

Guía clínica. Epilepsia en la mujer embarazada y en edad fértil

Perfecto O. González-Vargas^{1*}, Yamil Matuk-Pérez^{2*}, José L. Sosa-Hernández³,
Gerardo Quiñones-Canales⁴, Sandra E. Silva-Sánchez⁵, Gerónimo Aguayo-Leyte⁶, Sergio Medina-
Benitez⁷, Jorge M. Ibarra-Puig⁸, María del C. Loy-Gerala⁹ y Elvira Castro-Martínez¹⁰

¹Hospital Perinatal Mónica Pretelini, Toluca, Edo. de México; ²Hospital General de Querétaro, Querétaro; ³Hospital General de Alta Especialidad Dr. Juan Graham Casanus, Villahermosa, Tabasco; ⁴Hospital Dr. Santiago Ramón y Cajal, ISSSTE, Durango; ⁵Hospital Central del Estado de Chihuahua, Chihuahua; ⁶Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes; ⁷Hospital General ISSSTE Zacatecas, Zacatecas; ⁸Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México; ⁹Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez Navarro, Puebla; ¹⁰Hospital General Dr. Manuel Gea González e Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco, Ciudad de México. México

Resumen

Las mujeres en edad fértil y las mujeres embarazadas tienen modificaciones fisiológicas que hacen pensar en forma particular sobre la epilepsia y el manejo de los fármacos antiepilépticos en ellas. En estas guías se abordan los efectos de la epilepsia en los aspectos ginecológicos y obstétricos de la mujer, con una serie de recomendaciones con sustento en la medicina basada en la evidencia.

Palabras clave: Epilepsia. Mujer. Edad fértil. Embarazo.

Clinical guide. Epilepsy in pregnancy and women in childbearing age

Abstract

Women of childbearing age and pregnant women have physiological modifications that make think in a particular way about epilepsy and the management of antiepileptic drugs in them. These guidelines address both the effects of epilepsy in the gynecological and the obstetric aspects of the woman, with a series of recommendations based on evidence-based medicine.

Key words: Epilepsy. Woman. Childbearing age. Pregnancy.

Correspondencia:

Perfecto Oscar González-Vargas

E-mail: ogv1804@yahoo.com

Yamil Matuk Pérez

E-mail: dryamilmatuk@hotmail.com

Fecha de recepción: 31-01-2019

Fecha de aceptación: 28-02-2019

DOI: 10.24875/RMN.M19000048

Disponible en internet: 09-08-2019

Rev Mex Neuroci. 2019;20(2):49-55

www.revexneurociencia.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La epilepsia en la mujer en edad fértil y en la mujer con epilepsia (MCE) conlleva una serie de cambios fisiológicos como son la interacción de los fármacos antiepilépticos (FAE) con los anticonceptivos, cambios en la fertilidad, cambios inherentes al embarazo mismo, a la modificación hormonal, una serie de riesgos de malformaciones congénitas (MC) por los FAE, y modificaciones obstétricas (incluida la lactancia) que necesitan los conocimientos y recomendaciones necesarias para un control adecuado de las crisis epilépticas (CE) en la MCE. Esta es la razón principal para redactar las presentes guías por parte del PPE.

¿Cuáles son las recomendaciones de la mujer con epilepsia en edad fértil?

Según las estadísticas del INEGI, en México hay 61.4 millones de mujeres, que representan más de la mitad de la población nacional (51.4%)¹; muchas de ellas se encuentran en edad fértil y tienen altas probabilidades de tener un embarazo.

Los FAE que son inductores enzimáticos (FAE-IE) (PTH, topiramato [TPM], fenobarbital [PB], oxcarbamazepina [OXC], carbamazepina [CBZ]) modifican en forma directa la concentración de hormonas; el valproato (VPA) se asocia con un incremento de testosterona sérica y los riesgos de hirsutismo, amenorrea de origen central, hiperandrogenemia e infertilidad. Los riesgos de infertilidad pueden ser de hasta un 10% mayores a los de la población general y es mayor con la politerapia, con la epilepsia del lóbulo temporal y el uso de PB². Los FAE tienen una relación bidireccional con los anticonceptivos hormonales³; existen variaciones en la concentración sérica de los FAE, que depende del mecanismo de acción de estos y el tipo de anticoncepción elegida⁴. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los CDC, los anticonceptivos orales de progesterona y combinados, así como los parches anticonceptivos y los anillos vaginales, no se recomiendan como de primera línea para la anticoncepción en mujeres que toman FAE-IE; puede utilizarse la medroxiprogesterona y los implantes de levonorgestrel en mujeres que toman FAE-IE. Se recomienda no combinar LMT y métodos anticonceptivos que contienen estrógenos debido al riesgo de descontrol de las CE. Y se recomienda el uso de DIU como anticonceptivo de elección para la MCE⁵.

¿Debe suspenderse el tratamiento con fármacos antiepilépticos en la mujer con epilepsia embarazada?

En una revisión de la Academia Americana de Neurología (AAN) en el año 2009 no se encontraron estudios con niveles de evidencia altos que indicaran una modificación en la frecuencia de las CE en el embarazo, por lo que la información es limitada. Existe de un 84 a un 92% de probabilidad de continuar el embarazo con adecuado control si la MCE se encontraba libre de crisis en los 9 a 12 meses previos al embarazo⁶.

En la mujer embarazada con epilepsia (MEE) se sugiere que el uso de FAE sea con monoterapia y con dosis bajas de FAE. Preferentemente deben evitarse los FAE con mayor riesgo de teratogenicidad, como el VPA, que ha demostrado aumentar este riesgo hasta en un 13.8%⁷. Se considera que el mayor riesgo de MC es en el primer trimestre del embarazo, así que una vez concluida la formación del tubo neural (segundo y tercer trimestre del embarazo), la contraindicación para suspender VPA es relativa, y, en forma general, el cambio de cualquier FAE durante el embarazo no es recomendable por el riesgo de descontrol de CE⁸. La PTH, el PB y el TPM han demostrado un riesgo intermedio de MC, y en cambio, con lamotrigina, CBZ y levetiracetam (LEV) se han demostrado bajas tasas de dichas malformaciones⁷.

La frecuencia de CE se incrementa cuando las pacientes dejan de tomar su FAE, por lo que las pacientes deben tener control de las CE y buena disciplina en la ingesta de su FAE. Es frecuente que las MEE suspendan el FAE por el temor sobre los riesgos de MC del feto, por las náuseas y vómitos asociado al embarazo, los cambios farmacocinéticos de los FAE y por el insomnio; incluso es frecuente que los médicos tratantes suspendan los FAE, a pesar de ser contraproducente, ya que se ha demostrado que, durante una CE, el producto sufre anoxia, taquicardia fetal, contracciones uterinas, aumento de riesgo para parto pretérmino y bajo peso al nacer. Un estudio en Canadá demostró que hasta un 30% de los neurólogos desconocen las complicaciones obstétricas de la MEE. Y como es de inferir, el ginecoobstetra tiene también gran desconocimiento de la MEE⁹⁻¹¹.

La planeación del embarazo demuestra que hay un mejor control de las CE y una aparente mejora en las complicaciones obstétricas del parto.

¿Cuál es el fármaco antiepiléptico que debe utilizarse en la mujer embarazada con epilepsia?

No existe un FAE de primera elección en la MEE, y el FAE debe ser el adecuado para el tipo de epilepsia que padece la paciente. Se han descrito MC mayores en productos de aquellas MEE que tomaron FAE durante su embarazo. En estos casos se han reportado MC estructurales, entre ellas hipospadias, defectos del cierre del tubo neural, cardiopatía congénita y labio y paladar hendido; también se han descrito efectos teratogénicos cognitivos a largo plazo (niños en edad escolar), sobre todo con ingesta de VPA durante el embarazo, aunque los estudios no son concluyentes⁷. El riesgo de MC con los FAE varía según el tipo de FAE utilizado, la dosis y si se utiliza en mono o politerapia; en general, el promedio de riesgo de MC con FAE varía entre un 4 y un 14%, mientras que en la población abierta el riesgo de MC es de un 3%. El riesgo de MC con CBZ es de un 2.2%, con LMT es de un 3.2%, con PTH es de un 3.7% y arriba del 13% para el VPA; es de señalar que la CBZ y la LMT tienen un 3% de riesgo de MC. Cuando se usa en politerapia, los riesgos de MC con VPA pueden incrementarse hasta un 13.8%, sobre todo defectos del tubo neural (DTN). En las MCE que han tenido un producto con MC, en embarazos subsecuentes el riesgo de MC con el uso de FAE se incrementa hasta un 16.8%. Existe una disminución en los niveles séricos de CBZ, LMT, PTH y LEV con el embarazo, por lo que debe realizarse una determinación sérica de los FAE señalados en forma preconcepcional y en el primer trimestre del embarazo. En países desarrollados, los FAE más utilizados son la LMT y el LEV, y en nuestro país se considera de mayor uso la CBZ y, paradójicamente, el VPA¹¹⁻¹³.

¿Cuál es el abordaje y tratamiento de las crisis epilépticas descontroladas en la mujer embarazada con epilepsia?

La presencia de CE en el embarazo puede ser debida a tres circunstancias: por descontrol de CE en la MEE, como inicio de las CE y por problemas obstétricos. La primera de estas circunstancias es la más común y el motivo principal es la falta de apego al tratamiento antiepiléptico; esto también sucede con la MEE, por lo que se debe investigar y persuadir a la adherencia terapéutica. Deben considerarse otros factores, como los genéticos, los cambios séricos del FAE, la supresión de sueño, el estrés y la hiperemesis

gravídica propia del embarazo. El manejo del descontrol de las CE en la MEE debe seguir el mismo protocolo que en cualquier otro paciente con epilepsia. A pesar de lo grave que resulta una CE, este no aumenta su frecuencia en las MEE.

Una vez controladas las CE, se debe reiniciar con el FAE que tomaba la paciente si es que el motivo fue la indisciplina; en su caso, ajustar el tratamiento con el FAE de acuerdo con el tipo de epilepsia y con la dosis adecuada^{14,15}.

¿Cuáles son las complicaciones obstétricas en la mujer embarazada con epilepsia?

Hay disyuntiva en cuanto al aumento de los riesgos obstétricos en las MEE; anteriormente no existía evidencia que así lo confirmara, pero en estudios recientes se han demostrado riesgos de presentar preeclampsia, infección materna, desprendimiento de placenta, cesáreas de emergencia, riesgo de muerte fetal, abortos, infecciones neonatales, riesgo de asfixia neonatal con Apgar menor de 5 puntos en el primer minuto, hipoglucemia neonatal e hipoxia neonatal^{16,17}.

¿Cuál es la utilidad del ácido fólico y la vitamina K en la mujer embarazada con epilepsia?

Una de las MC del sistema nervioso central más frecuentes son los DTN. Los receptores de folato son críticos para la formación del tubo neural y las crestas neurales fetales. La deficiencia de folato origina una reducción en la capacidad mitótica de las células de las crestas neurales o del tubo neural; el ácido fólico es la forma sintética del folato (vitamina B9). México es uno de los países con mayor frecuencia de DTN. La recomendación mundial (OMS) es que las mujeres en edad fértil tengan en forma suplementaria 0.4 a 0.8 mg de ácido fólico diario, pues se calcula que hasta un 75% de ellas no consume la dosis óptima de ácido fólico; sin embargo, para la prevención de DTN, la dosis es mayor. No hay un consenso sobre la dosis mayor, y lo que se busca es que se logren niveles tisulares elevados de este en las primeras semanas del embarazo, tiempo en el que se forma el tubo neural.

Como un gran porcentaje de MCE tienen embarazos no planeados, se recomienda utilizar en forma diaria el ácido fólico; debe ser por al menos un mes previo al embarazo si es que se planea este y se debe continuar durante al menos el primer trimestre. Se considera que

además de la reducción de los DTN, se pueden reducir malformaciones como es el paladar hendido.

Si existe historial de un producto con DTN, la recomendación diaria es de 4 o bien 5 mg de ácido fólico, dado la falta de efectos adversos de esta vitamina. Se calcula una reducción de hasta un 85% del riesgo de presentar un DTN. Esta recomendación es sobre todo con las MCE que tienen politerapia o bien uso de VPA¹⁸⁻²⁰.

En cuanto a la vitamina K, anteriormente se propuso que si se brindaban dosis de dicha vitamina en el tercer trimestre a las MEE, se podrían prevenir hemorragias intracraneales en los neonatos. Se pensó que en las MEE que tomaban FAE-IE (CBZ, PG, PHT), se incrementaba el riesgo de dicha complicación hemorrágica en sus productos. En un estudio de más de 600 pacientes se demostró que no aumentaron los riesgos de hemorragias en los productos de las MEE que tomaban los FAE citados comparados con controles; por lo tanto, no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de vitamina K en MEE^{7,21}.

¿Es segura la lactancia en la mujer embarazada con epilepsia?

Los beneficios de la lactancia materna están bien demostrados, incluso es beneficiosa para la madre, pues en ella disminuye el riesgo de depresión posparto además de generar un vínculo psicobiológico con el producto; por otro lado, la BHE en los neonatos no se encuentra formada completamente, por lo que son susceptibles al daño por fármacos. Por ello debe hacerse un adecuado análisis de riesgo-beneficio.

Las pacientes se confunden pues reciben diferente información del obstetra, el neonatólogo y del neurólogo, esto, sumado al concepto social de que la MCE no puede lactar. Se ha estudiado que la lactancia tiene variaciones

geográficas, de nivel educacional, y es menor entre las MCE que toman LMT o están en politerapia.

La concentración de un FAE en la leche materna es dependiente del nivel sérico del mismo y del metabolismo en el producto. Aunque hay fórmulas matemáticas para calcular la concentración de FAE en la leche materna, es poco práctico realizarlo en la clínica diaria. Además, las concentraciones de FAE son diferentes e individuales para cada FAE.

Existen estudios que buscan investigar los efectos cognitivos en los niños expuestos a FAE en la lactancia, pero los resultados son contradictorios.

Las recomendaciones de la AAN del 2009 sobre la lactancia no fueron concluyentes, y estudios ulteriores tampoco han demostrado que exista una contraindicación para que las MCE puedan lactar. Lo que sí ha quedado claro es: que se deben determinar los niveles séricos del o de los FAE que toma la MCE, que puede haber la opción de alimentación suplementaria si es que se sospechan efectos secundarios en el producto, preferir la lactancia cuando el recién nacido tenga una siesta prolongada, vigilar al producto sobre la presencia de somnolencia excesiva y evaluar tanto el beneficio sobre la madre en evitar una depresión posparto y lo nocivo que pueda ser la supresión de sueño en la MCE²²⁻²⁴.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Tablas de evidencias y recomendaciones

Evidencias y recomendaciones PPE	Nivel recomendación
Existe mayor cantidad de infertilidad y de disfunción sexual en la MCE.	III
La frecuencia de trastornos ginecológicos es mayor en la MCE.	III
Debe tenerse bajo vigilancia a las MCE que tomen anticonceptivos hormonales.	III
Los profesionales de la salud deben saber que las MCE tienen disminución en la fertilidad y la libido.	R-PPE
La presencia de ovarios poliquísticos, hirsutismo, galactorrea y amenorrea de origen central es más frecuente en la MCE.	R-PPE
Se recomiendan en la MCE utilizar como método anticonceptivo el DIU.	R-PPE

MCE: mujer con epilepsia; PPE: Programa Prioritario de Epilepsia; R-PPE: recomendación Programa Prioritario de Epilepsia.

Evidencias y recomendaciones PPE	Nivel recomendación
No existe una modificación en las CE en la MCE durante el embarazo si la paciente no suspende su tratamiento.	III
La planeación de embarazo en la MCE disminuye el riesgo de CE durante el embarazo.	III
La mayoría de los embarazos en la MCE no son planeados, por lo que se recomienda proporcionar información preconcepcional sobre efectos de los FAE en el producto en toda MCE en edad fértil.	II
El descontrol de las CE sucede por la suspensión del FAE, básicamente por el desconocimiento de los riesgos de teratogenicidad de estos.	I
Las MCE pueden tener un embarazo normal, sobre todo si previo al embarazo (al menos 9 meses) tiene buen control de sus CE.	R-PPE
La MCE no debe suspender su tratamiento antiepiléptico durante el embarazo.	R-PPE
No es recomendable cambiar el esquema de tratamiento antiepiléptico durante el embarazo por riesgo de descontrol de crisis.	R-PPE
El manejo de la MCE debe ser multidisciplinario y todos los médicos	R-PPE
deben conocer los riesgos de teratogenicidad de los FAE.	
Es recomendable determinar la concentración sérica de los FAE en el primer trimestre del embarazo. En siguientes trimestres no existe un consenso.	R-PPE

FAE: fármaco antiepiléptico; MCE: mujer con epilepsia; PPE: Programa Prioritario de Epilepsia; R-PPE: recomendación Programa Prioritario de Epilepsia.

Evidencias y recomendaciones PPE	Nivel recomendación
No existe un FAE de elección para la MEE y debe utilizarse el FAE adecuado al subtipo de epilepsia que padece la paciente.	I
Son preferibles la monoterapia y las dosis terapéuticas más bajas y efectivas.	II
Después del primer trimestre del embarazo, no hay evidencia de que los FAE tengan mayores riesgos de MC.	II
Los riesgos de MC con los FAE varía entre un 2 y un 13.8%, y suceden sobre todo con el uso de VPA.	II
No existen datos suficientes sobre la seguridad de los nuevos FAE y el riesgo de MC.	II
La disminución de dosis de FAE en la MEE debe ser después de estar libre de crisis como un mínimo de 3 años.	II
En la MEE debe utilizarse el FAE ideal para el tipo de epilepsia.	R-PPE
Todos los FAE conllevan a un riesgo de MC.	R-PPE
El conocimiento de los riesgos de MC es mayor entre los FAE clásicos que con los nuevos FAE.	R-PPE
El riesgo principal de MC con los FAE sucede en el primer trimestre del embarazo; en el resto del embarazo los riesgos son bajos.	R-PPE
Se recomiendan evitar el uso de VPA en la MEE, y en caso de utilizarse, deben ser las dosis terapéuticas más bajas.	R-PPE
En la MCE que planea embarazarse, se recomienda utilizar CBZ, OXC, LEV o LMT.	R-PPE

CBZ: carbamazepina; FAE: fármaco antiepiléptico; LEV: levetiracetam; MC: malformaciones congénitas; MCE: mujer con epilepsia; MEE: mujer embarazada con epilepsia; OXC: oxcarbamazepina; PPE: Programa Prioritario de Epilepsia; R-PPE: recomendación Programa Prioritario de Epilepsia; VPA: valproato.

Evidencias y recomendaciones PPE	Nivel recomendación
La principal causa de CE en el embarazo se debe a pobre adherencia farmacológica.	II
Si existen datos neurológicos focales, debe realizarse una investigación profunda (RM, EEG, NS) de la MEE.	I
El control de las CE en el embarazo debe apegarse a las mismas recomendaciones convencionales de CE.	III
La frecuencia de SE no aumenta en la MEE.	III
Se recomienda insistir en la disciplina en la ingesta del tratamiento antiepiléptico en la MEE.	R-PPE
El manejo de la CE en la MEE debe apegarse a las guías respectivas en pacientes no embarazadas.	R-PPE
Debe ponerse atención en la integridad neurológica de la MEE que tiene CE.	R-PPE
La frecuencia de SE en la MEE es el mismo que en el paciente epiléptico, pero debe saberse diagnosticar, dada la gravedad de este.	R-PPE

EEG: electroencefalograma; MEE: mujer embarazada con epilepsia; PPE: Programa Prioritario de Epilepsia; R-PPE: recomendación Programa Prioritario de Epilepsia; RM: resonancia magnética.

Evidencias y recomendaciones PPE	Nivel recomendación
Los riesgos de presentar complicaciones obstétricas (placenta previa, parto pretérmino, parto por cesárea, preeclampsia) en el embarazo en la MEE no parecen diferir a los del resto de pacientes obstétricas.	III
Los riesgos de presentar complicaciones en el producto (hipoxia e hipoglucemia neonatal, riesgo de infección) de la MEE no parece diferir a los del resto de pacientes obstétricas.	III
No existe certeza sobre el riesgo incrementado de complicaciones obstétricas en la MEE.	R-PPE
No existe certeza sobre los aumentos de riesgo en los neonatos hijos de una MCE en relación a neonatos nacidos de una madre no epiléptica.	R-PPE
Se recomienda tener vigilancia estrecha en la MEE durante la gestación, parto y puerperio ante la posibilidad de riesgo de complicaciones. Lo mismo debe aplicarse para los hijos de la MEE.	R-PPE

MEE: mujer embarazada con epilepsia; PPE: Programa Prioritario de Epilepsia; R-PPE: recomendación Programa Prioritario de Epilepsia.

Evidencias y recomendaciones PPE	Nivel recomendación
El ácido fólico es necesario para la formación del tubo neural.	I
La ingesta diaria de ácido fólico en las mujeres en edad fértil es mucho menor a las recomendaciones nutricionales diarias.	I
Una dosis diaria de 0.4 a 0.8 mg de ácido fólico reduce el riesgo de DTN. En MCE con historial de DTN, politerapia o uso de VPA, se requiere mayor dosis.	I
No existe evidencia de que las dosis profilácticas de vitamina K en las MEE protejan a sus productos de hemorragias intracraneales.	III
Toda MCE debe consumir de 0.4 a 0.8 mg diarios de ácido fólico.	R-PPE
Las MCE con historial de DTN, politerapia y uso de VPA deben consumir diariamente de 4 a 5 mg de ácido fólico para reducir el riesgo de DTN.	R-PPE
No se recomiendan dosis profilácticas de vitamina K en MEE.	R-PPE

DTN: defectos del tubo neural; MCE: mujer con epilepsia; MEE: mujer embarazada con epilepsia; PPE: Programa Prioritario de Epilepsia; R-PPE: recomendación Programa Prioritario de Epilepsia; VPA: valproato.

Evidencias y recomendaciones PPE	Nivel recomendación
Evidencias	Nivel
Los beneficios que tiene la leche materna están mundialmente aceptados.	I
La concentración de FAE en la leche materna de una MCE depende esencialmente del nivel sérico de este.	II
A menos que exista evidencia clínica de efectos secundarios neonatales (somnolencia y otros), no debe suspenderse la lactancia en la MCE.	III
La MCE debe lactar sin contraindicación clínica, a excepción de que aparezcan efectos secundarios en el producto.	R-PPE
Se debe tener precaución de la lactancia en MCE que tomen PB, BZD o que tengan politerapia.	R-PPE
A menos que exista evidencia clínica de efectos secundarios neonatales (somnolencia y otros), no debe suspenderse la lactancia en la MCE.	R-PPE

BZD: benzodiacepinas; FAE: fármaco antiepiléptico; MCE: mujer con epilepsia; PB: fenobarbital; PPE: Programa Prioritario de Epilepsia; R-PPE: recomendación Programa Prioritario de Epilepsia.

Bibliografía

- Población. 2015 [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía [fecha de consulta: mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/temas/estructura>
- Yang Y, Wang X. Sexual dysfunction related to antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:31-42.
- Harden CL, Pennell PB. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. *Lancet Neurol.* 2013;12:72-83.
- Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA, Davis AR, Herzog AG. Reasons for discontinuation of reversible contraceptive methods by women with epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58:907-14.
- Espinera AR, Gavvala J, Bellinski I, Kennedy J, Macken MP, Narechiana A, et al. Counseling by epileptologists affects contraceptive choices of women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;65:1-6.
- Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al. American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy focus on pregnancy (an evidence-based review): Obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the quality standards subcommittee and therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology and American epilepsy society. *Neurology.* 2009;73:126-32.
- Gerard EE, Meador KJ. Managing epilepsy in women. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016;22:204-26.
- Bromley RL, Baker GA. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure.* 2017; 44:225-31.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al.; EURAP Study Group. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: observations from EURAP. *Epilepsia.* 2016;57:e173-7.
- Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology.* 2017;88:728-33.
- Roberts JI, Metcalfe A, Abdulla F, Wiebe S, Hanson A, Federico P, et al. Neurologists' and neurology residents' knowledge of issues related to pregnancy for women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;22:358-63.
- Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure.* 2015;28:46-50.
- Bollig KJ, Jackson DL. Seizures in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45:349-67.
- Aya AG, Ondze B, Ripart J, Cuvillon P. Seizures in the peripartum period: epidemiology, diagnosis and management. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016;35 Suppl 1:S13-S21.
- Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, et al. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia.* 2008;49:172-6.
- Razaz N, Tomson T, Wikström AK, Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol.* 2017;74:983-91.
- MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol.* 2015;72:981-8.
- González-Vargas PO, Savery D, Gerrelli D. Defectos del tubo neural. Experiencia en un hospital de Toluca, México. *Arch Neurocienc (Mex).* 2007;12:171-5.
- Ban L, Fleming KM, Doyle P, et al. Congenital anomalies in children of mothers taking antiepileptic drugs with and without periconceptional high dose folic acid use: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2015;10:e131130.
- US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2017;317:183-9.
- Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hillesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology.* 2002;58:549-53.
- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. 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;73:133-41.
- Veiby G, Bjørk M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure.* 2015;28:57-65.
- Lavi-Blau T, Ekstein D, Neufeld MY, Eyal S. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation: type of information provided by searching google. *Epilepsy Behav.* 2016;55:113-9.