mujer. Dichos cambios pueden ser fuente de patología, ya sea mediante la activación de condiciones preexistentes o el desarrollo de nuevos cuadros en relación directa o indirecta con el estado grávido. Las enfermedades propias del sistema neurológico no son excepción a esto, pudiendo observarse complicaciones neurológicas secundarias a patologías del embarazo, tales como encefalopatía de Wernicke en hiperémesis gravídica y encefalopatía posterior reversible (PRES) en eclampsia, así como también manifestaciones de otros cuadros neurológicos, siendo ejemplos de esto epilepsia, enfermedades cerebrovasculares (infartos cerebrales, hemorragias, trombosis venosa cerebral), neoplasia intracerebral y patologías neurológicas periféricas (miastenia gravis, hernia discal y neuropatías por atrapamiento)<sup>1</sup>.

En este contexto, y ante la aparición de síntomas o signos sugerentes de alteraciones del sistema nervioso en una mujer gestante, es necesario tener presente el amplio espectro de diagnósticos diferenciales implicados. De acuerdo con estadísticas norteamericanas, la causa más común de convulsiones durante el embarazo es la epilepsia preexistente<sup>2</sup>. En el caso de un primer cuadro convulsivo que se presenta en una mujer embarazada sin antecedentes, deben descartarse necesariamente eclampsia, desórdenes parenquimatosos cerebrales, y alteraciones metabólicas como hiponatremia e hipoglicemia.

Entre 0,3% y 0,5% de todos los embarazos ocurren en mujeres con epilepsia<sup>3</sup>. De éstas, cerca del 90% cursa con un embarazo sin complicaciones<sup>4</sup>. Sin embargo, existe un riesgo materno y fetal aumentado con respecto a la población general<sup>5</sup>. La evidencia es en muchos casos controversial respecto a estos riesgos, el uso de anticonvulsivantes y los efectos de éstos en la madre y el feto, entre otros aspectos, variando las recomendaciones en cuanto al manejo de estas pacientes, muchas veces según la experiencia local.

El objetivo de la siguiente revisión es discutir sobre la evidencia reciente respecto al manejo de la paciente portadora de epilepsia durante el embarazo, de manera de unificar las recomendaciones propuestas a nivel internacional para su aplicación clínica a nivel local.

## EPILEPSIA DURANTE EL EMBARAZO

Si bien es cierto la mayoría de los embarazos en pacientes con epilepsia cursa de manera normal con buenos resultados al final del mismo, la epilepsia es una entidad que

hay que tener en consideración al momento de enfrentarse con una paciente. Esto debido a los riesgos asociados a la enfermedad, tanto para la madre como para el feto, ya sea por la epilepsia en sí, por los fármacos anticonvulsivos que usa o por otros factores relacionados con la enfermedad.

Se describe un aumento de 10 veces en la mortalidad materna al comparar mujeres embarazadas con epilepsia y aquellas sin esta enfermedad<sup>6</sup>. En la misma revisión se encontró que en gestantes con epilepsia existe un aumento de la prevalencia de complicaciones del embarazo tales como aborto espontáneo, hemorragia ante parto y posparto, desórdenes hipertensivos, inducción del parto, cesáreas, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y recién nacidos (RN) de pretérmino. Además, se vio que el riesgo de ciertas complicaciones como hemorragia posparto, inducción del trabajo de parto, RCIU e ingreso a la UCI neonatal, era significativamente mayor en mujeres con epilepsia expuestas a drogas antiepilépticas, en especial en caso de politerapia en comparación a monoterapia.

En un estudio realizado en Noruega<sup>7</sup> se observó un mayor riesgo de preeclampsia, metrorragia, inducción del parto y cesárea en embarazadas con epilepsia, estas complicaciones estarían aún más asociadas al uso de fármacos antiepilépticos. En el caso de la preeclampsia el riesgo de desarrollar esta enfermedad durante el embarazo disminuye ante altos niveles séricos de ácido fólico y por el contrario, un aumento del riesgo en mujeres expuestas a antagonistas del ácido fólico como carbamazepina y fenitoína, ambos fármacos usados en el tratamiento de la epilepsia.

Se describe un aumento de 5 veces del riesgo de sangrado genital precoz en mujeres con epilepsia usando fármacos anticonvulsivos, lo cual se debería a que estas drogas producen una deficiencia de ácido fólico y una alteración en el metabolismo de los factores de coagulación dependientes de vitamina K<sup>7</sup>.

Respecto al desarrollo de crisis convulsivas durante el embarazo es importante considerar el efecto nocivo que tienen las convulsiones sobre la madre y el RN, con mayor riesgo de abortos, epilepsia en el RN y retraso en el desarrollo<sup>8</sup>. Al evaluar el efecto que tiene el embarazo sobre el control de las crisis convulsivas en pacientes con epilepsia los resultados son variados. "European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy" describe que 58,3% de las mujeres con epilepsia no presentan convulsiones durante el embarazo, 15,9% tiene una disminución de las convulsiones y 17,3% presentan un aumento de las mismas. En otro estudio<sup>7</sup> se observó que 37% de las mujeres con epilepsia presentaron convulsiones durante el embarazo y 12% de las mujeres requirieron cesárea

producto de la epilepsia. El riesgo de convulsiones aumenta en relación al momento del parto, pero éstas se observarían en menos del 2% de las mujeres con epilepsia.

Para mujeres con epilepsia el embarazo conlleva mayor riesgo, son más susceptibles a tener epilepsia refractaria con serias comorbilidades. Existen factores relacionados con el uso del tratamiento antiepiléptico que tienen un efecto importante en este riesgo aumentado. Entre éstos se encuentran la falta de adherencia al tratamiento por la preocupación materna en torno a la teratogenicidad del fármaco y los cambios farmacocinéticos de la droga durante el embarazo, con aumento en el Clearance y disminución en los niveles séricos de ciertos fármacos anticonvulsivos. Un ejemplo de esto es el caso de la lamotrigina; se ha visto un aumento en las convulsiones tónico clónicas generalizadas en embarazadas con epilepsia en tratamiento con este fármaco como monoterapia, quienes tienen mayor riesgo de presentar un deterioro en el control de sus crisis convulsivas desde el primer al segundo trimestre de gestación y son más susceptibles de requerir un aumento en la dosis del fármaco, por lo tanto se hace necesario realizar un control seriado de los niveles séricos de lamotrigina durante el embarazo<sup>9</sup>.

Existe una relación inversa entre años libres de crisis convulsivas previos a la gestación y la probabilidad de presentar convulsiones durante y después del embarazo. Se ha visto una disminución del riesgo de convulsiones entre 50% y 75% en mujeres que no presentaron crisis convulsivas un año previo al embarazo<sup>10</sup>. Mujeres que han presentado convulsiones en los dos años previos a la concepción tienen un riesgo mayor de desarrollar convulsiones en periodo antenatal, intraparto y posparto, en comparación a mujeres con epilepsia en las que su última crisis fue hace más de dos años<sup>11</sup>. Además existiría una relación directa entre años de enfermedad de la madre y el riesgo de alteración del patrón convulsivo durante el embarazo<sup>10</sup>.

La epilepsia en mujeres embarazadas tiene una importante asociación con el desarrollo de malformaciones congénitas en el feto, expuestas a drogas antiepilépticas. Al comparar la frecuencia de anomalías fetales en los distintos grupos nos encontramos con 4,6% en no medicadas, 6,9% en embarazadas usuarias de fármacos antiepilépticos y esto aumenta a 9,1% en casos de politerapia. Existiría un aumento de 2 a 3 veces en los índices de malformaciones congénitas mayores entre mujeres que recibieron terapia anticonvulsivante<sup>11</sup>.

Dentro de las malformaciones congénitas que pueden afectar a un feto hijo de madre con epilepsia y expuesto a drogas antiepilépticas, las más preponderantes son las hendiduras orofaciales. Un estudio desarrollado en Estados Unidos se enfocó en el desarrollo de defectos del tubo neural (DTN) en hijos de embarazadas con epilepsia<sup>8</sup>. En el caso de ácido valproico y carbamazepina, ambos se han asociado con el desarrollo de defectos del tubo neural (anomalías del sistema nervioso central y sus membranas,

resultando en falla del proceso de neurulación o desarrollo anormal del tubo neural), clasificados en abiertos o cerrados según si están o no cubiertos por piel. Algunas investigaciones han destacado a la espina bífida como el defecto específico asociado a la exposición a estos dos fármacos, con una prevalencia de 1% a 2% en el caso del ácido valproico y 0,5% con carbamazepina. En otro estudio realizado en Holanda se encontró una prevalencia de espina bífida de 5,4% con ácido valproico, y además los niños hijos de madre con epilepsia que lo desarrollaron fueron expuestos a dosis mayores del fármaco ( $1.640 \pm 136$  mg/día) en comparación a los que no presentaron espina bífida ( $941 \pm 48$  mg/día).

Entre los DTN asociados a la exposición a drogas antiepilépticas encontramos primariamente el mielomeningocele y anencefalia.

Se ha descrito a la deficiencia de ácido fólico como un potencial mecanismo de teratogenicidad de los fármacos anticonvulsivos. El ácido fólico actúa como coenzima necesaria para el desarrollo de glóbulos rojos y blancos y desarrollo de una función adecuada del sistema nervioso central. Se han encontrado niveles séricos de ácido fólico significativamente menores en mujeres embarazadas con epilepsia que presentaron resultados anormales en sus embarazos. Se ha demostrado una reducción del riesgo de malformaciones en general, y de DTN específicamente, en mujeres tomando ácido fólico desde antes de la concepción, pero no está claro el efecto protector del ácido fólico en el caso de embarazadas con epilepsia y usuarias de drogas antiepilépticas. Al momento de indicar suplementación con ácido fólico hay que tener en cuenta que existe un aumento en el metabolismo de éste durante el embarazo, junto a una variación personal de los requerimientos para cada mujer según la efectividad en la metabolización del ácido fólico. Embarazadas en tratamiento con ácido valproico o carbamazepina a pesar de la suplementación con ácido fólico de todas maneras deben recurrir a una ecografía prenatal diagnóstica en búsqueda de defectos del tubo neural en el feto<sup>8</sup>.

Las mujeres portadoras de esta patología deben ser informadas sobre la posibilidad de presentar un cambio en la frecuencia de las convulsiones durante el embarazo, mayor riesgo de complicaciones, el riesgo aumentado de transmisión genética de una mayor predisposición a desarrollar epilepsia en el hijo, además del riesgo de malformaciones congénitas mayores.

#### EFFECTOS DE LOS ANTICONVULSIVOS EN EL FETO

Como se mencionó anteriormente, en mujeres con epilepsia en tratamiento con fármacos anticonvulsivos existe mayor riesgo de malformaciones congénitas, en comparación a mujeres sin anticonvulsivos<sup>12</sup>. Las malformaciones congénitas más comúnmente asociadas a anticonvulsivos son las asociadas al desarrollo del tubo neural, defectos

congénitos del corazón y el tracto urinario, anomalías esqueléticas y paladar hendido<sup>13</sup>.

Dentro de los anticonvulsivantes más utilizados, se encuentra el ácido valproico, el cual tiene mayor teratogenicidad sobre el tubo neural, responsable del 1%-2% de los casos de espina bífida en el feto. Sin embargo, se ha visto que debe existir una predisposición genética para que se presenten estas malformaciones; el ácido valproico no es el único responsable. La exposición materna a valproato durante el primer trimestre de gestación aumenta el riesgo de malformaciones congénitas mayores<sup>15</sup>. Este riesgo de malformación es dependiente de la dosis, pero aún no se ha establecido una dosis segura<sup>16</sup>. En un estudio holandés, donde se analizaron 34 recién nacidos de pretérmino que habían sido expuestos a ácido valproico durante el embarazo, se observó un aumento de 10 a 20 veces el riesgo de desarrollar defectos del tubo neural, en comparación a la población general<sup>17</sup>. Los resultados de los registros de embarazo y estudios de cohorte sugieren que existe mayor teratogenicidad y resultados adversos del neurodesarrollo con ácido valproico que con otros fármacos anticonvulsivos<sup>18</sup>.

Se ha observado que, al igual que el ácido valproico, la carbamazepina tiene estrecha relación con malformaciones congénitas del tubo neural, en particular de espina bífida<sup>19</sup>.

Con respecto al uso de fenitoína durante el embarazo, se ha observado que dentro de las principales anomalías congénitas relacionadas se encuentran las fosas orofaciales, malformaciones cardíacas y defectos genitourinarios<sup>19</sup>. En relación al uso de fenobarbital, se ha visto asociado con mayor frecuencia a malformaciones cardíacas, estructuras orofaciales y urogenitales<sup>19</sup>. En cuanto al uso de topiramato, se ha visto mayor incidencia en el desarrollo de hendiduras orales<sup>20</sup>.

En diversos estudios de exposición de lamotrigina y levetiracetam durante la gestación se ha visto menor incidencia de malformaciones congénitas. En el registro internacional de lamotrigina en el embarazo no se obtuvieron resultados concluyentes que relacionen la lamotrigina con malformaciones congénitas<sup>21</sup>. El levetiracetam está asociado a un bajo riesgo de malformaciones congénitas mayores cuando se usa como monoterapia<sup>22</sup>.

#### NIVELES DE ANTICONVULSIVANTES EN EL EMBARAZO

Durante el embarazo se ha observado alteración en el metabolismo de algunos fármacos, particularmente a nivel del primer paso hepático, la depuración renal y el volumen de distribución, además de disminuir la absorción gastrointestinal y la unión a proteínas plasmáticas. Por esta razón, la dosis de medicación podría requerir un ajuste, lo cual se debe realizar según el grado de control de las crisis convulsivas, independiente de que el nivel libre o total del anticonvulsivo esté disminuido<sup>23</sup>.

Dentro de los fármacos que podrían requerir un monitoreo más estricto se encuentran levetiracetam, lamotrigina,

fenitoína y topiramato. La depuración del levetiracetam aumenta durante el embarazo, disminuyen gradualmente las concentraciones plasmáticas, especialmente durante el tercer trimestre. En un estudio que incluyó a 15 mujeres embarazadas en tratamiento con levetiracetam en monoterapia, se observó que la mitad de las pacientes experimentaron aumento en la frecuencia de las crisis convulsivas durante el embarazo, lo que sugiere que es fundamental una vigilancia clínica estrecha<sup>24</sup>. Con respecto a la lamotrigina, el Clearance aumenta de 2 a 3 veces durante el embarazo, alcanzando su máximo durante el segundo trimestre. Por lo tanto, es fundamental mantener un monitoreo estrecho durante el segundo y tercer trimestre, para mantener controladas las crisis convulsivas, y durante el período posparto temprano para evitar toxicidad<sup>24</sup>.

En el caso del topiramato, se ha visto que las concentraciones séricas disminuyen en 30%, aumentando la frecuencia de crisis convulsivas<sup>25</sup>.

Otro ejemplo de anticonvulsivante que modifica sus concentraciones durante el embarazo es el ácido valproico, el cual está unido fuertemente a proteínas plasmáticas (88% a 92%), Este hecho limita la interpretación de su farmacocinética, sumándole las diversas fluctuaciones en la concentración sérica y su índice terapéutico amplio. Por esto, los ajustes de dosis durante el embarazo se realizan según la observación clínica, en combinación con el monitoreo terapéutico de la medicación<sup>26</sup>.

#### RECOMENDACIONES

##### *Manejo preconcepcional*

La condición de epilepsia no constituye una contraindicación para el embarazo, sin embargo la consejería preconcepcional es esencial para toda mujer en edad fértil portadora de epilepsia, dado que los riesgos de complicaciones pueden minimizarse mediante intervenciones previas al embarazo y en las primeras semanas de éste.

Es importante considerar en primer lugar, en las mujeres que sean tratadas con anticonvulsivantes, que dichos fármacos son inductores del citocromo P-450 hepático, por lo tanto, disminuyen los niveles plasmáticos disponibles de anticonceptivos hormonales. En este contexto, si se desea evitar embarazo, sería prudente la recomendación para dichas mujeres del uso de dispositivos implantables como método anticonceptivo de elección, o bien asociación a espermicidas o métodos de barrera<sup>27</sup>.

Cuando existe deseo de concepción, se recomienda la suplementación con ácido fólico, iniciada idealmente 3 meses previos al embarazo y mantenida durante todo el primer trimestre. Si bien en población general la dosis sugerida es de 0,4 a 0,8 mg diarios, en mujeres consideradas de más riesgo, la dosis sugerida asciende a 4 mg diarios, incluyéndose dentro de este grupo a aquellas con antecedentes de hijo previo

con defecto de tubo neural, y a aquellas en tratamiento con fármacos anticonvulsivantes, especialmente carbamazepina y ácido valproico<sup>28</sup>. Dicha recomendación nace de la asociación observada entre bajos niveles de folato y riesgo de malformaciones fetales mayores, sin embargo la evidencia disponible es insuficiente para establecer que dosis altas constituyan un beneficio respecto a la recomendada para el resto de las mujeres<sup>19</sup>.

En cuanto al tratamiento con fármacos antiepilépticos, es esencial determinar si el diagnóstico de epilepsia es de certeza, y si requiere manejo con medicamentos. En caso de decidir suspensión del tratamiento, de forma conjunta con neurólogo tratante y la paciente, se recomienda que esto sea entre 6 y 12 meses previo a la concepción, dado que el riesgo de recurrencia del síndrome convulsivo es mayor en este período<sup>29</sup>. De mantenerse manejo farmacológico, la elección de éste dependerá de la paciente en cuestión, y la terapia debe optimizarse previo al embarazo, siendo excepción a esto el ácido valproico, dada su mayor asociación a efectos teratogénicos y alteraciones del desarrollo neurológico<sup>18</sup>.

### *Embarazo*

Una vez establecida la gestación, la recomendación es continuar, o iniciar, si aún no se ha hecho, la suplementación con ácido fólico y mantener ésta durante todo el primer trimestre, e idealmente todo el embarazo.

En cuanto al diagnóstico antenatal de malformaciones mayores, existen dos modalidades disponibles: medición de los niveles séricos maternos de alfafetoproteína (AFP) y estudio ultrasonográfico de alta resolución, practicado por personal entrenado. El uso de ambos permitirá diagnosticar en el 94% al 100% de los casos de defectos del tubo neural<sup>30</sup>, permitiendo planificar el momento y vía ideal de parto. La mayor especificidad se lograría mediante la medición de AFP y acetilcolinesterasa (AChE) en líquido amniótico, sin embargo, dado los riesgos que conlleva la amniocentesis, este procedimiento debiera reservarse para los casos en que no es posible descartar malformaciones mediante ecografía o ante la necesidad de cariotipo.

Frente al uso de terapia farmacológica anticonvulsiva, las recomendaciones incluyen usar la menor dosis posible para lograr efecto terapéutico, idealmente como monoterapia y evitar los cambios a fármacos alternativos durante el embarazo<sup>28</sup>. Mantener la dosis lo más baja posible durante la concepción y organogénesis, pero considerar que la dosis frecuentemente requerirá ser aumentada durante el tercer trimestre para reducir el riesgo de convulsiones durante el parto<sup>8</sup>. La monitorización de niveles plasmáticos de estos fármacos, en caso de estar disponible, se recomienda entre las semanas 5 y 6 de gestación, en la semana 10, y posteriormente una vez por trimestre; los fármacos que podrían requerir un seguimiento más cuidadoso son lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenitoina y topiramato<sup>19</sup>. De esta forma lograr como objetivo de la terapia anticonvulsiva un control óptimo

de las convulsiones y los menores efectos adversos posibles<sup>11</sup>.

El uso profiláctico de vitamina K (10 a 20 mg/día) durante el último mes de embarazo en mujeres tratadas con anticonvulsivantes es controversial. El objetivo de este sería evitar la enfermedad hemorrágica neonatal precoz debida a deficiencia de factores de coagulación dependientes de vitamina K, sin embargo, las guías actuales concluyen que no existiría evidencia suficiente para generar una recomendación a favor o en contra de esta práctica<sup>19</sup>. Considerar que ésta no sustituye la suplementación de vitamina K intramuscular al recién nacido.

### *Parto y posparto*

La vía de parto dependerá de las condiciones obstétricas, siendo de elección el parto vaginal, sin embargo, podría plantearse la cesárea electiva en mujeres con convulsiones frecuentes durante el último trimestre de embarazo o en aquellas con antecedente de estatus epiléptico durante el estrés severo<sup>31</sup>.

En el caso de convulsiones durante el trabajo de parto, éstas deben tratarse con benzodiazepinas endovenosas, siendo de elección lorazepam<sup>32</sup>. Se recomienda la monitorización fetal continua en casos de convulsiones, así como también durante al menos una hora luego de la administración de benzodiazepinas<sup>33</sup>.

Durante el posparto es importante el reajuste de dosis de anticonvulsivos, en caso de que éstas hayan sido modificadas durante el embarazo. La lactancia materna no se encuentra contraindicada, y no existe evidencia actual que demuestre efectos en el recién nacido frente a la exposición a estas drogas en la lactancia<sup>19</sup>.

## CONCLUSIÓN

Al enfrentarse a una paciente con epilepsia con deseos de embarazo o embarazada es importante tener en cuenta los riesgos que conlleva, tanto para la madre como para el feto, a consecuencia de la propia enfermedad o los fármacos antiepilépticos que utiliza. Frente a esta situación cobra importancia la educación y entrega oportuna de información relevante, así como lograr un manejo óptimo de la patología previo a la concepción. Esto incluye los ajustes de la terapia farmacológica, de manera de lograr un tratamiento eficaz con la dosis más baja posible e idealmente en monoterapia, tratando de evitar en lo posible el uso de ácido valproico.

En cuanto a las recomendaciones para el manejo durante la gestación, considerar el aporte de ácido fólico, evitar realizar cambios en la terapia farmacológica durante el embarazo y enfatizar en la adherencia al tratamiento. A pesar de realizar las prevenciones adecuadas se debe tener presente la necesidad de control frecuente por médico especialista y de realizar ecografías prenatales en búsqueda de malformaciones congénitas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. BORGELT, LM, HART, FM, & BAINBRIDGE, JL (2016). Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies. *International Journal of Women's Health*, 8, 505-517.
2. VIAL L, ALLOTEY J, CHEONG-SEE F, ET AL. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, Agosto 2015.
3. BORTHEN I, EIDE MG, DALTVÆIT AK, GILHUS NE. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011; 10, 1111.
4. YERBY MS. Clinical care of pregnant women with epilepsy: Neural tube defects and folic acid supplementation. International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 44: 33-40, 2003.
5. EDEY S, MORAN N, NASHEF L. SUDEP and epilepsy related mortality in pregnancy. *Epilepsia*, 55(7): e72-e74, 2014
6. VAJDA FJ, HITCHCOCK A, GRAHAM J, O'BRIEN T, LANDER C, EADIE M. Seizure control in antiepileptic drugSáez M, David, & Fuentes S, Paulo. (2010). Neurología y embarazo. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 48(4), 279-291
7. DILIP R. Neurological Disorder in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33: 362-71.
8. MACDONALD, SC, BATEMAN, BT, McELRATH, TF, HERNÁNDEZ-DÍAZ, S. (2015). Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA Neurology*, 72(9), 981-8.
9. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998; 51: 944.
10. BORGELT, LM. H-treated pregnancy. *Epilepsia*, 49(1): 172-175, 2008.
11. RICHMOND J, KRISHNAMOORTHY, ANDERMANN E, BENJAMIN A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004, 190, 371-9.
12. HOLMES LB, HARVEY EA, COULL BA, ET AL. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1132.
13. TOMSON T, BATTINO D, BONIZZONI E, ET AL. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10: 609.
14. FINNELL R, GOULD A, SPIEGELSTEIN O. Pathobiology and Genetics of Neural Tube defects. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl 3): S14-S23
15. VEIBY G, DALTVÆIT AK, ENGELSEN BA, GILHUS NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 2130.
16. VAJDA FJ, O'BRIEN TJ, GRAHAM JE, ET AL. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology* 2013; 81: 999.
17. LINDHOUT D, OMTZIGT JG, CORNEL MC. Spectrum of neural-tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42: 111.
18. TOMSON T, MARSON A, BOON P, ET AL. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015; 56: 1006.
19. HARDEN CL, MEADOR KJ, PENNELL PB, FRENCH JA, HAUSER WA, WIEBE S, GRONSETH GS, THURMAN D, MEADOR KJ, KOPPEL BS, KAPLAN PW, ROBINSON JN, GIDAL B, HOVINGA CA, WILNER AN, VAZQUEZ B, HOLMES L, KRUMHOLZ A, FINNELL R, LE GUEN C. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73: 133.
20. FDA Drug Safety Communication: Risk of oral clefts in children born to mothers taking Topamax (topiramate). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245085.htm>; U.S. Food and Drug administration, 2011.
21. CUNNINGTON M, FERBER S, QUARTEY G, International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia* 2007; 48: 1207.
22. MAWHINNEY E, CRAIG J, MORROW J, ET AL. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013; 80: 400.
23. STEVEN C SCHACHTER, MD. Risks associated with epilepsy and pregnancy. Up to Date 2016.
24. REISINGER TL, NEWMAN M, LORING DW, ET AL. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 13.
25. WESTIN AA, NAKKEN KO, JOHANNESSEN SI, ET AL. Serum concentration/dose ratio of topiramate during pregnancy. *Epilepsia* 2009; 50: 480.
26. Efectos teratógenos de la epilepsia y de los fármacos anti-epilépticos. *Rev Neurol* 2002; 35(Supl 1): S135-S143. (holi de quien es esta referencia?? para ponerlo en apa)
27. BURGOS S., NELSON, & PARRA A., MANUEL. (2004). Epilepsia y anticonceptivos. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 69(6), 470-5.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. Seizure disorders in pregnancy. ACOG educational bulletin 231. Washington, DC, 1996.
29. CHADWICK, D. The discontinuation of AED therapy. In: *Recent Advances in Epilepsy*, Pedley, TA, Meldrum, BS (Eds), 1985; 2: 111.
30. NADEL AS, GREEN JK, HOLMES LB, ET AL. Absence of need for amniocentesis in patients with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein and normal ultrasonographic examinations. *N Engl J Med* 1990; 323: 557.
31. HILLESMAA VK, BARDY A, TERAMO K. Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 499.
32. YERBY MS. Problems and management of the pregnant woman with epilepsy. *Epilepsia* 1987; 28 Suppl 3: S29.
33. WALKER SP, PERMEZEL M, BERKOVIC SF. The management of epilepsy in pregnancy. *BJOG* 2009; 116: 758