

# La embarazada con epilepsia: recomendaciones para su evaluación y manejo

Angela M. Gutiérrez, Angela M. Ruíz

## RESUMEN

A pesar de que la información disponible en la literatura sobre la embarazada con epilepsia ha proliferado en los últimos años, aún hay mucho por hacer.

El propósito de este artículo es revisar la literatura y describir consideraciones prácticas sobre el enfoque y manejo de la embarazada con epilepsia.

El tratamiento de la mujer embarazada con epilepsia constituye un importante reto clínico. El tratamiento por un equipo interdisciplinario entre obstetras, ginecólogos, neurólogos y en su momento, neonatólogos, es una condición fundamental para disminuir el riesgo que presentan las pacientes, pues muchos problemas pueden prevenirse.

El embarazo debe ser planeado en lo posible para recibir la consejería pertinente. Esto con el fin de formular suplementos de ácido fólico, mantener la adherencia al tratamiento anticonvulsivante, aclarar los riesgos de teratogenicidad así como la importancia del cuidado preconcepcional, antepartum y postpartum. El ajuste de dosis de anticonvulsivante debe basarse en aspectos clínicos y no en niveles séricos.

Muchos grupos han sugerido guías de manejo clínico para estas pacientes. A pesar de que el futuro es prometedor en esta área, aún persisten algunas preguntas y el interés por progresar en este campo.

**PALABRAS CLAVE:** epilepsia, embarazo, mujer, revisión *Acta Neurol Colomb 2005;21:66-72*.

## SUMMARY

Although the information in the literature on women's issues in epilepsy has grown steeply in recent years, there are many examples showing that much work is yet to be done. The purpose of this article is to review these issues and describe practical considerations for women of childbearing age with epilepsy.

The treatment of a pregnant women with epilepsy is a clinical dare. It must be done by a multidisciplinary team of neurologist, gynecologist, obstetrician and neonatologist to diminish the risks the patients have.

Planned pregnancy and counselling before conception is crucial. This counselling should include, but is not limited to, folic acid supplementation, medication adherence, evaluated the risk of teratogenicity and the importance of prenatal, antepartum and postpartum care. An anticonvulsants dosage adjustments may be necessary during pregnancy and should be based on clinical symptoms, not entirely on serum drug concentrations. Many groups have turned their attention to women's issues in epilepsy and have developed clinical practice guidelines. Although the future holds promise in this area, many questions and the need for progress remain.

**KEY WORDS:** women, epilepsy, pregnancy, review *Acta Neurol Colomb 2005;21:66-72*.

---

**Recibido: 15/11/04. Revisado: 29/11/04. Aceptado: 28/01/05.**

*Ángela María Gutiérrez Álvarez, Profesora Principal, Investigadora, Miembro de los grupos de Investigación Clínica y Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Ángela María Ruíz Sternberg, Profesora Principal, Jefe de Educación Médica, Investigadora, Miembro de los grupos de Investigación Clínica y Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario*

*Correspondencia: amgutier@urosario.edu.co*

---

---

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la mujer con epilepsia y embarazada constituye un importante reto clínico. Un equipo interdisciplinario de obstetras, ginecólogos, neurólogos y en su momento, neonatólogos, es una condición fundamental para disminuir el riesgo que presentan las pacientes (1,2).

El objetivo de esta revisión es hacer un análisis crítico de la literatura reciente que se ocupa del enfoque y el manejo de la embarazada con epilepsia, desde un punto de vista integral (3).

## EPIDEMIOLOGIA

La epilepsia es el desorden neurológico más frecuente durante el embarazo; afecta 0,5-1% de todas las mujeres embarazadas. El número de mujeres embarazadas con epilepsia se ha incrementado en los últimos años porque hay una mayor aceptación social de la paternidad en estos casos y sobre todo por los progresos médicos en el manejo de esta condición durante el embarazo (4). En América hay aproximadamente 1.1 millón de mujeres en edad reproductiva con epilepsia. Los estudios y pruebas diagnósticas más sofisticados, las medicaciones efectivas, el mejor entrenamiento de los especialistas, ha dado a las mujeres con epilepsia mejores oportunidades para llevar una mejor calidad de vida durante su vida fértil (5-8).

La epilepsia es el desorden neurológico que con mayor frecuencia requiere tratamiento continuo (cerca del 80% de las mujeres epilépticas embarazadas requieren uso de anticonvulsivantes). Aunque la gran mayoría de las pacientes que utilizan algún anticonvulsivante pueden llevar un embarazo normal, se debe señalar que estas drogas constituyen una de las más frecuentes exposiciones a un teratógeno potencial (9-11).

Cerca del 90% de las pacientes que utilizan algún anticonvulsivante pueden tener un embarazo normal con resultado favorable; este resultado se puede maximizar con excepcionales cuidados preconcepcionales, *antepartum* y *postpartum* (12).

Aunque no hay mayor discusión sobre que los cuatro medicamentos más usados para el tratamiento de la epilepsia son la fenitoína, el fenobarbital, el ácido valproico y la carbamazepina, la contribución precisa de cada anticonvulsivante

en la malformación fetal es imprecisa. Existe un debate sobre el posible origen multifactorial del síndrome anticonvulsivante fetal; no es completamente claro si se establece un síndrome dismórfico asociado a cada anticonvulsivante o si por el contrario son un grupo de anomalías que se describen como parte de un síndrome fetal común a cualquier anticonvulsivante. Los estudios recientes sustentan que el uso de anticonvulsivantes representa el factor de riesgo más importante, más allá de los rasgos genéticos de las madres con epilepsia, los factores ambientales o la contribución del efecto deletéreo de las crisis epilépticas durante el embarazo (9,13,14).

En este sentido, el término “síndrome anticonvulsivante fetal” encierra manifestaciones tan diversas como el retraso del crecimiento intrauterino, anomalías menores, malformaciones congénitas mayores, microcefalia y disfunción cognoscitiva, que se presentan, virtualmente, con el uso de todos los antiepilépticos (9,15). También existe preocupación sobre los posibles efectos adversos a largo plazo sobre el desarrollo neurológico y las funciones cognoscitivas.

Desde 1966 la FDA (Food and Drugs Administration - Federal Register 1980; 44: 37434-67) de Estados Unidos y el Catálogo Suizo de Especialidades Farmacéuticas Registradas (FASS), requieren que toda medicación sea probada en el feto y en el neonato, de por lo menos tres especies de animales, para embrioletalidad, malformación, retardo de crecimiento, y alteración funcional.

Todos los anticonvulsivantes en uso están en las categorías C o D. Así: el felbamato, el gabapentín, la lamotrigina, la oxcarbazepina y el topiramato están en la categoría C; éstos medicamentos son más seguros que aquellos que se encuentran en la categoría D (4).

Las pacientes deben ser informadas sobre los riesgos maternos y los riesgos para el neonato; estos se incrementan con las crisis recurrentes durante el embarazo y constituyen en conjunto un riesgo mayor al de la teratogenicidad por el medicamento administrado. (16,17)

Las convulsiones tónico-clónicas generalizadas pueden causar hipoxia y acidosis en la madre y en el feto, y pueden desencadenar hemorragias craneanas intracerebrales, abortos y óbitos fetales. Igualmente pueden producir efectos

---

indirectos por trauma, como la ruptura prematura de membranas, el abruptillo y las amenazas de parto pretérmino. El estado convulsivo, aunque infrecuente, tiene una altísima tasa de mortalidad fetal y materna (9,18).

De cualquier manera se recomienda formular la dosis mínima requerida del anticonvulsivante para un control satisfactorio de las crisis durante todo el embarazo (19). Un error muy común es cambiar la medicación que la mujer viene recibiendo cuando se descubre que cursa un embarazo. En la mayoría de los casos el período crítico de organogénesis ya ha pasado. Suspender de forma abrupta el tratamiento que viene recibiendo durante las semanas seis o siete de gestación logra reducir muy poco los riesgos de defectos congénitos y sólo aumenta el riesgo de crisis para la madre (20).

## **SITUACIONES CLÍNICAS ESPECÍFICAS ANTES DE LA CONCEPCIÓN**

Es responsabilidad del especialista analizar los siguientes puntos: discutir el riesgo de anomalías por causa del anticonvulsivante, los métodos y limitaciones del diagnóstico prenatal de anomalías, el riesgo materno y fetal por la recurrencia de crisis durante el embarazo; diferir el embarazo hasta cuando se tenga control óptimo de las crisis; analizar la posibilidad de suspender progresivamente el tratamiento después de un período sin crisis, de por lo menos dos años, cuando no hay la posibilidad de suspender el tratamiento; cambiar a la medicación más indicada en el caso particular; hacer niveles séricos de anticonvulsivantes y EEG para garantizar la mínima dosis efectiva para prevenir crisis.

Hacer recomendaciones sobre el sueño y la dieta; administrar suplemento de folato 4 mg/día, desde tres meses antes de la concepción, o medir los niveles séricos de folato y recomendar un suplemento adecuado (12,21); ofrecer posibilidad de evaluación y consejería genética para los padres, cuando haya predisposición genética familiar (22).

Debe explicarse la incidencia, dos o tres veces mayor, de anomalías congénitas menores, así como los defectos orofaciales, del tubo neural y cardíacos. Los efectos potenciales de la epilepsia deben plantearse, así como los efectos de las

crisis en el embarazo temprano y en el período de organogénesis, resaltando la importancia de la adherencia al tratamiento formulado (23).

Si la paciente tiene un período de dos o más años sin crisis es posible suspender el tratamiento que viene recibiendo. Debe hacerse en forma progresiva, en un período aproximado de tres meses. Son predictores de recaída la politerapia, la presencia de crisis al despertar, las crisis de larga duración, la presencia de crisis tónico clónicas y mioclonías. Hay una recaída de hasta un 28% durante el embarazo, si se suspende el tratamiento con anterioridad (24).

Cuando las crisis reaparecen durante el embarazo suelen presentarse antes de la semana 24 de gestación. Se debe poner énfasis en seguir una dieta, hacer ejercicio y reforzar los hábitos de sueño. El alcohol y el cigarrillo deben prohibirse. Se recomienda administrar folato –según los resultados del *Medical Research Council* publicados en *Lancet* desde 1991– para reducir los riesgos de defectos del tubo neural, a una dosis de 4-5 mg/día comenzando en lo posible tres meses antes de la concepción y continuando hasta tres meses después del parto. Estas recomendaciones están justificadas en las mujeres que reciben carbamazepina o ácido valproico (25,26).

Se deben realizar niveles séricos de folato para confirmar que el suplemento es adecuado, pues algunos estudios encontraron que los niveles séricos inferiores a 4 mg/mL se asocian con riesgos más altos de anomalías (27).

En caso de mantener un tratamiento, cambiar a un sólo medicamento, el más indicado, debe analizarse (28).

Como no existe certeza de que alguno de los anticonvulsivantes sea inocuo, y completamente seguro, su elección debe hacerse de manera individual, para cada caso. Un hallazgo uniforme en prácticamente todos los estudios, muestran que el riesgo de desarrollar síndrome anticonvulsivante fetal aumenta con el número de antiepilépticos utilizados durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre. El índice llega a ser del 25% en niños expuestos a cuatro o más fármacos (29). Así, se enfatiza la importancia de la monoterapia.

Si no es posible una monoterapia, la combinación de carbamazepina, ácido valproico

---

y fenobarbital, debe evitarse. Si las crisis son frecuentes, la concepción debe posponerse hasta que se tenga un mejor control de las crisis. La meta debe ser utilizar la dosis mínima posible (con niveles séricos satisfactorios) para prevenir la presencia de las crisis. Cuando hay una historia personal o familiar de defectos del tubo neural, deben evitarse el ácido valproico y la carbamazepina. Si se utiliza ácido valproico, la dosis diaria debe dividirse en tres a cuatro tomas para evitar o minimizar los niveles pico en plasma, ya que hay evidencia de que la teratogenicidad del ácido valproico es dosis-dependiente (30).

### TRATAMIENTO ANTENATAL

Si una mujer que toma anticonvulsivantes se presenta para recibir atención, estando ya embarazada, será poco el beneficio que se puede esperar con un cambio de tratamiento (31) o de la dosis, ya que los efectos teratogénicos se producen antes de la décima semana de gestación (12).

En tales circunstancias la meta debe ser continuar con el tratamiento anticonvulsivante que mejor controle sus crisis, y ofrecer un adecuado diagnóstico prenatal que permita detectar anomalías (32).

El manejo de las drogas antiepilépticas durante el embarazo es complejo. Las concentraciones plasmáticas disminuyen significativamente debido en parte a los cambios del aparato gastrointestinal propios del embarazo (disminución del tono y la motilidad, disminución de la absorción e hiperemesis), al aumento del volumen plasmático, a la reducción de la albúmina y de las proteínas transportadoras, al incremento de la depuración renal y al aumento del metabolismo por inducción enzimática de los antiepilépticos (4,9).

Durante el embarazo se deben realizar niveles séricos de anticonvulsivantes (33) para mantenerlos en rangos terapéuticos (cada 1 ó 2 meses), ya que estos niveles se ven claramente disminuidos en el transcurso del embarazo. Es ideal poder medir los niveles de droga libre en plasma porque los cambios presentes en la unión a proteínas durante la gestación hacen difícil la interpretación de los niveles séricos totales. Los cambios en dosis no deben realizarse muy frecuentemente dado que se debe esperar el tiempo de estabilización requerido para

cada anticonvulsivante (es variable según el medicamento empleado). La hiperemesis gravídica también puede influir negativamente en mantener los niveles séricos de los medicamentos, determinada tanto por baja absorción como por pobre adherencia al tratamiento. Quienes toman medicaciones que se administran una vez al día, preferiblemente deben tomarla en horas de la noche para disminuir la presencia de náuseas. Cuando hay vómito frecuente, debe recomendarse repetir la dosis si al vomitarse observa la medicación recientemente ingerida.

La frecuencia de las crisis epilépticas puede variar durante el embarazo, por los cambios en las concentraciones de esteroides sexuales, los cambios en el metabolismo de los fármacos, modificaciones en el cumplimiento de los regímenes terapéuticos, la privación de sueño, las alteraciones en el comportamiento y los niveles de estrés. Se ha calculado que aproximadamente 35% de las mujeres experimentan un aumento en la frecuencia previa, el 10% una disminución y el 55% no presentan ningún cambio (4,9,34).

La teratogenicidad de los antiepilépticos se relaciona probablemente con diversos mecanismos como los efectos antifólicos, los metabolitos intermedios (como el epóxido y los radicales libres, que se unen con el ácido ribonucleico y alteran la síntesis de ácido desoxirribonucleico y la organogénesis) y las alteraciones en las concentraciones endógenas de retinoides. Las malformaciones más frecuentemente encontradas son defectos de cierre del tubo neural, defectos craneofaciales, cardiopatías y anomalías esqueléticas (35-37).

El diagnóstico prenatal, que hace seguimiento de las posibles anomalías asociadas con anticonvulsivantes, se debe realizar en toda mujer con epilepsia y embarazada; éste comprende los siguientes exámenes:

- Niveles de alfa fetoproteína en suero materno (MSAFP) a la semana 16 de gestación
- Ultrasonografía de alta resolución dirigida específicamente.
  - Ecografía transvaginal a las 11-13 semanas para defectos del tubo neural.
  - Visualización de las cuatro cavidades o cámaras cardíacas y sus tractos de salida a las 18-20 semanas de embarazo.
  - Ecografía de detalle en semana 20 para

---

visualizar claramente la anatomía intracraneana y espinal, observación detallada de la cara, nariz y paladar, para descartar labio y paladar hendido.

- Ecocardiografía fetal en casos seleccionados.
- Ecografía tridimensional que permite una mejor visualización de las alteraciones craneofaciales.
- Amniocentesis: se reserva para casos con sospecha de lesión anatómica o elevación de la alfa feto proteína con visión deficiente de la anatomía (38-40).
- Medición de la actividad de la hidrolasa epóxido en amniocitos (aún en proceso de investigación).

Una combinación de alfa feto proteína en suero materno a la semana 16 de gestación y un estudio ultrasonográfico por experto en la semana 18 permiten identificar 95-100% de los defectos del tubo neural (38,41). La presencia de los signos del limón y la banana ha aumentado significativamente la sensibilidad de la ultrasonografía en la detección de los defectos del tubo neural (42).

En los casos en que hay riesgo de defectos cardíacos congénitos se debe realizar una ecografía detallada a la semana 18-20 de gestación, seguida de una ecocardiografía fetal si la visualización no fue óptima. Esta combinación detecta 85% de los casos (43,44).

Todos los anticonvulsivantes tradicionales, excepto el ácido valproico, producen una disminución de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X), que puede llevar a trastornos hemorrágicos severos en el neonato (45). Los mecanismos relacionados con este trastorno se explican por el hecho de que los antiepilépticos que son inductores enzimáticos (como el FBT, la fenitoína y la carbamazepina) cruzan la barrera placentaria y aumentan la tasa de degradación oxidativa de la vitamina K en el feto. Se recomienda que, además de la profilaxis que se realiza a todo recién nacido con vitamina K, las madres que reciben alguna de estas medicaciones tomen una suplencia de vitamina K, en una dosis de 10 mg/día, durante el último mes de gestación; si esto no es posible, es recomendable administrar (por vía parenteral) la

vitamina K tan pronto como se inicia el trabajo de parto (10,46,47).

## TRABAJO DE PARTO Y PARTO

Aproximadamente 1-2% de las pacientes embarazadas con epilepsia tendrán una crisis durante el período de trabajo de parto o durante el parto mismo. Por esta razón la medicación anticonvulsivante no debe suspenderse en este período. De no ser posible mantener la vía oral, debe considerarse la alternativa endovenosa más conveniente. No debe olvidarse la posibilidad de eclampsia en aquellas mujeres que convulsionan en este periodo gestacional, y estaría indicado el tratamiento convencional con sulfato de magnesio (48); también deben excluirse otros diagnósticos como: hemorragia subaracnoidea, trombosis venosa central, embolia de líquido amniótico, púrpura trombocitopénica, entre otros.

Se ha encontrado un incremento de complicaciones obstétricas en mujeres embarazadas con epilepsia; estas incluyen, aumento de sangrados vaginales, hiperemesis, anemia, amenazas de parto pretérmino, abruptio, eclampsia, ruptura de membranas y mayor porcentaje de partos intervenidos por cesárea. La contribución de la epilepsia y de los fármacos antiepilépticos a estas complicaciones es variable; existen múltiples factores de confusión que pueden explicar la presentación de estos eventos.

Se recomienda que durante el parto se haga una adecuada conducción. Se debe evitar la privación de sueño; se favorece el uso de analgesia peridural y el monitoreo estricto de los niveles de anticonvulsivantes. Igualmente se debe evitar el uso de meperidina, por la posibilidad de que disminuya el umbral convulsivo (9).

## CUIDADOS POST PARTO

Se debe vigilar cuidadosamente la posibilidad de trastornos hemorrágicos en el recién nacido. La administración de vitamina K al neonato ya se ha estandarizado, más aún si es hijo de una mujer con epilepsia que recibe tratamiento anticonvulsivante. Si dos de los factores de coagulación en el recién nacido se encuentran por debajo de 5% de los valores normales, se debe administrar plasma fresco (9,49).

Es importante realizar un examen detallado en búsqueda de anomalías cardíacas, faciales,

genitourinarias, del sistema nervioso y otras características dismórficas. Los neonatos que estuvieron expuestos a primidona o fenobarbital deben observarse de cerca por que existe la posibilidad de un síndrome de abstinencia, que no se hace claramente manifiesto hasta el día séptimo de vida extrauterina y se caracteriza por hiperactividad, intranquilidad, hiperfagia, temblores, inestabilidad vasomotora, vómito, perturbación del sueño y diarrea. Se describe una hiperactividad paradójica como resultado de la transferencia transplacentaria de benzodiazepinas (50).

Hay que realizar un control de niveles séricos de anticonvulsivantes en el post parto por la posibilidad de efectos tóxicos que se pueden desarrollar rápidamente, en especial, si la dosis se incrementó durante el embarazo. La lactancia se recomienda frente al uso de cualquier anticonvulsivante (51), aunque debe ser cuidadosa si la madre recibe fenobarbital, primidona o benzodiazepinas (52-54).

Los tratamientos anticonceptivos se deben discutir tempranamente en el post parto. Todas las formas de anticoncepción están permitidas en la mujer con epilepsia, pero el uso de anovulatorios orales requiere un ajuste de dosis si recibe anticonvulsivantes que inducen la actividad enzimática microsomal del hígado (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital). El acetato de medroxiprogesterona en implante o intramuscular no requiere ajuste de dosis cuando se usa un anticonvulsivante simultáneamente. El porcentaje de fallas de los anticonceptivos se incrementa en 4%. El ácido valproico y algunos de los nuevos anticonvulsivantes como la lamotrigina, el felbamato, el gabapentin y el vigabatrin no poseen este efecto inductor y pueden ser más seguros en esta situación (55,56).

Para cumplir estos mismos objetivos se han publicado algunas guías clínicas (57-63) que fueron analizadas al momento de realizar las anteriores recomendaciones.

## REFERENCIAS

- Madden V.** Women with epilepsy are not getting pregnancy advice. *BMJ* 1999 May 22; **318**: 1374.
- Morrell MJ.** Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology* 1999; **53**: S42 - S48.
- Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH.** User's guides to the medical literature. How to use an overview. Evidence based medicine working group. *JAMA* 1994; **272**: 1367.
- Pack AM, Morrell MJ.** Treatment of women with epilepsy. *Semin Neurol* 2002; **22**: 289-297.
- Kaneko S.** Pregnancy and quality of life in women with epilepsy. *Clinical Therapeutics* 1998; **20**: 30 - 47.
- O'Brien TJ, Vajda FJ.** Maternal-fetal medicine. Contemporary management of epilepsy in pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2000; **40**: 413-415.
- Cascino GD.** Epilepsy: contemporary perspectives on evaluation and treatment. *Mayo Clin Proc* 1994; **69**: 199-211.
- Crawford P.** Epilepsy and Pregnancy Seizure 1993; **2**: 87-90.
- Pennell PB.** Pregnancy in the women with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Semin Neurol* 2002; **22**: 299-307.
- Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hilesmaa V.** Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002; **58**: 549-553.
- Cleland PG.** Management of pre-existing disorders in pregnancy: epilepsy. *Prescr J* 1996; **36**: 102-109.
- Delgado-Escueta AV, Janz D.** Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology* 1992; **42(suppl 5)**: 149-160.
- Dean JCS, Moore SJ, Turnpenny PD.** Developing diagnostic criteria for the fetal anticonvulsant syndromes. *Seizure* 2000; **9**: 233-234.
- Lewis DP, Van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ.** Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I: antiepileptic drugs, contraceptives, smoking and folate. *Ann Pharmacother* 1998; **32**: 802-817.
- Buehler BA, Delmont D, van Waes M, Finnel RH.** Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *N Engl J Med* 1990; **322**: 1567-1572.
- Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Anderson VE, Kurland T.** Congenital malformations and seizure disorders in the offspring of parents with epilepsy. *Int J Epidemiol* 1978; **7**: 241-247.
- Annegers JF, Elveback LR, Hauser WA, Kurland LT.** Do anticonvulsants have a teratogenic effect? *Arch Neurol* 1974; **31**: 364-373.
- Annegers JF, Baumgartner KB, Hauser Wa, Kurland LT.** Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of spontaneous abortion. *Epilepsia* 1988; **29**: 451-458.
- Bernus I, Hooper WD, Dickinson RG, Eadie MJ.** Effects of pregnancy on various pathways of human antiepileptic drug metabolism. *Clinical Neuropharmacology* 1997; **20**: 13-21.
- Gilmore J, Pennell PB, Stern BJ.** Medication use during pregnancy for neurologic conditions. *Neurol Clin North Am* 1998; **16**: 189-206.
- Betts T, Fox C.** Proactive pre-conception counselling for women with epilepsy: is it effective? *Seizure* 1999; **8**: 322-327.
- Guidelines for the care of epileptic women of childbearing age. *Epilepsia* 1989; **30**: 409-410.
- Brodie MJ.** Epilepsy, anticonvulsants and pregnancy. In Rose, Chadwick SD, Crawford R, eds. New York: John Wiley & Sons Ltd. 1987: 81-92.
- Chadwick D.** The discontinuation of AED therapy. In Pedley TA, Meldrum BS eds: Recent advances in Epilepsy. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1985: 111-124.
- Waters CH, Belai Y, Gott PS, Shen P, De Giorgio CM.** Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs.

*Arch Neurol* 1994; **51**: 250-253.

**26. Yerby M, Koepsell T, Daling J.** Pregnancy complications and outcomes in a cohort of women with epilepsy. *Epilepsia* 1985; **26**: 631-635.

**27. Dansky LV, Rosenblatt DS, Anderman E.** Mechanisms of teratogenesis: Folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology* 1992; **42(suppl 5)**: 32-42.

**28. Kuruvilla A.** Factors influencing reactions to anticonvulsant drugs. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1993; **12**: 233-252.

**29. Pennel PB.** The importance of monotherapy in pregnancy. *Neurology* 2003; **60(Suppl 4)**: S31-S38.

**30. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers I, Jahoda MG, Brandenburg H, Stewart PA, Gaillard HL, Sachs ES, Wladimiroff JW, et al.** The risk of spina bifida aperta after first trimester valproate exposure in a prenatal cohort. *Neurology* 1992; **42(suppl 5)**: 119-125.

**31. Donaldson JO.** The pregnant epileptic: fetal risks from anticonvulsant therapy. *JAMA* 1990; **264**: 1990.

**32. El-Sayed YY.** Obstetric and Gynecologic Care of Women with Epilepsy. *Epilepsia* 1998; **39**: S17-S25.

**33. Eadie MJ.** The role of therapeutic drug monitoring in improving the cost effectiveness of anticonvulsant therapy. *Clin Pharmacokinet* 1995; **29**: 29-35.

**34. Eller DP, Patterson CA., Webb GW.** Maternal and fetal implications of anticonvulsive therapy during pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinic of North America* 1997; **24**: 523 - 525.

**35. Gaily E, Granstrom ML, Hillesmaa V.** Minor anomalies in offspring of epileptic mothers. *J Pediatr* 1988; **112**: 520-529.

**36. Gaily E, Kantola-Sorsac E, Granstrom M-L.** Intelligence of children of epileptic mothers. *J Pediatr* 1988; **113**: 677-684.

**37. Gaily EK, Granstrom M-L, Hillesmaa VK, Bardy AH.** Head circumference in children of epileptic mothers: Contributions of drug exposure and genetic background. *Epilepsy* 1990; **5**: 217-222.

**38. Nadel AS, Green JK, Holmes LB, Frigoletto FD, Benacerraf BR.** 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**: 557-561.

**39. American Academy of Neurology.** Quality Standards subcomité. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement) *Neurology* 1998; **51**: 944-948.

**40. Brons JT, van der Harten HJ, van Geijn HP, Wladimiroff JW, Niermeijer MF, Lindhout D, Stuart PA, Meijer CJ, Arts NF.** Prenatal ultrasonographic diagnosis of radial-ray reduction malformations. *Prenat Diagn* 1990; **10**: 279-288.

**41. Holmes LB.** Prevention of neural tube defects. *J Pediatr* 1992; **120**: 918-919.

**42. Van den Hof MC, Nicolaidis KH, Campbell J, Campbell S.** Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **162**: 322-327.

**43. Simpson LL, Marx GR, Dalton ME.** The detection of congenital heart disease in a tertiary care ultrasound practice. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **172**: 354.

**44. Swartjes JM, Van Geijn HP.** Pregnancy and Epilepsy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; **79**: 3-11.

**45. Sirinivasan G, Secler RA, Tiruvury A.** Maternal anticonvulsant therapy and hemorrhagic disease of the newborn.

*Obstet Gynecol* 1982; **59**: 250-252.

**46. Cornelissen M, Steegers-Theunissen R, Kollee L, Eskes T, Vogels-Mentink G, Motohara K, De Abreu R, Monnens L.** Increased incidence of neonatal vitamin K deficiency resulting from maternal anticonvulsant therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **168**: 923-927.

**47. Cornelissen M, Steegers-Theunissen R, Kollee L, Eskes T, Motohara K, Monnens L.** Supplementation for vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **168**: 884-888.

**48. Drugs and Therapeutics Bulletin: Epilepsy and Pregnancy.** 1994; **32**: 49-51.

**49. Howe AM., Oakes DJ., Woodman PD., Webster WS.** Prothrombin and PIVKA II levels in cord blood from newborn exposed to anticonvulsants during pregnancy. *Epilepsia* 1999; **40**: 980-984.

**50. Koch S, Jager-Roman E, Losche G, Nau H, Rating D, Helge H.** Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatrica* 1996; **6**: 739-746.

**51. Loretto-Pleat J.** Excreción de fármacos en leche humana. Pediatrics and Nutrition Review, *Excerpta Medica* 1987: 1-10.

**52. Froescher W, Eichelbaum M, Niesen M, Dietrich K, Rausch P.** Carbamazepine levels in breast milk. *Therapeutic Drug Monitoring* 1984; **6**: 266-271.

**53. Ornoy A, Moerman L, Lukashova I, Arnon J.** The outcome of children exposed in utero to benzodiazepines. *Teratology* 1997; **55**: 102.

**54. Yerby MS.** Contraception, pregnancy and lactation in women with epilepsy. *Baillieres Clin Neurol* 1996; **5**: 887-908.

**55. Malone FD, D'Alton ME.** Drugs in Pregnancy: anticonvulsants. *Semin Perinatol* 1997; **21**: 114-123.

**56. Krauss GL, Brandt J, Campbell M, Plate C, Summerfield M.** Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology* 1996; **46**: 1534-1539.

**57. Commission on Genetics, pregnancy, and the Child, International League Against Epilepsy.** Guidelines for the care of epileptic women of childbearing age. *Epilepsia* 1989; **30**: 409-410.

**58. Commission on Genetics, pregnancy, and the Child, International League Against Epilepsy.** Guidelines for the care of epileptic women of childbearing age. *Epilepsia* 1993; **34**: 588-589.

**59. Committee on Educational Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG educational bulletin.** Seizure disorders in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; **56**: 279-286.

**60. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.** Practice Parameter: management issues for women with epilepsy. *Neurology* 1998; **51**: 944-948.

**61. Crawford P, Appleton R, Betts T, et al.** The women with epilepsy Guidelines Development Group: best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Seizure* 1999; **8**: 201-217.

**62. SIGN.** Diagnosis and management of epilepsy in adults: a national clinical guideline recommended for use in Scotland. Disponible en <http://www.sign.ac.uk>. Fecha de último acceso 26 de octubre de 2004.

**63. NHS.** Newer drug for epilepsy in adults. Disponible en <http://www.nice.org.uk/pdf/TA076fullguidance.pdf> Fecha de último acceso 26 de octubre de 2004.