

Guías de prácticas clínicas para la atención y el manejo de los problemas médicos de las mujeres con epilepsia

René Andrade Machado¹, Adriana Goicoechea Astencio², Pedro Luis Rodríguez García³, Zadayaky Fernández Abreu⁴, Aisel Santos Santos⁵, Tania Garnier Ávila⁶, Juan Miguel Riol Lozano⁷, Arlety García Espinosa⁸, María Elena de la Torre Santos⁹

¹Especialista de II grado en Neurología. Máster en Psicología clínica. Profesor auxiliar. Investigador auxiliar. Jefe del servicio de Neurología y la sección de epilepsia. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba

²Especialista de I grado en Neurología. Investigador agregado. Servicio de Neurología. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba

³Especialista de II Grado en Neurología. Master en urgencias médicas. Profesor asistente. Investigador agregado. Servicio de Neurología. Hospital "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Las Tunas, Cuba

⁴Especialista de I grado en Neurología. Servicio de Neuropediatría. Hospital William Soler. La Habana, Cuba

⁵Especialista de I grado en Neurología. Investigador agregado. Profesor asistente. Servicio de Neurología. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba

⁶Especialista de I grado en Neurología. Servicio de Neuropediatría. Hospital Pediátrico Provincial Octavio de la Concepción de la Pedraja. Holguín, Cuba

⁷Especialista de II grado en Neurología. Profesor auxiliar. Hospital Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río, Cuba

⁸Especialista de I grado en Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría Forense. Instituto de Medicina Legal. La Habana, Cuba

⁹Especialista de II grado en Genética Clínica. Profesora auxiliar. Centro Provincial de Genética. Villa Clara, Cuba

Panel de expertos en representación del Capítulo cubano de la Liga internacional contra la epilepsia y la Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía

RESUMEN

Introducción: Atendiendo al desarrollo que ha alcanzado Cuba en la atención prenatal se requiere de un programa de atención nacional estandarizado y basado en la evidencia disponible para el manejo y seguimiento de los problemas médicos en las mujeres con epilepsia (MCE).

Objetivo: Confeccionar una guía práctica para la atención y el manejo de las principales prioridades de salud de las MCE.

Métodos: El capítulo cubano de la Liga Contra la Epilepsia y la Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía convocó a resolver el problema de la falta de uniformidad en el seguimiento médico de las mujeres con epilepsia. Las guías fueron construidas mediante un consenso de especialistas en Medicina General Integral, Neurólogos, Epileptólogos y Psiquiatras que se han dedicado al estudio de la epilepsia en la mujer. A un panel de expertos se les solicitaron las preguntas que debían responderse en la guía. Para dar respuestas a estas preguntas se realizó la búsqueda, recolección y clasificación de la evidencia disponible. Se analizaron 2456 artículos, 4 guías, 2 tesis de terminación de residencia y 3 trabajos presentados en las Jornadas de Epilepsia en Cuba.

Desarrollo: Se describe el análisis de la evidencia y se dan recomendaciones para la atención y el manejo de los problemas médicos de la MCE en la etapa preconcepcional, gestacional, parto-puerperio, y menopausia.

Conclusiones: Estas guías constituyen una propuesta para el manejo de los problemas médicos de la epilepsia en la mujer en Cuba, están basadas en la evidencia científica disponible y se espera que resulten en una mejor atención clínica.

Palabras clave. Anticoncepción. Disfunción sexual. Embarazo. Epilepsia. Fertilidad. Lactancia materna. Parto. Sexualidad.

INTRODUCCIÓN

Las personas con epilepsia presentan varios problemas físicos y sociales relacionados con su género (1). Ser una mujer con epilepsia (MCE) no es igual a ser un hombre con epilepsia (1). Por

ejemplo, la disfunción sexual en mujeres con epilepsia es una comorbilidad muy frecuente, y es precisamente la disfunción orgásmica la que las afecta con más frecuencia (2). La alteración en la esfera reproductiva se manifiesta como un trastorno menstrual, hirsutismo debido a androgenismo, e infertilidad. Las causas de ello son atribuibles tanto a la epilepsia, como a los fármacos antiepilépticos (3).

El sistema límbico tiene un papel crucial en la regulación endocrina y reproductiva de los mamíferos. Este sistema es asiento de la epilepsia

Correspondencia: Dr. René Andrade Machado. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Calle 29 No. 139 esquina D. Vedado. Plaza La Habana, CP 10400. Cuba. Correo electrónico: renemachado@infomed.sld.cu

más frecuente en el adulto, la epilepsia del lóbulo temporal (4). Las descargas epileptiformes iniciadas en la región amígdalo-hipocampal pueden afectar el funcionamiento hipotálamo-hipofisario y con ello la función gonadal y reproductiva. Lo que unido al uso de los fármacos antiepilépticos (FAE) pueden alterar la función sexual y reproductiva de las MCE (1).

La incidencia, los mecanismos y el significado clínico varía de antiepiléptico a antiepiléptico, pero es bien conocido que los inductores del sistema microsomal hepático disminuyen las concentraciones séricas de sexo esteroides, mientras que el valproato (VPA) incrementa los de andrógenos (1-5). Estos efectos reproductivos de los FAE dependen de la edad (1). En las mujeres jóvenes son muy vulnerables, por ejemplo, al efecto del VPA en la función ovárica (3). Aunque es importante señalar que la mayoría de los efectos son reversibles si los FAE son discontinuados antes de la adultez.

Una esperanza suelen ser los nuevos FAE, pero los efectos de la mayoría de ellos no han sido bien estudiados, aunque parecen ser una alternativa eficaz con relación a los viejos antiepilépticos en cuanto al tema de epilepsia y mujer se refiere (1-5).

Otra compleja situación se tiene ante la demostrada bidireccionalidad de los efectos de los FAE y los anticonceptivos orales, pues ponen a la mujer al doble riesgo del embarazo no deseado y al deterioro de su enfermedad por crisis epilépticas (CE) clínicamente significativas (3). Conocer el anticonceptivo ideal en MCE es un verdadero reto en el manejo clínico de la epilepsia en estas mujeres.

Otro problema no menos común lo representan situaciones como que la tasa de nacimientos es baja en mujeres con epilepsia. Se plantea que las MCE tienen una tasa de nacimientos de 16,9-22,5 por 1000 comparadas con las mujeres sin epilepsia que es de 67,6 por 1000. Las causas de esto no se conocen bien, pero por una parte, tienen una frecuencia más baja de matrimonios, tienen más miedo al embarazo, tienen de 2-3 veces más riesgos de recién nacidos con defectos congénitos, se ha reportado una tasa de abortos superior en aquellas que usan FAE viejos y con los nuevos FAE estos datos no se conocen bien (1-5). Algunos de estos problemas pueden aliviarse con el empleo de ácido fólico y una buena asesoría preconcepcional, o simplemente con un seguimiento adecuado durante la gestación.

Desafortunadamente a nuestras consultas siguen llegando las MCE a las que se le ha practicado una doble anixectomía para evitar embarazos o se les ha realizado cesárea por considerarse que no

pueden tener parto transvaginal. A muchas se les ha suspendido la medicación antiepiléptica como consejo para salir embarazada por el riesgo de teratogénesis. Se les ha privado de la lactancia por pensarse que pueden intoxicar a sus hijos. Se les ha cambiado el tratamiento por fenobarbital (PB) por considerarse que es menos teratogénico que la carbamazepina (CBZ).

Es alarmante ver el número de mujeres que buscan asesoría cuando ya tienen más de siete semanas de embarazo, o aquellas que por indicación médica han suspendido un medicamento en el primer trimestre llegando a presentar un estado epiléptico.

El manejo de la etapa preconcepcional, el embarazo, el parto, el puerperio y la menopausia es complejo y requiere de estrategias entre varios especialistas. Sin embargo, en Cuba a pesar de existir la multidisciplinariedad para atender las MCE, es frecuente que no haya interdisciplinariedad. Muchas veces los consejos del neurólogo son diferentes a los del obstetra, neonatólogo, o el pediatra. Como resultado, el diagnóstico y la terapéutica, se basan más en un consenso entre la paciente y un terapeuta, que en una evidencia científica, o sea, que en una buena práctica médica.

Teniendo en cuenta el desarrollo que ha alcanzado el Programa de Atención Materno Infantil y el potencial de neurólogos en Cuba, se considera que existen las condiciones para incluir a todas las MCE dentro de un programa de atención, que evite todas las situaciones negativas antes dichas y las conduzcan hacia una maternidad sana.

Partiendo de estas circunstancias ha sido una preocupación de la Liga Cubana Contra la Epilepsia y del Grupo Nacional de Neurología proponer unas guías basadas en evidencia científica para el manejo de los problemas que se enfrentan las MCE en Cuba. Actualmente disponemos de guías para problemas particulares, pero no hemos encontrado unas guías que abarquen todas las etapas por las que pasa la MCE y que requiere de una atención especial. Este es uno de los propósitos de la presente propuesta.

Los objetivos que persigue esta guía de práctica clínica son:

- Mejorar el estado actual del conocimiento en relación a la epilepsia en mujeres.
- Ofrecer una guía práctica para el diagnóstico y manejo de las principales prioridades de salud de la MCE.
- Mejorar la atención materno infantil en relación a la atención de MCE y el producto de la gestación.

Hace tres años el Grupo Nacional de Neurología y hace un año el capítulo cubano de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) convocó a la sección de epilepsia del Instituto de Neurología y Neurocirugía a la realización de unas guías basadas en la evidencia científica, que estuvieran dedicadas al manejo de los problemas de la MCE.

Las guías fueron construidas mediante un consenso de especialistas en Medicina General Integral, Neurólogos, Epileptólogos y Psiquiatras relacionados con el diagnóstico, manejo y

seguimiento de las MCE. Además con aquellos que han realizado investigaciones en este campo de la epileptología en nuestro país.

En un primer momento se discutieron los protocolos para el manejo y seguimiento de las MCE del Instituto de Neurología y Neurocirugía, por ser un centro con experiencias en esta área de trabajo. Posteriormente se solicitaron a los expertos las preguntas que debían responderse en la guía y que se señalan en cada sección (**Tabla 1**).

Tabla 1. Preguntas planteadas para dirigir la confección de la Guía de práctica clínica

Necesidades de información en la MCE

- ¿Cuáles son las necesidades de información en la MCE?
- ¿Son iguales las preocupaciones de las MCE a cualquier edad?
- ¿Son adecuadamente informadas en la atención primaria de salud las MCE en relación a sus problemas prioritarios como el embarazo, el parto, puerperio, lactancia, anticonceptivos, y climaterio?

Sistema endocrino y MCE

- ¿Tiene repercusión en las CE los cambios endocrinos fisiológicos asociados a los ciclos ováricos y endometriales?
- ¿Qué alteraciones produce la epilepsia y los FAE en la función hormonal, sexual y reproductiva en la MCE?
- ¿Cuáles son las características clínicas del ovario poliquístico?

Función sexual en MCE

- ¿Existen alteraciones de la función sexual en MCE?
- ¿Son más frecuentes las disfunciones sexuales en MCE que en la población en general? y si esto es cierto ¿cuáles específicamente?
- ¿Qué relación hay entre FAE y hormonas sexuales?
- ¿Debido a que algunos FAE afectan la ovulación sería aconsejable evaluar esta, antes de iniciar tratamiento antiepiléptico?
- ¿Qué alteraciones produce la epilepsia y los FAE en la función hormonal, sexual y reproductiva en la MCE?
- ¿Existen alteraciones de la función sexual en mujeres con epilepsia?
- ¿Son más frecuentes las disfunciones sexuales en MCE que en la población en general y si esto es cierto cuáles específicamente?
- ¿Existe evidencia de una posible relación entre la epilepsia, las CE y el ciclo ovárico y menstrual? Si es así, ¿hay forma de tratarlos?
- ¿Hay asociación de CE con la llegada de la primera menstruación?
- ¿Hay asociación entre padecer de epilepsia y tener irregularidades menstruales?

Anticoncepción en MCE

- ¿Qué problemas hay con la anticoncepción en MCE?
- ¿Qué debe saber la MCE sobre los métodos anticonceptivos que pueden utilizarse en la MCE?
- ¿Hay efectos de los anticonceptivos hormonales sobre los FAE?
- ¿Existe evidencia de que los FAE disminuyan los niveles séricos de los anticonceptivos?
- ¿Si se incrementan las dosis de los anticonceptivos en caso de que el paciente esté en régimen antiepiléptico que disminuya los niveles séricos de los anticonceptivos, puede garantizarse la anticoncepción hormonal?
- ¿Tienen implicaciones para el tratamiento con FAE el uso de anticonceptivos hormonales?
- ¿En las MCE existen trastornos endocrinos e irregularidades menstruales cuando están en terapia con anticonceptivos orales?

Asesoramiento preconcepcional en la MCE

- ¿Hay evidencia de que el consejo preconcepcional tenga valor para lograr la planificación de los embarazos en la MCE?
- ¿Qué recomendaciones generales se deben discutir en la MCE en consulta preconcepcional?

Profilaxis de la teratogénesis con ácido fólico en la MCE

- ¿Hay evidencia de que el tratamiento con ácido fólico disminuya el riesgo de malformaciones congénitas del cierre del tubo neural en hijos de MCE?
- ¿Hay evidencia para sugerir una dosis determinada de ácido fólico en la MCE?
- ¿Se conoce por cuánto tiempo debe someterse al tratamiento con ácido fólico la MCE antes del embarazo?

Aborto en MCE

- ¿Tienen más abortos espontáneos las MCE?
- ¿Debe proponerse el aborto terapéutico a las MCE?

Tabla 1. Preguntas planteadas para dirigir la confección de la Guía de práctica clínica (continuación)

Uso de FAE en la MCE embarazada o que busca asesoramiento para ello

- ¿Se conoce qué por ciento de MCE necesitan tratamiento con FAE durante la gestación?
- ¿Qué medidas deben tomarse y que controles deben realizarse en la MCE durante el embarazo?
- ¿Existen medidas a adoptar relacionadas con el embarazo en MCE?, por ej.: tiempo del embarazo y medidas a adoptar
- ¿A qué riesgos se expone una paciente que se le intenta suspender o disminuir el tratamiento con FAE en la epilepsia mioclónica juvenil de Janz o con CE frecuentes?
- ¿Deben controlarse los niveles plasmáticos de FAE durante el embarazo? o ¿Qué puede hacerse si no disponemos de las mediciones plasmáticas?

Complicaciones obstétricas en MCE

- ¿Existen más complicaciones obstétricas en las MCE que en las mujeres sin epilepsia?
- ¿Existe un riesgo incrementado en MCE en relación a la probabilidad de tener un producto gestacional de muy bajo peso menos de 1000 g?
- ¿Hay más incidencia de aborto espontáneo, crecimiento intrauterino retardado, parto pretérmino, gestorragias, hipertensión gravídica, preeclampsia o eclampsia, y CE en las MCE?
- ¿Las MCE tienen un incremento de la frecuencia de cesárea o indicación específica para ella?
- ¿En las MCE se incrementa el riesgo de CE o de estado epiléptico?
- ¿Debe elegirse una vía diferente del parto en MCE?
- ¿Existe alguna contraindicación para el tipo de anestesia si fuera necesario usarla, o para el uso de las prostaglandinas?
- ¿Hay riesgos con la anestesia en la MCE?

Teratogénesis en MCE

- ¿Tienen las MCE embarazadas en tratamiento antiepiléptico, más riesgo de malformaciones congénitas o afectación cognitiva en sus hijos?
- ¿Hay evidencia de que la CBZ o el PB se asocien a teratogenicidad?
- ¿Existe evidencia de afectación cognitiva en hijos de MCE en régimen de tratamiento con otros antiepilépticos en monoterapia?
- ¿Existe evidencias de que los antiepilépticos diferentes al PB, fenitoína (PHT) y VPA son totalmente seguras?
- ¿Existen alternativas para disminuir el riesgo potencial de teratogenicidad cognitiva o teratogenicidad somática en MCE sometidas a tratamiento con VPA, PB o PHT?

Uso de FAE durante el parto en la MCE

- ¿Qué medidas deben tomarse con respecto a la indicación de los FAE durante el parto y en el puerperio en la MCE?

Lactancia materna en la MCE

- ¿Pueden lactar las MCE que están siendo tratadas con FAE?
- ¿Existe algún FAE contraindicado en la lactancia?
- ¿Qué hacer cuando no se puede lactar?
- ¿Estar lactando en la madrugada incrementa las CE?

Salud mental de la MCE en el puerperio

- ¿Está incrementado el riesgo de depresión o psicosis postparto en MCE?

Menopausia en la MCE

- ¿Hay evidencias de cómo tratar a las MCE menopáusicas?
- ¿Se incrementan las CE durante esta etapa?
- ¿Existen estudios que permitan hacer recomendaciones sobre la mineralización ósea y la epilepsia?
- ¿Son útiles la vitamina D y el calcio en esta etapa en MCE?

En tercer lugar se hizo la búsqueda y recolección de la evidencia. En un cuarto período se resumió y clasificó la evidencia para cada intervención terapéutica, y a partir de esto se establecieron las recomendaciones (Tabla 2) (6).

En un quinto momento se hicieron las consultas necesarias que comenzó en noviembre de 2012 y se continuaron hasta su aprobación por el panel conformado.

NECESIDADES DE INFORMACIÓN EN LA MCE

Pocos estudios están dedicados a este tema (dos estudios clase II y uno clase IV), en tres de ellos se muestra que las principales preocupaciones son: 1)

La salud ósea, 2) Preocupaciones por el aumento de peso que los FAE le provocan, y 3) Preocupaciones relacionadas con el embarazo (11–17).

La opinión de expertos en Cuba considera que debieran discutirse además que las MCE y su pareja deben recibir información acerca de los métodos anticonceptivos, el embarazo, cuidado de los niños, lactancia y menopausia (12–15). También se debe informar a los familiares que es desaconsejable el embarazo en la MCE asociada a: 1) Cromosomopatías, 2) Retraso mental moderado o profundo, 3) Tumores cerebrales, y 4) Malformación arteriovenosa.

Tabla 2. Esquema para clasificar la evidencia para una intervención terapéutica (modificado de 6)

Clase o Nivel I	Ensayos clínicos controlados, prospectivos, con evolución ciega realizados sobre población representativa o revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados en población representativa. En ambos se requieren las siguientes características: a) Muestreo aleatorizado b) Objetivos primarios claramente definidos c) Criterios de exclusión / inclusión claramente definidos d) Adecuado control de pérdidas de seguimiento con un número lo suficientemente bajo para tener un potencial mínimo de sesgo e) Las características basales de los pacientes son explícitas en el texto y equivalentes entre los grupos o las diferencias han sido ajustadas estadísticamente
Clase o Nivel II	Estudios de cohortes prospectivos en una población representativa con evolución ciega que reúne los criterios a–e, o ensayos clínicos controlados, prospectivos, con evolución ciega realizados sobre población representativa que no cumple alguno de los criterios a–e
Clase o Nivel III	Todos los demás estudios controlados en una población representativa, en los que la evolución es independiente del tratamiento del paciente
Clase o Nivel IV	Estudios no controlados, series de casos, casos aislados u opiniones de expertos
Niveles de recomendación	
Grado A=1	Recomendación definitivamente efectiva, ineficaz o peligrosa. Requiere al menos 1 estudio concluyente de Nivel I o 2 estudios convincentes de Nivel II
Grado B=2	Recomendación probablemente efectiva, ineficaz o peligrosa. Requiere al menos 1 estudio concluyente de Nivel II o varios estudios de Nivel III
Grado C=3	Recomendación posiblemente efectiva, ineficaz, o peligrosa. Requiere al menos 2 estudios concluyentes de Nivel III
Grado D=4	Recomendación eventualmente efectiva, ineficaz, o peligrosa. No reúne los requisitos mínimos para Grado C pero es una recomendación de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador de la Guía de Práctica Clínica

Con respecto a la similitud de las preocupaciones de las MCE a cualquier edad se consultaron tres estudios. Un estudio clase II muestra que cuando se evalúan mujeres de menos de 35 años, las preocupaciones están dirigidas al efecto teratogénico de los FAE y a la vía del parto (17–20).

No encontramos estudios en la literatura sobre el grado de información que reciben en la atención primaria las MCE sobre los problemas prioritarios planteados. Datos no publicados aportados por el Instituto de Neurología y Neurocirugía de Cuba muestran que de un total de 33 embarazos con epilepsias remitidas al tercer nivel de atención, 21 refirieron que fueron remitidas porque no se les dio consejos sobre el efecto de la epilepsia o los antiepilépticos en la gestación. Cinco de las 33 fueron referidas para intentar cambiar la CBZ por PB. En 15 se solicitó al neurólogo que diera el consentimiento para una cesárea por entender que las MCE tienen más riesgos de complicaciones en el parto transpélvico y en 12 se les aconsejó que no lactaran.

Dado que no existen estudios adecuadamente diseñados sobre este aspecto, y teniendo en consideración los resultados de la práctica clínica parece que no se le está ofreciendo información adecuada a las MCE sobre los posibles efectos de los FAE y la epilepsia sobre la gestación.

El objetivo del consejo preconcepcional es asegurar que la MCE inicie la gestación preparada, siendo plenamente consciente de los riesgos y beneficios

del tratamiento y esté capacitada en la toma de decisiones acerca de su embarazo. No obstante, un alto número de embarazos no son planeados y muchas MCE consultan en las primeras semanas del embarazo, por lo que es conveniente informar de forma paulatina en lo concerniente a la gestación a toda mujer en edad reproductiva (3).

Se ha publicado que puede intentarse una retirada de tratamiento como mínimo nueve meses antes de la concepción sobre todo si la MCE es joven y cuando las CE estén en remisión entre dos y cinco años, y el riesgo de recaída sea bajo (3). Si esto no es posible, se tratará de evitar la politerapia y conseguir la dosis mínima eficaz (13).

Los expertos señalan que se indicara el FAE más apropiado para el control de las CE de la paciente y en caso de estar controlada una MCE con un determinado FAE, es controvertida la sustitución de éste por otro de supuesto menor riesgo teratogénico. Asimismo, el médico de atención primaria debe dominar que, dada la diversidad actual de FAE, parece prudente limitar el VPA a aquellas mujeres que no se controlen de las CE con otros FAE, especialmente aquellas con epilepsia generalizada idiopática, en la que es altamente eficaz (17). Las MCE deben ser informadas del riesgo elevado de malformaciones congénitas (MC) con dicho FAE y las que deban o bien deseen continuar con el mismo, han de mantener la dosis menor con la que no tengan CE convulsivas generalizadas y un programa de control ginecológico apropiado (15–20).

Tabla 3. Recomendaciones sobre las necesidades de información en la MCE

- Ofrecer información sobre la salud, reproductiva, los efectos adversos de la medicación y la salud ósea a toda MCE atendida en las consultas médicas (NE II-1, R 2)
- Explicar que los cuidados recaen entre el obstetra, el genetista del área de salud, el médico de la familia y el neurólogo especialista (NE V, R 1)
- Explicar a la mujer que el embarazo incrementa el número de crisis en un 1/3 de las mujeres (NE II, R 2) y que en la mayoría de los casos las crisis se producen por cambios en la dosificación de los FAE realizados inconsultamente (NE II, R 2)
- Discutir además los siguientes temas: 1) Posible efecto de la epilepsia en el feto y la mujer que la padece; 2) Indicación de FAE en el embarazo; 3) Lactancia y epilepsia, mientras se ingieren FAE; 4) Riesgo de complicaciones graves, incluyendo la vida si los FAE son discontinuados de modo repentino o paulatino; 5) Consejo genético; y 6) Necesidad de indicar 10 mg de vitamina K en el último trimestre en el paciente con tratamiento de un inductor enzimático (NE V, R 3)
- Solicitar la realización y los resultados del ultrasonido de genética entre las semanas 10–12, 20–23 y 30–34, el alfa feto-proteína de las 16-18 semanas, y las interconsultas con genética. En la semana 12-13 medir la translucencia nucal y si es posible realizar ultrasonido transvaginal para medir la translucencia nucal, detectar defectos del tubo neural y buscar signos indirectos o marcadores blandos de cromosomopatías (en la semana 18 se indica el ultrasonido para detectar anomalías craneo-faciales y en la semana 22 los trastornos cardiovasculares). Si translucencia nucal >3 mm se indica diagnóstico prenatal citogenético y ecografía fetal (NE V, R 3)
- La cesárea electiva se indica cuando la situación clínica de la MCE lo requiera (NE V, R 1)
- Controlar los niveles plasmáticos de los FAE si hay disponibilidad (NE V, R 1), en Cuba debe incrementarse las dosificaciones de lamotrigina (LTG) u oxcarbacepina (OXC) después de las 20 semanas (NE V, R 1). Además evaluar los niveles plasmáticos si hay descompensación de las crisis o si se ajusta la medicación (NE V, R 1)
- Mantener los FAE durante el trabajo de parto y el puerperio (NE V, R 1)
- Ofrecer información adicional sobre el efecto teratogénico de los FAE y las posibilidades en relación a la vía del parto en toda MCE en edad reproductiva atendida en las consultas (NE II-2, R 1)
- Realizar estudios sobre educación sanitaria en MCE (NE IV, R 1), y actualizar a los médicos de atención primaria y secundaria sobre los posibles efectos de la epilepsia y los FAE sobre el embarazo y el producto de la gestación (NE IV, R 1)
- Discutir con la pareja las siguientes situaciones a modo de información general: ventajas e inconvenientes de la toma de FAE, su teratogénesis, genética de su epilepsia, pruebas de diagnóstico prenatal y sus consecuencias, el uso de suplementos de ácido fólico y otras vitaminas, el parto y la lactancia (NE V, R 2)
- Las medidas informativas y la revisión del tratamiento en la preconcepción se recomiendan. No obstante, no existe evidencia, por no haber sido evaluado adecuadamente, acerca de que estas medidas modifiquen la evolución favorable o desfavorable del feto o de la MCE tratada con FAE (NE V, R 1)
- Explicar que la toma de FAE durante el embarazo es aconsejable, cuando el beneficio potencial sobrepasa los posibles riesgos. Comentar que aunque todos los FAE tienen riesgo de teratogénesis, los efectos de las CE sobre la madre y el feto pueden ser más perjudiciales, por lo que es necesario poner énfasis en recomendar la adherencia adecuada al tratamiento. Explicar que los posibles cambios de FAE o sus dosis, optimizando el tratamiento se deben realizar antes del embarazo

A partir de este análisis de la evidencia se establecen las recomendaciones (Tabla 3).

SISTEMA ENDOCRINO Y MCE

En la mujer existen una serie de diferencias hormonales y funcionales con respecto al hombre, que se van modificando a lo largo de la vida y que interaccionan recíprocamente con la evolución de la epilepsia y su tratamiento (21–25). Estas diferencias alcanzan su máxima expresión durante el embarazo, en el que además las CE y el tratamiento con FAE pueden tener efectos nocivos sobre el feto. Por estos motivos, es necesario un conocimiento detallado de los aspectos relacionados con el control de la epilepsia y la comorbilidad asociada específica de la mujer.

Uno de los problemas más importantes y frecuentes relacionados con el sistema endocrino y la MCE son las crisis catameniales (Tabla 4). La epilepsia catamenial ha sido reportada que afecta al 10–70 % de las MCE y hace referencia a la modificación del trastorno epiléptico relacionado con el ciclo menstrual. Cerca del 30–40 % de las MCE experimentan una exacerbación catamenial. La

Tabla 4. Criterios para el diagnóstico del ovario poliúístico y la epilepsia catamenial

Epilepsia catamenial

Incremento de la frecuencia de las CE o solo CE relacionadas con cualquiera de los siguientes periodos del ciclo menstrual: 1) Perimenstrual (3 días antes y hasta 3 días después de la menstruación), 2) Período preovulatorio (del día 10 posterior a la menstruación y hasta 13 días antes de la próxima), y 3) Segunda parte del ciclo lúteo

Síndrome de ovario poliúístico

Trastornos menstruales (oligomenorrea o polimenorrea) asociado con evidencia clínica o de laboratorio de hiperandrogenismo (hirsutismo, alopecia androgénica, acné y obesidad) y exclusión de otras causas de hiperandrogenismo

causa de la epilepsia catamenial es multifactorial y puede involucrar fluctuaciones en los niveles sanguíneos de FAE, cambios en el pH, agua, niveles de electrolitos, oscilaciones en las hormonas ováricas (21–26).

La función del eje hipotálamo-hipofisario puede alterarse en algunas MCE, especialmente en pacientes con epilepsia focal refractaria a FAE, función que puede normalizarse con el control de

las CE (22–23). También los FAE pueden contribuir a alterar la función hormonal hipofisaria, bien de forma directa, o indirecta por afectación de la síntesis de esteroides ováricos o modificación de la farmacocinética hormonal (23–25). Esto conlleva que la MCE tenga un mayor índice de disfunciones menstruales, sexuales y reproductivas que la población general (26).

Se estima, que una de cada tres MCE tiene alteraciones menstruales, en comparación con una de cada siete en la población general (18–19,21). Estas alteraciones son más frecuentes entre las MCE mal controladas y que están en politerapia con FAE (27). Además, la MCE presenta una mayor prevalencia de alteraciones en la relación sexual, incluyendo dispareunia, vaginismo y excitación sexual deficiente. En estas alteraciones pueden estar implicados también otros factores asociados de tipo psíquico y social (22–25). Las MCE tienen más ciclos anovulatorios y la fertilidad se reduce entre un 15–20 % en comparación con la población general (21–22). Los ciclos anovulatorios son más frecuentes entre las MCE generalizada idiopática que entre las MCE relacionada con la localización (27,1 %/ 14,3 %) y entre las MCE tratadas con VPA, comparadas con las que no lo toman o no lo hicieron en los tres años previos (38,1 % / 10,7 %) (28).

La alteración sexual y reproductora de tipo endocrino más frecuente en la mujer en general y en la MCE en particular es el síndrome de ovario poliquístico. Su causa es multifactorial. Se ha postulado que está en relación al efecto de las descargas epilépticas del lóbulo temporal sobre la secreción pulsátil de la hormona luteinizante (LH). Estas mismas descargas temporales pueden alterar el circuito hipotálamo–hipofisario y la liberación de hormonas hipofisarias y ováricas, lo que lleva a las mujeres con epilepsia del lóbulo temporal a presentar otros trastornos endocrinos e irregularidades menstruales no solo relacionadas con el ovario poliquístico. Además, algunos FAE, como el VPA, pueden aumentar los niveles de andrógenos, lo que lleva también a cambios reproductivos del mismo tipo (24–28).

El ovario poliquístico tiene una incidencia del 5 al 10 % en la población general, se incrementa a un 15–20 % en las MCE refractaria por mecanismos no del todo conocidos y alcanza porcentajes superiores al 40 %, cuando la paciente es tratada con VPA en mono o politerapia. El síndrome de ovario poliquístico (Tabla 4) asociado a VPA se produce sobre todo cuando se comienza a tomar antes de los 20 años y suele revertir al sustituirlo por otro FAE en unos meses (22,24–26,28).

Es posible la aparición de dislipemia, aumento de peso y otros efectos adversos, que cuando se deja evolucionar puede favorecer la aparición de diabetes mellitus, amenorrea hipotalámica e incluso ser un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y de cáncer de endometrio (25–26). La evidencia recogida permite establecer recomendaciones sobre el manejo del ovario poliquístico y la epilepsia catamenial (Tabla 5).

Tabla 5. Recomendaciones relacionadas con los trastornos neuro-endocrinos en la MCE

- Tratar a la MCE con crisis catameniales con cualquiera de las siguientes alternativas: 1) Progesterona de 100–200 mg/día en los días del 15 al 28 del ciclo menstrual (NE IV, R 3); 2) Progesterona hasta 600 mg/día para alcanzar niveles plasmáticos de 5–25 ng/ml (NE IV, R 3); 3) Medroxiprogesterona 120–150 mg cada 6 a 12 semanas (NE IV, R 3); 4) Clobazam de 10–20 mg/día 3 días antes y 3 días después de los días en que se incrementan las crisis (NE IV, R 1); 5) Clomifeno con buenos resultados pero con severos efectos adversos por lo que no lo recomendamos (NE IV, R 3)
- En la MCE y síndrome de ovario poliquístico consultar con el endocrino y cambiar el VPA a otro FAE considerando los riesgos y beneficios y el estado en relación con la fertilidad de los implicados (NE II, R 1)

FUNCIÓN SEXUAL EN MCE

La interacción entre hormonas sexuales y epilepsia es bidireccional, y mientras, por un lado, las hormonas modifican la susceptibilidad del sistema nervioso central (SNC) a las CE, por otro, las descargas epilépticas influyen sobre el funcionamiento del eje hipotálamo–hipofisogonadal (29–44).

La testosterona, a través de su conversión en neuroesteroides con efecto anticonvulsivo y/o proconvulsivo, modula, en función de los niveles relativos de los distintos metabolitos, el umbral de excitabilidad del SNC y su susceptibilidad a las CE. Los estrógenos y la progesterona modifican la excitabilidad del SNC y, con ello, la frecuencia y gravedad de los episodios ictales. Clásicamente, se ha considerado a los estrógenos proconvulsivos y a la progesterona anticonvulsiva; sin embargo, hoy se admite que ambas ejercen un efecto modulador dependiente de factores como su concentración relativa, su metabolismo y la situación endocrina general de la paciente (44–47).

Las fluctuaciones de los niveles de hormonas sexuales a lo largo del ciclo menstrual, y en las diferentes etapas de la vida reproductiva de la mujer, contribuyen a modificar el umbral crítico, influyendo sobre la posibilidad de inicio de la epilepsia durante la menarquia, la vulnerabilidad a las crisis durante el período menstrual o la epilepsia

catamenial, el incremento de la frecuencia de episodios ictales en el climaterio y la disminución de éstos en la menopausia (44–49).

A pesar de que la mayor parte de los pacientes con epilepsia activa están siendo tratados con FAE y que es por tanto difícil valorar de forma diferenciada los efectos de las descargas epileptiformes sobre el eje hipotálamo–hipófiso–gonadal, de los efectos que los FAE, se acepta que estas podrían modificar, de forma aguda o crónica, las zonas epileptógenas de la corteza cerebral, amígdala e hipocampo, induciendo cambios en las respuestas de la LH a la estimulación por la hormona liberadora de gonadotropina (Gn–RH) y una consecuente alteración en las concentraciones de gonadotropinas, prolactina (PRL) y testosterona biodisponible. El ácido gamma aminobutírico y el glutamato también influyen sobre la liberación de las hormonas hipotalámicas e hipofisarias (43–49). A continuación se expone un análisis detallado de algunos de estos aspectos.

Afectación del eje hipotálamo–hipófisis–gonadal

Durante las CE, las descargas epilépticas pueden estimular o inhibir el hipotálamo de forma directa o indirecta. En la amígdala se localizan los grupos nucleares cortico medial, que estimula la liberación de Gn–RH hipotalámica, y baso lateral, que la inhibe. Las modificaciones de la producción de Gn–RH influirán sobre la liberación de las correspondientes hormonas hipofisarias y gonadales.

En la hipófisis, las crisis influyen sobre la producción y/o liberación de hormonas:

- LH. Su liberación pulsátil suele aumentar en las crisis generalizadas y disminuir en las CE focales de origen temporal. Herzog detectó, ya en 1982, que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal solían mostrar respuestas anormales de la LH tras la infusión de Gn–RH.
- PRL. Sufre cambios poscríticos e intercríticos. Las concentraciones más altas de PRL postictal acontecen después de las crisis tónico–clónicas generalizadas. En los 10–40 minutos postictales, se han descrito aumentos de su concentración por encima de los 700 $\mu\text{U}/\text{MI}$ en el 80 % de los pacientes con crisis tónico–clónicas generalizadas y en el 39 % de los pacientes con crisis focales complejas.

Las modificaciones intercríticas dependen de los efectos acumulativos de las descargas, que podrían influir sobre los mecanismos reguladores de la PRL e inducir la elevación de sus concentraciones plasmáticas. En pacientes con crisis tónico–clónicas generalizadas, crisis parciales complejas y en algunos de los que presentan crisis focales

simples, se han encontrado concentraciones séricas de PRL interictal que superan el doble de lo normal.

Por otra parte las crisis *per se* podrían ser responsables de parte de las alteraciones de las concentraciones séricas de andrógenos (46–49). La recurrencia de CE puede causar daño neuronal evidente mediante técnicas neurofisiológicas y de neuroimagen. Estos cambios pueden inducir modificaciones funcionales de los circuitos neurales, que influyen sobre diferentes funciones neuroendocrinas.

Afectación psicossocial

Determinados factores psicossociales, como la ansiedad, la depresión, la inhibición del contacto social y la baja autoestima, suelen estar presentes en los pacientes que padecen de epilepsia con mayor frecuencia que en la población general, y pueden influir sobre la frecuencia y características de sus contactos sexuales.

La ansiedad y la depresión parecen tener en estos pacientes un mayor efecto sobre la actividad sexual que en los controles que no padecen de epilepsia. La insuficiente aceptación del diagnóstico por parte del paciente y su pareja puede favorecer el desarrollo de hiposexualidad. La tasa de matrimonios, que podría interpretarse, en términos generales, como una medida del deseo de establecer relaciones duraderas en las que existe probabilidad de contacto sexual, tiende a ser menor de lo esperado (83 % en mujeres y 59 % en varones) en pacientes con epilepsia. Por otro lado, es preciso tener en cuenta que la existencia de sensaciones sexuales periictales o ictales, o la posibilidad de que la actividad sexual desencadene crisis, lo que podría actuar como condicionantes negativos frente a la activación sexual (48–49).

Estudios de la función sexual en MCE

Existen pocos estudios con grupos controles de mujeres sin epilepsia con o sin otras enfermedades comparando el disfrute o placer sexual, la frecuencia de relaciones sexuales y la posibilidad de disfunción orgásmica en las MCE.

En un estudio realizado en el INN donde se compararon MCE, con mujeres sanas y con mujeres con otras enfermedades crónicas, distintas a la epilepsia aportó resultados valiosos (46). En ese estudio no se mostraron diferencias en cuanto al grado de disfrute o placer experimentado alguna vez en la vida, las MCE consideraron que su vida sexual era importante en la relación y que mantenían relaciones sexuales en la actualidad. Sin embargo, si se encontraron diferencias relacionadas con la frecuencia de las relaciones

sexuales, y del deseo de tenerlas, siendo menor en las MCE. No obstante, a las preguntas relacionadas con la capacidad de fantasear en relación con el sexo, las MCE respondieron sin diferencias a los restantes grupos. La frecuencia de orgasmo doloroso también fue más frecuente en las MCE. Los factores que se encontraron relacionados con estas disfunciones fueron la frecuencia de crisis, la presencia de un trastorno afectivo y la existencia de un episodio depresivo en el momento de la entrevista (46).

Los estudios de plestismografía intravaginal han documentado la disminución del flujo sanguíneo vaginal en MCE expuestas a escenas eróticas, lo que puede explicar la disfunción orgásmica (48).

Los estudios han demostrado que los FAE tienen una influencia marcada sobre la función sexual al disminuir los niveles de estrógenos y progesterona y el índice de sexo-esteroides libre e incrementar los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales. Esto ocurre sobre todo en paciente que toman inductores de la citocromo P450 y es más evidente cuando se está en politerapia (1,11,15,19,37-40).

Al menos hay un estudio clase I que mostró que aunque la edad de al menarquía no se asocia con el riesgo de debut de epilepsia, si se documentó que existe riesgo de 1.76 de que existen crisis aisladas (50).

La existencia de un estudio clase I avala la hipótesis de que en las MCE existen con más frecuencia irregularidades menstruales (51-55). No se debe atribuir a los FAE o a las propias crisis, una alteración del ciclo menstrual, sin antes visitar al ginecólogo y descartar que no haya otros problemas (Tabla 6).

ANTICONCEPCIÓN EN MCE

En este tema trataremos de mostrar la evidencia disponible en relación a los riesgos y beneficios de los diferentes métodos anticonceptivos y también su potencial interacción con los FAE. El efecto en la anticoncepción según lleven tratamiento con inductores enzimático o no. También se analizará si existe evidencia del efecto de los anticonceptivos en la epilepsia y en las concentraciones plasmáticas de los FAE. En este apartado a diferencia de dar información general, se debe particularizar en el síndrome epiléptico, anticonceptivo y FAE que se esté usando o se vaya a indicar. Existen 5 estudios clase C, uno clase B, y 9 estudios que incluyen reportes de casos y series cortas (55-70).

Los preparados hormonales utilizados en anticoncepción no incrementan la intensidad ni la

Tabla 6. Recomendaciones relacionadas con la función sexual en la MCE

- Evaluar la función sexual en MCE (NE II, R 1)
- Evitar siempre que se pueda el uso de antiepilépticos inductores enzimáticos (NE II, R 1)
- Evaluar el estado afectivo en cada consulta (NE II, R 1)
- De presentarse una disfunción sexual se evalúe la posibilidad de que coexista un trastorno afectivo, se hayan incrementado las crisis o evaluar la terapia (NE II, R 1)
- Advertir a las adolescentes del riesgo de CE cerca de la primera menstruación (NE II, R 2)
- El médico de atención primaria o el neurólogo debe consultar a la MCE que refiere irregularidades menstruales con el endocrinólogo y el ginecólogo para su evaluación (NE II, R 2)

frecuencia de las CE, si bien pueden tener interacciones recíprocas con algunos FAE, y verse reducida la eficacia de la anticoncepción o del efecto antiepiléptico (29-33).

Tampoco existe contraindicación para el uso de métodos no hormonales de contracepción y por lo tanto, todos los métodos anticonceptivos pueden ser utilizados en la MCE (33-35). Sin embargo, los anticonceptivos orales constituyen el método contraceptivo hormonal más utilizado y efectivo, aunque en la MCE tratada con FAE con propiedades de inducción enzimática, puede existir un alto grado de fallo de contracepción, por reducción de los niveles séricos de las hormonas sexuales (29-36).

Con el TPM, la eficacia de los anticonceptivos orales es variable, ya que en monoterapia a una dosis igual o inferior a 200 mg/día no existe interacción, que sí se produce a una dosis superior. En las pacientes tratadas con FAE inductores enzimáticos, la dosis de estrógenos de los anticonceptivos orales debe incrementarse a un mínimo de 50 µg (e incluso así puede haber riesgo de embarazo), o plantearse métodos contraceptivos alternativos. Los FAE sin inducción enzimática (los nuevos FAE) no alteran la eficacia de los anticonceptivos orales (29-36).

Las mismas consideraciones de interacción son aplicables a los implantes hormonales subdérmicos o transdérmicos. Como con estos implantes, los niveles hormonales séricos son variables de forma no predecible, no se aconseja su uso en MCE tratadas con FAE inductores enzimáticos por fallos en la eficacia contraceptiva (23,26,29-34). No existe contraindicación para el anillo hormonal vaginal anticonceptivo, ya que el efecto hormonal se ve menos interferido por esta vía. En las MCE que tomen FAE inductores enzimáticos la primera dosis de levonorgestrel como anticonceptivo de urgencia ("píldora del día siguiente") debe duplicarse, para tener seguridad en su eficacia. La depo-

medroxiprogesterona intramuscular puede ser una alternativa de contracepción efectiva en MCE, aunque su frecuencia de administración debe ser consultada porque debe ajustarse en pacientes tratadas con FAE inductores enzimáticos (34–35,37–40).

En las mujeres tratadas con LTG, la concentración sérica de éste puede disminuir o aumentar de forma acusada al asociar o retirar anticonceptivos orales respectivamente. La cuantía en que lo hace, no es previsible por su variabilidad interpaciente, aunque se produce una disminución significativa de la concentración de LTG al asociar anticonceptivos, produciéndose esta interacción de forma rápida (37–43).

Existen pocos estudios diseñados sobre los efectos de los anticonceptivos sobre los FAE, pero existen al menos dos estudios clase B que permiten hacer recomendaciones (37–38). La CBZ, el felbamato, la LTG, la OXC, el PB, la PHT, la primidona y el topiramato (TPM) a dosis superiores a 200 mg, reducen las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos a base de estrógenos y progesterona y por ello, reducen su eficacia (37–39).

La eficacia de la anticoncepción no logra aumentarse incrementando las dosis de los anticonceptivos. Las pacientes con terapia de VPA o LTG pueden tener niveles plasmáticos bajos de estos FAE. Cuando se asocian a los anticonceptivos de tipo estrogénico, un incremento de los anticonceptivos en estos casos puede empeorar la epilepsia. Se prefiere combinar la LTG con VPA ya que parece que no hay de esta forma interacción con los anticonceptivos orales (37–39,66–70).

Basados en la revisión de anticoncepción en MCE realizada, consideramos que estos sí tienen implicaciones para el tratamiento con FAE (Tabla 7) (55–70). En las MCE, especialmente las obesas, son frecuentes los trastornos endocrinos e irregularidades menstruales cuando están en terapia con anticonceptivos orales (71–72). Además, es preciso delinear recomendaciones en relación con el método anticonceptivo a indicar (Tabla 8).

ASESORAMIENTO PRECONCEPCIONAL EN LA MCE

Se encontraron 25 artículos relacionados con este tema, ninguno con nivel de evidencia I, o II, 6 estudios clasificados como clase III y 19 clase IV (4–19,28–36,73–74).

La evidencia disponible sugiere que se necesitan estudios mejor diseñados para probar la hipótesis de que el consejo preconcepcional tiene efecto en

Tabla 7. Recomendaciones sobre el uso de FAE en relación con el método anticonceptivo en la MCE

- En MCE que no tengan tratamiento antiepiléptico con inductores enzimáticos, los anticonceptivos sean usados como en la población en general (NE II, R 1). Estos FAE incluyen el levetiracetam (LEV), la pregabalina (PGB), la gabapentina (GBP), la vigabatrina (VGB), las benzodiacepinas, VPA, zonisamida (ZNS) y tiagabina (TGB). Hay que evaluar cuáles están disponibles en Cuba
- Monitorear los niveles plasmáticos del VPA, la LTG y la CBZ cuando las pacientes usan anticonceptivos orales, y las dosis deben ajustarse de acuerdo a ellos, así como cuando estos se suspenden (NE II–2, R 1)
- Utilizar el FAE según su perfil terapéutico. Debe tenerse especial cuidado con el VPA en mujeres con antecedentes de familiares con defectos del tubo neural (NE II–2, R 1). Con los anticonceptivos orales es posible combinar la LTG con VPA (NE II–1, R 1).
- En MCE que estén por alguna razón en régimen con anticonceptivos orales usar los siguientes FAE disponibles en Cuba: VPA de sodio y magnesio (R 1), benzodiazepinas (R 2), GBP (R 2), VGB (R 2). No están disponibles en Cuba (R 3) la PGB y LEV (NE II, R 2)
- No generar ansiedad por el uso de FAE no disponibles en nuestro país pues no hay evidencia de que la GBP, VGB, PGB y LEV sean superiores en efectividad antiepiléptica a los disponibles (NE I, R 1)
- Incrementar la dosificación del FAE, si no existe adecuado control de las CE o si se pierde el control que se había alcanzado, cuando esté en tratamiento con anticonceptivos estrogénicos. Sin embargo, se prefiere discutir mejor la posibilidad de un método de barrera (NE IV, R 4)
- Monitorizar los niveles plasmáticos de LTG y ajustar su dosis en MCE tratadas con LTG que estén recibiendo estradiol o en los que se le haya suspendido. Evaluar la eficacia de la LTG porque puede variar cuando se usan las píldoras secuenciales (NE III, R 2)

la MCE, en relación a lograr embarazos planificados. Un período libre de CE de al menos 9 meses previo a la concepción se asocia con una alta probabilidad de control durante la gestación (84–92 %) (9).

A pesar de que en otras secciones de la guía se tratan estos aspectos con claridad, se hace necesario en este acápite señalar lo que en las consultas de planificación familiar o en las consultas del neurólogo con las MCE, deben discutirse de modo general y desde el día que se diagnostique la epilepsia (Tabla 9).

PROFILAXIS DE LA TERATOGÉNESIS CON ÁCIDO FÓLICO EN LA MCE

Después de revisada la literatura exhaustivamente se encontraron varios artículos focalizados en el problema del uso del ácido fólico y su rol preventivo de malformaciones congénitas específicamente de los defectos de línea media (75–82).

Tabla 8. Recomendaciones sobre el uso del método anticonceptivo en la MCE

- Realizar anixectomía en las MCE con contraindicación para el embarazo y parto (NE V, R 2)
- No usar la progesterona como único anticonceptivo oral y no indicar los implantes de progesterona (NE III, R 1)
- Usar píldoras anticonceptivas combinadas solo si contienen una dosificación mínima de 50 microgramos de etinilestradiol con levonorgestrel 0,15 o 0,30 mg de norgestrel (NE III, R 1)
- Si con los anticonceptivos combinados ocurre sangrado, incrementar la dosis de estrógenos a 75–100 microgramos al día y considerar las píldoras con tres ciclos (NE V, R 1)
- En los primeros tres meses de iniciar un anticonceptivo oral este se combinara con un método de barrera (NE V, R 2)
- Disminuir la dosis de los anticonceptivos orales después de 2 semanas de haber suspendido el FAE (NE V, R 2)
- No aumentar la dosis estándar de los anticonceptivos para elevar su eficacia (NE V, R 1). Usar altas dosis de estrógenos (50 ug o más) cuando se está usando un inductor enzimático con AC estrogénicos (NE III, R 2)
- No usar anticonceptivos que contengan norgestrel, cuando la terapia antiepiléptica incluya al TPM a dosis superiores a 200 mg/día, porque este disminuye el efecto de los anticonceptivos que contienen norgestrel (NE V, R 1)
- No usar anticonceptivos que contengan estradiol cuando la terapia con FAE incluya la LTG, pues esta disminuye el efecto de los anticonceptivos que contengan estradiol (NE V, R 1)
- Informar a la mujer y al ginecólogo que si usa las inyecciones de progesterona de depósito se recomienda un intervalo entre las inyecciones de 10 semanas en lugar de 12 (NE III, R 1)
- Recomendar los anticonceptivos intrauterinos siempre que estén disponibles. Discutir la factibilidad y eficacia los métodos de barrera y el uso de dispositivos intrauterinos de liberación de levonorgestrel (NE III, R 2).
- En la anticoncepción de urgencia o método de la píldora del siguiente día debe incrementarse la dosis de levonorgestrel a 1,5 mg e indicar adicionalmente 750 microgramos a las 12 horas (NE V, R 3)
- No usar la depo-Provera porque aunque eficaz, inclusive con inductores enzimáticos, debe evitarse por sus efectos en la mineralización ósea (NE V, R 1)
- Evaluar adecuadamente los trastornos endocrinos y las irregularidades menstruales en las MCE obesas (NE III, R 2)
- Puede emplearse un método de barrera asociado al método del calendario en paciente que tengan menstruaciones regulares (NE III, R 1)
- Indicar los siguientes métodos anticonceptivos en MCE e irregularidades menstruales que se encuentran bajo tratamiento: 1) Depo-provera (NE I, R 2); 2) Sistemas de liberación hormonal intrauterina (NE I, R 2); 3) Métodos de barrera (NE I, R 2). No usar ni implantes de progesterona, píldoras de progesterona, anticonceptivos orales combinados ni en parches dérmicos (NE I, R 2)

Tabla 9. Recomendaciones relacionadas con el asesoramiento preconcepcional en la MCE

- Brindar la información pertinente a la MCE y los familiares en relación a las ventajas de la planificación del embarazo (NE III, R 1)
- Asesorar sobre el uso adecuado de contraceptivos en la MCE hasta que se desea el embarazo (NE V, R 1)
- Asesorar sobre posponer el embarazo de la MCE hasta que esté bien controlada (NE V, R 1)
- Valorar los efectos que tendrían el cambio de los FAE y la variación en los niveles de ciertos FAE secundario a la retirada de los contraceptivos hormonales orales (NE V, R 1)
- Informar que el tratamiento con FAE debe de evaluarse previamente y ajustarse antes de la concepción porque las primeras semanas de la gestación constituyen el período más vulnerable de la embriogénesis (NE V, R 1). También que se debe evitar la exposición innecesaria a altas dosis de FAE durante el tiempo de la concepción (NE V, R 1)
- Evitar el hábito de fumar, explicando que aumenta el riesgo de parto prematuro (NE V, R 1). Informar adecuadamente sobre el riesgo de parto pretérmino si fuma, de crecimiento intrauterino retardado y malformaciones fetales con ciertos FAE (NE V, R 1)
- Explicar que muchas de las malformaciones del niño se pueden detectar antes del nacimiento. Durante la gestación esto se permite mediante: 1) La determinación de alfa-fetoproteína en sangre y 2) Una ecografía a las 16–18 semanas para poder detectar de forma precoz muchas de las malformaciones potenciales (NE V, R 1)

Los estudios evaluados son controversiales al demostrar que existe un efecto protector para dosis de 1 mg o de 5 mg diario. Esto se debe a que no se conocen efectos adversos de ácido fólico a dosis superiores a 5 mg diario. No existen estudios que sostengan o apoyen el uso de ácido fólico por determinado tiempo (**Tabla 10**) (75–82).

ABORTO EN MCE

Existe un estudio clase III que demostró un riesgo bajo de aborto espontaneo en MCE comparadas con un grupo control (6,9 % / 7,5 %). Por lo que no hay evidencia para refutar o apoyar la idea de que existe un incremento del riesgo de abortos (**Tabla 11**) (83–85).

USO DE FAE EN LA MCE EMBARAZADA O QUE BUSCA ASESORAMIENTO PARA ELLO

Basados en el conocimiento actual relacionado con la posibilidad de crisis en el embarazo, las complicaciones en la mujer, los cuidados del lactante, la preferencia para la vía del parto, el médico de atención primaria, el neurólogo y el ginecólogo deben considerar prudente discutir los riesgos existente o no (7–9,14–16,19–20,29–30,35,63,70).

La evidencia disponible con respecto a las mujeres con epilepsia que necesitan tratamiento durante la gestación es escasa, pero un estudio realizado en EUA sugiere que el 95 % de las mujeres con diagnóstico de epilepsia se expondrán a los efectos

Tabla 10. Recomendaciones relacionadas profilaxis de la teratogénesis con ácido fólico en la MCE

- A toda MCE que se asesore en consulta preconcepcional hay que indicarle ácido fólico (NE V, R 1)
- Explicarle que este tratamiento disminuye el riesgo de malformaciones del cierre del tubo neural en la población en general y no solo en las MCE (NE V, R 1)
- Indicar hasta 5 mg de ácido fólico diarios (NE III, R 1). El tratamiento se iniciara al menos tres meses antes del futuro embarazo (NE V, R 1)
- La profilaxis debe continuar con 5 mg/día durante toda la gestación que puede ser incorporado con las tabletas prenatales, diariamente (NE II, R 1)

Tabla 11. Recomendaciones relacionadas con el aborto en la MCE

- Discutir con la MCE que no hay evidencia para pensar que tiene un riesgo elevado de abortos (NE III, R 3)
- Indicar el aborto según las indicaciones que existen en las mujeres sin epilepsia (NE V, R 3)
- No indicar el aborto simplemente porque la mujer padezca de epilepsia (NE IV, R 1)
- Realizar estudios investigativos para aclarar la indicación del aborto en MCE

de los FAE durante la gestación (Clase II). Para una población en general cada 200 o 300 embarazos 1–3 serán de mujeres con epilepsia activa (Clase I) (7,86–94).

El objetivo primario del tratamiento de la epilepsia durante el embarazo es lograr el mejor control posible de las CE con el menor efecto adverso para la madre y el niño. El dilema terapéutico en el embarazo es por lo tanto equilibrar el riesgo de efectos adversos asociados con la exposición a FAE en el feto en desarrollo y el riesgo de falla terapéutica secundaria al tratamiento inadecuado de la madre.

La falla terapéutica en el embarazo puede ser causada por nauseas excesivas e hiperémesis, como también por falta de cumplimiento intencional. La mayoría de las MCE están preocupadas por los efectos adversos potenciales de los FAE durante el embarazo y tienen una resistencia a incrementar las dosis de los FAE.

En este sentido se encontró que es importante evaluar el riesgo a que se somete una mujer por la suspensión del tratamiento en una epilepsia en remisión. En otras el riesgo de recaídas por el síndrome epiléptico que padece, por ejemplo Epilepsia mioclónica juvenil de Janz. En algunas que padecen de CE frecuentes existe el riesgo al pasar de la politerapia a la monoterapia (191–193).

En la epilepsia mioclónica juvenil de Janz o con crisis frecuentes hay evidencia de estudios clase III

de que las mujeres que tengan crisis convulsivas tónico clónicas primaria o secundariamente generalizadas tienen mayor probabilidad de tener hijos con retardo del desarrollo psicomotor y que la suspensión del tratamiento antiepiléptico incrementa el riesgo de mortalidad materna por muerte súbita inexplicable en epilepsia (163).

Los niveles plasmáticos de los FAE se pueden reducir desde una 30 % hasta un 75 %, así como disminuir su fracción libre de estos (Tabla 12) (196–199). Para el caso de la LTG el aclaramiento se incrementa hasta 300 veces con marcada variabilidad individual por lo que sus dosis deben incrementarse después de la 20 semana (197–199). Varios estudios han demostrado que se necesita un incremento de LTG en 11 / 12 embarazos para mantener los niveles plasmáticos adecuados. Se necesita ajuste de la dosificación en todos los embarazos. Existe pobre control e incremento de las crisis en cada 9 mujeres de 12 embarazadas y 5 de 11 mujeres que están en régimen de LTG como tratamiento antiepiléptico, según dos estudios (200–202).

Bajas concentraciones de OXC se asociaron a estados emergentes (CE iteradas o estado

Tabla 12. Niveles plasmáticos de los FAE durante el embarazo (196–199)

FAE	Concentración plasmática total (%)	Fracción plasmática libre (%)
PB	– (10–20)	–(10)
PHT	– (60)	–(20)
CBZ	– (10)	Menor
VPA	– (30)	Menor
LTG	– (30–75)	–(30–75)
LEV	– (40–50)	–(40–50)
OXC	– (30–50)	–(30–50)
Otros nuevos FAE	?	?

epiléptico) en mujeres embarazadas 2 /24. Las concentraciones plasmáticas de OXC disminuyen en el embarazo marcadamente, sobre todo, después de las 20 semanas (203). Teniendo en cuenta la evidencia anterior se delinear las recomendaciones (Tabla 13).

COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS EN MCE

El resumen de la evidencia se obtuvo a partir de 5 estudios clase II y uno clase I (comparándose con mujeres sanas (MCE % / Mujeres sin epilepsia (MSE) %; n = [643 / 18742] la incidencia de complicaciones durante la gestación) (Tabla 14) (96–100).

Tabla 13. Recomendaciones relacionadas con el uso de FAE en la MCE embarazada o que busca asesoramiento para ello

- Promover una conducta saludable con el conocimiento de los riesgos potenciales a los que se expone. La diana terapéutica sería lograr el embarazo planificado (NE III, R 2)
- Realizar una adecuada anticoncepción y buscar la adecuada adherencia terapéutica a los suplementos de ácido fólico (NE III, R 1)
- Considerar el riesgo de muerte súbita, para ello evalué si el síndrome epiléptico es curable o no (sugerimos seguir los criterios de curabilidad sugeridos por la ILAE), el tipo de CE típico del síndrome en cuestión, y que la suspensión del tratamiento antiepiléptico se realice de manera paulatina (NE III, R 1)
- Discutir que las crisis tónico-clónicas generalizadas son más dañinas para la madre y el feto que las FAE. Discutir que el objetivo de tratar a la MCE durante el embarazo siempre será disminuir el riesgo para la vida de la mujer, el feto y el recién nacido (NE II, R 1)
- Considerar la indicación y retirada de FAE en el Programa de Atención Materno Infantil en la atención primaria de salud, porque al parecer su desconocimiento es un problema frecuente (NE II-2, R 1). Tener presente que suspender el tratamiento antiepiléptico supone el riesgo de recaída con crisis tónico-clónicas generalizadas o con generalización secundaria
- No intentar la indicación de nuevos FAE creyendo que son superiores a las FAE clásicos en cuanto al potencial de teratogenicidad puesto que los datos hasta la fecha son insuficientes para llegar a tal conclusión (NE IV, R 3)
- Utilizar siempre que sea posible la monoterapia a la menor dosis efectiva posible (NE II, R 1)
- Siempre que sea posible no utilizar el VPA en el caso de existir una FAE con igual eficacia particularmente cuando se han indicado dosis superiores a 1000 mg/día y en combinación con la LTG (NE III, R 1)
- Siempre que sea posible establecer los niveles plasmáticos antes de la concepción de los FAE particularmente de la LTG y la OXC y monitorear, siempre que pueda, después del inicio de la gestación (NE III, R 2)
- Evitar realizar cambios terapéuticos durante la gestación. Se realizaran antes del embarazo previa rectificación o ratificación del tipo de CE, epilepsia o síndrome epiléptico (NE II, R 1)
- Evitar el uso de LTG a dosis superiores a 200 mg/día cuando se planifica un embarazo o se está en el periodo de embriogénesis (NE I, R 1). Pues dosis superiores equivalen a dosis de VPA iguales o superiores a 600 mg/día
- Considerar que el embarazo en la MCE y en tratamiento con FAE deba considerarse de alto riesgo por las posibles complicaciones tanto para la madre como para el feto
- Realizar un seguimiento obstétrico y neurológico frecuente desde el inicio de la gestación (NE IV, R 3)
- Una educación inicial adecuada incluirá la necesidad potencial de aumentar la dosis del FAE. La posibilidad de añadir algún detalle farmacológico del FAE particular y los efectos potenciales durante el embarazo sirven para asegurar que el paciente entienda y acepte el incremento de la dosis
- Tener precaución con las dosis altas y reiteradas de BZD y con PHT (NE IV, R 2)
- Cuando el médico atiende a una MCE embarazada y esté siendo tratada con LTG, OXC, VPA, PHT o LEV debe controlar si son posibles los niveles plasmáticos (NE IV, R 2). Si no dispone de niveles plasmáticos incrementar su dosificación sobre todo de la OXC y la LTG (NE V, R 2)
- Tener presente que las dosis del FAE deben ser ajustadas en el puerperio puesto que regresan a la normalidad (NE II, R 1)

Además, otro estudio clase I y dos clases II relacionados con la probabilidad de que las MCE exista un riesgo incrementado de preeclampsia, hipertensión gravídica fueron revisadas (97-100). Se evaluó también un estudio clase I, dos clases II y uno clase III en los que se estudió la probabilidad de parto por cesárea en mujeres con epilepsias (97-100). En relación a la probabilidad de abortar espontáneamente se revisaron 2 estudios clase III (101). Para determinar si existe un incremento en la probabilidad de estado epiléptico encontramos un estudio clase IV (103). Se evaluaron 2 estudios uno clase I y uno Clase II para investigar si existe un riesgo incrementado de parto prematuro (103). Otro de los elementos que tuvimos en consideración fue si era posible determinar el riesgo de presentar crisis durante la gestación para lo cual analizamos 2 estudios clase III y uno clase II (103). Para dar recomendaciones en relación a todos estos aspectos tuvimos en consideración una revisión sistemática (8).

En la revisión de la literatura encontramos solo un estudio que cumple con los requerimientos de estudio clase III, que muestra que las mujeres con

Tabla 14. Comparación de la incidencia de complicaciones durante la gestación en MCE y mujeres sin epilepsia (96-100)

Complicaciones	MCE	MSE
Abortos espontáneos	4,2	2,4
Terminación del embarazo por decisión médica	2,6	7,7
Anemia	0,6	0,2
Diabetes gestacional	1,6	3,1
Hipertensión gravídica	3,9	6,5
Gestorragias	0,9	1,6
Parto pretérmino	1,8	6,1
Cesáreas	33,4	29,5
Inducción del parto	2,8	2,7
Hemorragia postparto	0,3	0,6
Crisis periparto	1,4	0,004
Muertes intrauterinas	1,6	2,2
Fibromas uterinos	1,7	2,2
Quiistes de ovario	2,3	0,5
Infección del grupo TORCH	0,3	0,01
Peso al nacer <2 Kg	4,1	7,6

epilepsia tienen un riesgo incrementado de tener hijos con muy bajo peso al nacer (194–195).

Atendiendo a estos estudios y la revisión sistemática concluimos que las MCE no tienen un riesgo incrementado de complicaciones obstétricas, ni del periparto inmediato. Solo aquellas que tuvieron CE en el año anterior al embarazo o fuman, tienen un riesgo mayor que las mujeres sin epilepsia de parto pretérmino. A partir de esto establemos las recomendaciones (Tabla 15).

TERATOGENESIS EN MCE

Se realizaron las revisiones sistemáticas y los metanálisis relacionados con las posibles implicaciones en la teratogénesis en MCE por la exposición a FAE hasta el año 2012. Hasta esa fecha se había documentado que las MCE no tenían una incidencia de MC mayor que las mujeres con epilepsia, si no estaban en régimen de tratamiento. Sin embargo, en una revisión que incluyó a 61 estudios con una muestra de MCE de 73 456 y un total de 2 123 098 mujeres sin epilepsia. La incidencia de malformaciones congénitas en las MCE fue de [7,28 %; 95 % intervalo de confianza (IC) 5,59–8,78] significativamente más alto que el de las mujeres sanas [2,38; 95%; IC 1,26–3,19]. La incidencia fue mayor para las mujeres en politerapia [16,1 %; IC 0,64–34,15], sobre todo cuando la politerapia incluía PB, PHT y VPA (NE II; R 1). El medicamento con mayor incidencia de malformaciones congénitas fue el VPA 10,73 % [IC 8,16–13,29] inclusive en monoterapia (Tabla 16) (104–173).

La evidencia con estudios clase II sugieren que el VPA además incrementa el riesgo de trastornos de la memoria, trastornos del lenguaje, y CI verbal más bajo que los pacientes no expuestos al VPA (tasa ajustada para la paridad, antecedentes familiares de MC, uso de ácido fólico preconcepcional y tipo de parto). Además el no control de crisis, también se asocia a bajo nivel de inteligencia (174–178). Existe evidencia adicional (clase III) para sospechar que estas alteraciones aparecen sobre todo asociadas a malformaciones cráneo-faciales.

Se ha descrito teratogenia por CBZ en el 0,1 al 2 % de los hijos de MCE (179–185). Este porcentaje es muy bajo. No hay evidencia de que la CBZ incremente el riesgo de alteraciones cognitivas en los hijos de MCE. Con el uso de PB se han descrito anomalías cardíacas y cognitivas (186–187). Aunque la evidencia es clase III se ha reportado que los hijos de MCE tratadas con PHT y PB están en riesgo de afectación cognitiva (183–188).

Tabla 15. Recomendaciones relacionadas con el manejo de las complicaciones obstétricas en la MCE

- El seguimiento del embarazo de las MCE como en aquellas que no la padecen, excepto si tuvieron crisis en el último año antes del embarazo o las que fumen (NE II, R 1)
- Que en la consulta preconcepcional se recomiende el embarazo hasta tanto tenga más de un año sin CE (NE II, R 1)
- La elección de la vía del parto debe estar basada en decisiones obstétricas y no en el hecho de que la mujer padezca de epilepsia (NE I, R 1)
- No cambiar la actitud anterior en dependencia del síndrome epiléptico (R 3). Esto no significa en medida alguna, que para cada mujer los riesgos deben ser analizados de acuerdo con su situación clínica (NE V, R 2)
- Debe planearse la cesárea cumpliendo criterios definidos (Retardo mental o déficit neurológico severo; crisis focales complejas o crisis tónico-clónicas generalizadas frecuentes, historia de múltiples CE durante estrés físico o mental severo) y cumpliendo la consulta previa con el neurólogo (NE V, R 2)
- La anestesia epidural puede indicarse sin contraindicación por la epilepsia (NE V, R 3). No recomendamos ningún tipo especial de anestesia (NE V, R 3)
- Pueden usarse las prostaglandinas para el aborto o la inducción del parto (NE V, R 3)
- Tratar a las MCE con CE durante el parto igual que en la población general, salvo que se indique cesárea de urgencia por existir eclampsia, amenaza de hipoxia fetal o CE con deterioro de conciencia durante el parto (NE I, R 1)
- Vigilar la posibilidad de que se presente un crecimiento intrauterino retardado en MCE (NE IV, R 2)
- Indicar o velar porque se cumpla que todos los recién nacidos deben recibir 1 mg intramuscular de vitamina K en el momento de nacer, como prevención de la enfermedad hemorrágica del recién nacido (NE IV, R 3)

Tabla 16. Relación de los FAE con el riesgo de teratogénesis esperado para la población sin epilepsia (131-140,146,150-151,153,165,169,173)

FAE	Riesgo medio	Rango	Riesgo de la población sin medicamento
VPA*	6,2-10,7	4,6-16,9	1,6-6,8
PHT*	3,7	1,3-10,2	1,6-6,8
GBP*	3,2	0,6-16,2	1,6-6,8
PB*	3,7-6,5	2,1-14,5	1,6-6,8
CBZ†	2,2-2,5	1,4-3,7	1,6-6,8
LTG†	2,7-3,2	1,5-4,9	1,6-6,8
LEV†	1,3	1,6-4,5	1,6-6,8

*FAE con riesgo de teratogénesis que superan el riesgo esperado para la población sin epilepsia. †FAE con riesgo de teratogénesis no superior al de la población general (NE II, R 1).

No hay evidencia de que los FAE diferentes al PB, PHT y VPA sean totalmente seguros (Tabla 17). Se sabe que el 90 % de las MCE tienen hijos normales y que el uso de FAE no es una contraindicación para el embarazo (182–190).

Tabla 17. Recomendaciones relacionadas con la teratogénesis en la MCE

- Ofrecer siempre la posibilidad del diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas (NE I, R 1)
- Acorde al programa nacional actual practicar una ecografía obstétrica de alta resolución en el primer trimestre y determinación de alfa-fetoproteína sérica en el segundo trimestre a la mujer en tratamiento con FAE, y en el segundo trimestre de embarazo como cribado de malformaciones congénitas (ideal a las 22 semanas para las malformaciones cardiovasculares) (NE I, R 1)
- Informar sobre los FAE que se ha demostrado que tienen un riesgo de producir teratogénesis superior al riesgo de la población general y que deberán ser evitadas (**Tabla 17**) (NE II, R 1)
- Disminuir la dosis de VPA a menos de 1000 mg/día (preferiblemente menos de 600 mg/día), siempre que sea posible según la disponibilidad de otros FAE en el país, el síndrome epiléptico y el estado clínico de la pacientes (NE I, R 1)
- Evitar la indicación de PHT y PB siempre que sea posible en MCE embarazada o buscando asesoría para ello (NE II, R 1). Evitar el uso de PHT o PB por el riesgo de afectación cognitiva (NE IV, R 4)
- De ser posible nunca asociar LTG con VPA en una MCE embarazada o buscando asesoría para ello (NE II, R 1)
- No sustituir la CBZ por otro FAE cuando sea necesario tratar a una MCE embarazada o buscando asesoría para ello (NE II, R 1)
- Realizar antes del embarazo y cuando sea posible el cambio del PB por otro FAE de menor riesgo (NE II, R 2)
- Hasta no se tenga evidencia que demuestre lo contrario, en MCE que requieran tratamiento, no es aconsejable sustituir el FAE por otro, al menos que esté siendo tratada con PHT, PB y VPA. Siempre teniendo en consideración el riesgo-beneficio del cambio del FAE en cada paciente (NE II-2, R 1)
- Explicar a las madres que la mayoría de las MC graves pueden ser detectadas por ultrasonido y que pueden tomar la decisión de interrumpir el embarazo (NE II, R 2)
- Tener en cuenta el riesgo de MC en familiares de las MCE para asesorar adecuadamente sobre el posible efecto de los FAE en el futuro producto de la gestación (NE III, R 1)
- Si se va a modificar algún FAE estos deben ser modificados al menos 6 meses antes de la gestación (NE III, R 1). Durante el embarazo no es aconsejable, porque se expone al feto y a la madre a riesgo sobre su salud y el periodo de teratogénesis ocurre antes de que nos llegue la MCE y conozca de su embarazo (NE V, R 1)
- Considerar en la evaluación del riesgo de las MC los antecedentes familiares de MC en la MCE y otras enfermedades que padezca (NE V, R 1). En segundo lugar existe la posibilidad de reevaluar el diagnóstico, considerar a la epilepsia en remisión y suspender, cambiar o disminuir los FAE (NE V, R 4)

USO DE FAE DURANTE EL PARTO EN LA MCE

La gran mayoría de las MCE tienen un parto vaginal sin problemas (204). La incidencia de CE durante el parto y en las horas siguientes está comprendida entre el 3 y 5 % de las MCE (204). Las pacientes con epilepsia generalizada primaria y las que han tenido CE no controladas durante el embarazo tienen un mayor riesgo de aparición de CE (9). La aparición de estado epiléptico durante el parto es muy infrecuente, apareciendo en menos del 0,1 % en el registro europeo (204).

Las CE convulsivas generalizadas deben ser controladas de forma precoz, por el alto riesgo de morbilidad para la madre y el feto. Las BZD por vía intravenosa son los fármacos de elección en el tratamiento inicial de las CE, aunque se debe tener presente que pueden causar depresión respiratoria con dosis elevadas o normales acumuladas, en el feto y en la madre. Una excepción a esta norma la constituye el que se trate de una eclampsia (205–207).

En caso de necesidad de mantener un FAE por vía endovenosa, es preferible el PB (de los disponibles en Cuba por vía endovenosa) y como segunda opción la PHT dado que inhibe la contractilidad uterina. No obstante, la PHT endovenosa puede usarse en el estado epiléptico en la gestante (205–207).

La administración de FAE durante el trabajo de parto puede ser necesaria en MCE (**Tabla 18**), debiéndose tener en consideración que la absorción oral puede estar afectada, sobre todo si la gestante presenta vómitos. En gestantes con tratamiento con PB y niveles plasmáticos normales, éste se puede administrar en dosis de 60–90 mg por vía intramuscular. Si la gestante estuviera bajo tratamiento con un FAE oral, y presentase convulsiones o aura se recomienda sustituirla por PHT en dosis terapéutica (10–15 mg/kg sin sobrepasar los 50 mg/min), si no está contraindicada para la epilepsia o síndrome epiléptico que presenta. Por ej., debe evitarse la

Tabla 18. Recomendaciones relacionadas con el uso de FAE durante el parto en la MCE

- Usar los mismos FAE en la MCE durante el parto (NE III, R 1)
- Tratar las convulsiones de la eclampsia como está establecido en el Programa de Atención Materno Infantil (NE II, R 1)
- Evitar solo la administración de BZD y/o PHT a dosis altas y/o reiteradas porque interferir con la evolución normal del parto (NE III, R 1)
- Reducir la dosis del FAE, a las dosis previas al final del segundo mes del puerperio, si hubo necesidad de incrementar las dosis del FAE durante la gestación mes (NE III, R 1)
- Si se trata de LTG la reducción debe hacerse a las dos semanas del puerperio porque los niveles de esta regresan a la normalidad pasados 15 días del parto (NE III, R 1)

PHT en las MCE con crisis tónicas axiales, mioclónicas y astáticas porque pueden empeorar las CE. De los FAE existentes en Cuba debía intentarse el diacepam 10–20 mg/kg/dosis o el midazolam que puede inclusive indicarse por vía intramuscular (206–207).

El nivel plasmático de FAE se incrementa de forma paulatina durante el puerperio, y alcanza la normalidad en los dos primeros meses tras el parto. Por lo tanto, si la MCE ha modificado la dosis de FAE a lo largo del embarazo, se debe reajustar la dosis de FAE durante el puerperio, preferentemente con dosificación previa del nivel plasmático (203–207).

Con LTG el ascenso de nivel plasmático es rápido, alcanzando la situación basal en unas 2 a 3 semanas tras el parto y alrededor de la cuarta parte de las mujeres tratadas con LTG presentan alguna toxicidad por la misma durante el puerperio, por lo que el ajuste de dosis debe comenzar en los primeros días posparto (207).

LACTANCIA MATERNA EN LA MCE

Todos los Organismos de Salud y Sociedades Médicas recomiendan la lactancia materna en ausencia de alguna contraindicación. Probablemente no podrá obtenerse nunca una gran evidencia, obtenida de ensayos controlados y aleatorizados, sobre la relación riesgo/beneficio de la lactancia materna en la mujer en tratamiento con FAE.

No obstante, la exposición a FAE del lactante es siempre inferior a la que ha tenido durante su vida fetal (210). Además, los beneficios psíquicos de la lactancia materna para la madre y el niño, la disminución del riesgo de intolerancia a la leche, la menor incidencia de enfermedades metabólicas tempranamente, la reducción de la tasa de mortalidad infantil global, el menor índice de infecciones, la disminución de enfermedades inmunológicas a largo plazo y el incremento del desarrollo cognitivo, el mejor desarrollo de la retina entre otros son factores muy a tener en cuenta, al aconsejar de forma positiva la lactancia materna en la MCE tratada con FAE (210).

Los FAE se excretan por la leche en relación inversa a su grado de unión a proteínas plasmáticas y en relación directa con la tasa plasmática materna (Tabla 19). Las concentraciones de los diferentes FAE en la leche son considerablemente menores a las del plasma materno. Por lo tanto, la concentración plasmática en el lactante es baja, aunque la vida media de los FAE es habitualmente más prolongada en el lactante que en la vida adulta y puede acumularse.

Tabla 19. Cantidad de FAE excretado en relación a la concentración plasmática en la madre (38–45)

FAE	N	Leche/plasma	Dosis relativa (%)	Concentración relativa
PB	+25	0,3–0,8	10	50–100
ESM	+10	0,8–1	50–100	40–80
PHT	+25	0,1–0,6	7–10	–10
CBZ	+25	0,3–0,6	3–8	10–20
VPA	+25	0,01–0,1	1–4	–5
OXC	1	0,5	0–15	7–12
LTG	+28	0,4–0,8	1–4	25–50
VGB	2	0,1–0,9	1–4	
GBP	5	0,7–1,3	5–20	4–12
TPM	5	0,7–1,1		9–17
TGB	0		8	
LEV	16	0,8–1,3		–20
ZNS	1	0,9		
PGB	0			

ESM: etosuximida

Algunos de los efectos depresores de los FAE en la lactancia son somnolencia, succión débil o no succiona, hipotonía, llanto débil, bradipnea y los reflejos arcaicos perezosos. Han sido descritos excepcionalmente reacciones indeseables con algunos FAE en el lactante, como anemia y trombopenia con VPA, disfunción hepática con CBZ y metahemoglobinemia con PHT (24–25,35–36,38–43,45). Estas razones justifican las recomendaciones que delineamos a continuación (Tabla 20).

SALUD MENTAL DE LA MCE EN EL PUERPERIO

En relación a este tema encontramos solo dos artículos, uno clase III y otra clase II. La evidencia disponible sugiere que las MCE, tienen un mayor riesgo de depresión mayor postparto que las mujeres sanas. Lo que supone que se realice un examen de cribado a toda MCE en la primera semana del postparto buscando específicamente la presencia de depresión (Tabla 21). No encontramos estudios de psicosis postparto. Deben referirse acorde con la propuesta clasificatoria de trastornos psiquiátricos de la ILAE (210–218).

MENOPAUSIA EN LA MCE

El número de MCE en los grupos de edad avanzados tiende a aumentar y esto demanda un incremento de la atención sobre los fenómenos relacionados con la menopausia. La perimenopausia concierne al comienzo de las reglas irregulares, periodo durante el cual se mantiene una proporción estrógenos/progesterona alta y errática, lo que, al menos en términos teóricos favorece la aparición de las CE. El término menopausia se refiere a la ausencia de menstruaciones durante un año, con niveles de estrógenos prácticamente nulos, lo que

Tabla 20. Recomendaciones relacionadas con la lactancia materna en la MCE

- Aconsejar la lactancia materna, fragmentando en mayor número de tomas la misma dosis del FAE, y dar de lactar inmediatamente antes o después de haber tomado el FAE (NE III, R 2)
- Vigilar de manera estrecha cuando la madre esté tomando etosuximida (ESM), PB o PRM, por el posible alto nivel de exposición, e inducir sedación en el lactante, succión débil u otros efectos adversos (NE V, R 1)
- No evitar nunca la lactancia cuando la MCE puérpera, esté en régimen de CBZ, GBP, LEV, LTG, PHT, TPM y VPA puesto que los niveles en la leche materna son habitualmente bajos y no inducen efectos adversos dosis-dependiente. Dividir la dosis total del FAE en varias tomas para evitar picos plasmáticos (NE IV, R 2). Subdividir las dosis de CBZ, VPA y PHT porque aunque los riesgos de toxicidad son excepcionales, el riesgo es alto. (NE IV, R 2)
- Asesorar y vigilar la aparición de efectos depresores del sistema nervioso que pueden aparecer con FAE con propiedades sedantes y con tendencia a acumularse en el lactante (NE IV, R 2)
- Preferir la lactancia materna sobre la artificial en MCE (NE III, R 1). Lactar inmediatamente antes o inmediatamente después de ingerir el FAE (NE III, R 1)
- Medir los niveles plasmáticos en los neonatos y lactantes si es posible cuando se presenten efectos tóxicos. Solo si no puede medirlos y no puede suspender el FAE en la madre, se suspenderá la lactancia (NE II-1, R 1)
- Utilizar una guía de la cantidad de FAE excretado en relación a los niveles plasmáticos de la madre (**Tabla 17**)
- Evitar las excesivas alteraciones del ciclo sueño-vigilia (NE IV, R 2). Conversar con el padre para que evite los múltiples despertares de la madre, si es posible que asuma una toma de leche antes de las 12 PM (NE V, R 3). Si está en régimen de lactancia materna exclusiva, esta toma de leche debe ser, de leche materna (NE IV, R 2)
- Explicar los cuidados para el manejo del niño en relación a los paseos y el baño. Aquellas mujeres con crisis frecuentes o mioclónicas deben ser informadas en relación al potencial de traumatismos en los niños por caídas o ahogamiento en bañaderas de los niños. Debe sugerirse bañarlos sobre una lona y bajo la custodia de otro adulto y que se evite llevar en brazos al niño a la cocina o balcón, que de caerse, ponga en peligro la vida del niño (NE V; R 2)

Tabla 21. Recomendación relacionada con la salud mental de la MCE en el puerperio

- Evaluar la posibilidad de depresión postparto en toda MCE y realizar estudios encaminados a determinar si la incidencia de psicosis postparto es también más alta (NE IV, R 1)

teóricamente favorece un mejor control de las CE (219–223).

La menopausia tiende a adelantarse en la MCE que tienen una alta frecuencia de CE. El efecto de la menopausia en la incidencia de CE es variable, aunque algunos estudios han mostrado un empeoramiento por predominio estrogénico en la época perimenopáusica, otros estudios muestran la normalización o incluso mejoría cuando la transición a la menopausia es completa. Esta alteración en el modelo de CE es más frecuente en aquellas mujeres que presentan previamente una variedad catamenial de CE durante su vida fértil. El tratamiento hormonal sustitutivo con preparados de estrógenos/progestágenos puede asociarse con un empeoramiento en el control de las CE en la MCE

menopáusica, por lo que habrá que valorarlo individualmente (**Tabla 22**) (219–223).

La MCE durante la menopausia tiene un riesgo incrementado de fracturas, por mayor frecuencia de traumatismos, por las CE y/o por efectos sutiles de los FAE en la coordinación, y por una mayor prevalencia de osteoporosis/osteomalacia inducida por los FAE con propiedades inductoras enzimáticas, que incrementan el metabolismo de la vitamina D (222–223).

La rarefacción de la densidad ósea también ha sido observada con otros FAE no inductores enzimáticos, como el VPA, estando la alteración inducida por mecanismos diferentes (26).

Está directamente relacionada con la politerapia y

Tabla 22. Recomendaciones relacionadas con el manejo en la menopausia de la MCE

- No indicar tratamientos hormonales basados en estrógenos y progesterona por el peligro de agravar las crisis en mujeres menopáusicas con epilepsia (NE III, R 1)
- Realizar el control de las CE teniendo en consideración los criterios de acuerdo con el síndrome epiléptico y la edad de la paciente (NE V, R 3)
- Tener presente que como la menopausia se asocia con un bajo índice de mineralización ósea (IMO), y las FAE inductoras de las enzimas hepáticas y también el VPA se han asociado con un bajo índice de mineralización ósea y de un incremento del recambio óseo, informar que existe un riesgo incrementado de osteoporosis. Sin embargo, no existe criterio para la preferencia de alguna FAE sobre otra en relación con este aspecto (NE III, R 2)
- Indicar una ingesta adecuada de calcio 1200 mg diarios, para mujeres en edad reproductiva y 1500 mg por día en mujeres menopáusicas. La dosis diaria de vitamina D debe ser de 600 UI (NE III, R 1)
- Si está disponible debe realizarse una densitometría ósea o en su defecto radiografía de fémur, cadera, y parrilla costal, en toda persona que padezca de epilepsia y lleve tratamiento con inductores enzimáticos o VPA (NE III, R 2)
- Realizar la densitometría cada 5 años si el primer resultado es normal y cada 2 años si hay osteopenia u osteoporosis (NE IV, R 1)
- Indicar fosfatasa alcalina en toda paciente con FAE que se conozcan son inductores enzimáticos, pues constituye un marcador de actividad osteoclástica (NE III, R 2)

con la duración del tratamiento con FAE. Su terapéutica se realiza con las medidas convencionales y si es posible, sustitución de los FAE implicados, pero las medidas más efectivas son las preventivas, evitando en lo posible la politerapia y el uso de FAE con propiedades inductoras enzimáticas, así como el recomendar calcio y vitamina D en la mujer menopáusica con epilepsia tratada de forma crónica con FAE (221–223).

CONCLUSIONES

La guía recoge los pormenores de la atención de la MCE que han surgido de múltiples discusiones entre colegas y sobre todo de las consultas de mujer y epilepsia en Cuba. Sin embargo, nada supera el juicio clínico del médico tratante y el respeto a la paciente responsable de su salud y la de su hijo.

Las guías no son una norma estricta y como se ha visto están sujetas a muchos cambios, porque aún no hay evidencia científica para responder a muchas de las interrogantes planteadas. A lo largo de su implementación estamos seguros que se enriquecerá y que ganará también en la calidad de las recomendaciones.

Algunos de los planteamientos importantes de esta guía práctica no se fundan en una evidencia sólida o concluyente, como se pone de manifiesto al señalar la poca evidencia disponible. Se precisan de investigaciones multicéntricas bien diseñadas para lograr una renovación constante de las pautas recomendables en las MCE.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vazquez B, Gibson P, Kustra R. Epilepsy and women's health issues: unmet needs—survey results from women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007;10:163–9.
2. Purcell B, Gaitatzis A, Sander JW, Majeed A. Epilepsy prevalence and prescribing patterns in England and Wales. *Health Statist Q.* 2002;15:23–31.
3. Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia.* 1998;39:887–92.
4. Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *Br Med J.* 2000;321:674–5.
5. Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: report of an Epilepsy Research Foundation workshop. *Epilepsy Res.* 2003;52:147–87.
6. Brainin M, Barnes M, Baron J-C, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577–81.
7. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia.* 2009;50(5):1247–55.
8. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser A, Gronseth GS, French JA, et al. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia.* 2009;50(5):1237–46.
9. Harden LC, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. 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 the American Epilepsy Society. *Epilepsia.* 2009;50(5):1229–36.
10. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology.* 2006;66(3):354–60.
11. Vazquez B, Gibson P, Kustra R. Epilepsy and women's health issues: unmet needs—survey results from women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007;10:163–9.
12. Klerman LV. Family planning services: an essential component of preconception care. *Matern Child Health J* 2006;10 (Suppl. 7):S157–S160.
13. Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia.* 1998;39:887–92.
14. Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *Br Med J.* 2000;321:674–5.
15. Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: report of an Epilepsy Research Foundation workshop. *Epilepsy Res.* 2003;52:147–87.
16. Char F, Hearty JB, Dungan WT. Problems in counseling the epileptic mother. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1979;15(5C):261–6.
17. Friss ML. Antiepileptic drugs and teratogenesis: how should patients, doctors and authorities be counselled?. *Acta Neurol Scand.* 1983;(Suppl. 94):39–43.
18. Andermann E, Andermann F, Danksy LV. Counselling for epileptic women of childbearing age. En: M. Dam, L. Gram and J.K. Penry, Editors, *Advances in epileptology: XIIth epilepsy international symposium.* New York: Raven Press; 1981.
19. Chamberlain G. Prepregnancy care. En: G. Chamberlain and J. Lumley, Editors, *Prepregnancy care: a manual for practice.* Chichester: Wiley; 1986. pp. 1–10.
20. Klerman VL. Family planning services: an essential component of preconception care. *Matern Child Health J.* 2006;(suppl 7):S157–S160.
21. Barbara A, Dworetzky, Mary K, Townsend, Page B, Pennell, and Jae H. Kang. Female reproductive factors and risk of seizure or epilepsy: Data from the Nurses' Health Study II. *Epilepsia.* 2012;53(1):e1–e4.
22. Verrotti A, Manco R, Scardapane A, Chiarelli F. Adolescents and epilepsy: hormonal aspects. *Minerva Pediatr.* 2008;60:417–28.
23. Luef G, Rauchenzauner M. Epilepsies in girls and women. In: Panayotopoulos CP, editor. *The educational kit on epilepsies.* Oxford: Medicina Press; 2008. pp. 73–82.
24. Tomson T, Hiilesmaa V. Epilepsy in pregnancy. *Br Med J.* 2007;335:769–73.
25. Crawford P, Appleton R, Betts T. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Seizure.* 1999;8:201–17.

26. Gorkemli H, Genc BO, Dogan EA, Genc E, Ozdemir S. Long-term effects of valproic acid on reproductive endocrine functions in Turkish women with epilepsy. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67:223–7.
27. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol.* 1986;43:341–6.
28. De Vries L, Karasik A, Landau Z, Phillip M, Kiviti S, Goldberg–Stern H, et al. Endocrine effects of valproate in adolescent girls with epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48:470–7.
29. Bell GS, Nashef L, Kendall S. Information recalled by women taking anti-epileptic drugs for epilepsy: a questionnaire study. *Epilepsy Res.* 2002;52:139–46.
30. Crawford P, Hudson S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestages: results of the 'Ideal World' survey. *Seizure.* 2003;12:502–7.
31. Wallace HK, Solomon JK. Quality of epilepsy treatment and services: the views of women with epilepsy. *Seizure.* 1999;8:81–7.
32. Johnson K, Posner SF, Biermann J. Recommendations to improve preconception health and health care—United States: a report of the CDC/ATSDR preconception care work group and select panel on preconception care. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55(RR06).
33. Prue CE, Daniel KL. Social marketing: planning before conceiving preconception care. *Matern Child Health J.* 2006;10 (Suppl. 1):S79–S84.
34. Grosse SD, Sotnikov SV, Leatherman S, Curtis M. The business case for preconception care: methods and issues. *Matern Child Health J.* 2006;10 (Suppl. 1):S93–S99.
35. Meador K, Matthew W, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Research.* 2008;81(1):1–13.
36. Winterbottom J, Smyth R, Jacoby A, Baker G. The effectiveness of preconception counseling to reduce adverse pregnancy outcome in women with epilepsy: what's the evidence?. *Epilepsy Behav.* 2009;14(2):273–9.
37. Perucca E, Crema A. Plasma protein binding of drugs in pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 1982; 7:336–352.
38. Perucca E. Drug metabolism in pregnancy, infancy and childhood. *Pharmacol Ther.* 1987;34:129–43.
39. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:246–55.
40. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen–progestin oral contraceptives. *N Engl J Med.* 2003;349:1443–50.
41. Wooltorton E. Medroxyprogesterone acetate (Depo–Provera) and bone mineral density loss. *CMAJ.* 2005;172:746.
42. Tomson T, Luef G, Sabers A, Pittschieler S, Ohman I. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. *Neurology.* 2006;67:1279–81.
43. Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and puerperium. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46:209–19.
44. Davis AR, Pack A.M, Kritzer J, Yoon A, Camus A. Reproductive history, sexual behavior and use of contraception in women with epilepsy. *Contraception.* 2008;77:405–9.
45. Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs: pregnancy and breast-feeding. *Ther Drug Monit.* 2008;27:718–21.
46. Abreu–Fernández Z. Disfunción sexual en mujeres con epilepsia. [tesis]. La Habana: Instituto de Neurología y Neurocirugía; 2012
47. Duncan S, Blacklaw J, Beastall GH, Brodie MJ. Sexual function in women with epilepsy. *Epilepsia.* 1997;38:1074–81.
48. Morrell MJ, Sperling MR, Stecker M, Dichter MA. Sexual dysfunction in partial epilepsy: a deficit in physiologic sexual arousal. *Neurology.* 1994;44:243–7.
49. Kuba R, Pohanka M, Zakopcan J, Novotna I, Rektor I. Sexual dysfunctions and blood hormonal profile in men with focal epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47:2135–40.
50. Scharfman HE, MacLusky NJ. The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures, and epilepsy in the female. *Epilepsia.* 2006;47:1423–40.
51. Stoffel–Wagner B, Bauer J, Flugel D, Brennemann W, Klingmuller D, Elger CE. Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication. *Epilepsia.* 1998;39:1164–73.
52. Beyenburg S, Stoffel–Wagner B, Bauer J, Watzka M, Blumcke I, Bidlingmaier F, Elger CE. Neuroactive steroids and seizure susceptibility. *Epilepsy Res.* 2011;44:141–53.
53. Galimberti CA, Magri F, Copello F, Arbasino C, Cravello L, Casu M, Patrone V, Murialdo G. Seizure frequency and cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels in women with epilepsy receiving antiepileptic drug treatment. *Epilepsia.* 2005;46:517–23.
54. Herzog AG, Coleman AE, Jacobs AR, Klein P, Friedman MN, Drislane FW, Ransil BJ, Schomer DL. Interictal EEG discharges, reproductive hormones, and menstrual disorders in epilepsy. *Ann Neurol.* 2003;54:625–37.
55. Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology.* 2006;66 (6 Supl. 3):S23–8.
56. Galimberti CA, Mazzucchelli I, Arbasino C, Canevini MP, Fattore C, Perucca E. Increased apparent oral clearance of valproic acid during intake of combined contraceptive steroids in women with epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47:1569–72.
57. O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception Oguni M, Dansky L, Andermann E, Sherwin A, Andermann F. Improved pregnancy outcome in epileptic women in the last decade: relationship to maternal anticonvulsant therapy. *Brain Dev.* 2006;14:371–80.
58. Thorneycroft I, Klein P, Simon J. The impact of antiepileptic drug therapy on steroidal contraceptive efficacy. *Epilepsy Behav.* 2006;9:31–9.
59. Vessey M, Painter R, Yeates D. Oral contraception and epilepsy: findings in a large cohort study. *Contraception.* 2002;66:77–9.
60. Woolley DE, Timiras PS. The gonad–brain relationship: effects of female sex hormones on electroshock convulsions in the rat. *Endocrinology.* 1962;70:196–209.
61. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen–progestin oral contraceptives. *N Engl J Med.* 2003;349:1443–50.
62. Rasgon N. The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs: a review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24:322–34.
63. MRC Health Services and Public Health Research Board. A framework for the development and evaluation of RCTs for complex interventions to improve health. London: Medical Research Council; 2000. 18 p.
64. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Q J Med.* 2001;94:435–44.
65. Jack BW, Culpepper L. Preconception care: risk reduction and health promotion in preparation for pregnancy. *JAMA.* 1990;264:1147–9.
66. Commission on Genetics, Pregnancy, and the Child, International League Against Epilepsy. Guidelines for the care of women of childbearing age with epilepsy. *Epilepsia.* 1993;34:588–9.
67. Delgado–Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology.* 1992;42(Suppl. 5):S149–S160.
68. Czeizel AE. Ten years of experience in periconceptional care. *Eur J Obstet.* 1999;84:43–9.

69. Winterbooton J, Smith R, Jacoby A, Baker G. The effectiveness of preconception counseling to reduce adverse pregnancy outcome in women with epilepsy. What's the evidence? *Epilepsy Beh.* 2009;14(2):273–9.
70. Martin PJ, Millac PAH. Pregnancy, epilepsy, management and outcome: a 10-year perspective. *Seizure.* 1993;2:277–80.
71. O'Brien MD, Gilmour-White SK. Management of epilepsy in women. *Postgrad Med J.* 2005;81:278–85.
72. O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women with epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47:1419–22.
73. Seale CG, Morrell MJ, Nelson L, Druzin ML. Analysis of prenatal and gestational care given to women with epilepsy. *Neurology.* 1998;51:1039–45.
74. Jasper JD, Goel R, Einarson A, Gallo M, Koren G. Effects of framing on teratogenic risk perception in pregnant women. *Lancet.* 2001;358:1237–8.
75. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defect by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992;327:1832–5.
76. Eros E, Geher P, Gomer B, Czeizel AE. Epileptogenic activity of folic acid after drug induces SLE (folic acid and epilepsy). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;80:75–8.
77. Kampman M, Johansen SV, Stenvold H, Acharya G. Management of women with epilepsy: Are guidelines being followed? Results from case-note reviews and a patient questionnaire. *Epilepsia.* 2005;46(8):1286–92.
78. Craig J, Morrison P, Morrow J, Patterson V. Failure of periconceptual folic acid to prevent a neural tube defect in the offspring of a mother taking sodium valproate. *Seizure.* 1999;8:253–4.
79. Kjaer D, Horvath-Puho E, Christensen J. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a populationbased case-control study. *Br J Obstet Gynaecol.* 2008;115:98–103.
80. Abrishamchian AR, Khoury MJ, Calle EE. The contribution of maternal epilepsy and its treatment to the etiology of oral clefts: a population based case-control study. *Genet Epidemiol.* 1994;11:343–51.
81. Taruscio D, Agazio E, Salerno P. Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante una vitamina: l'acido folico. *Notiziario Istituto Superiore Sanit.* 2005;18:11–7.
82. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2001;153:961–8.
83. Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:371–9.
84. Gjerde IO, Strandjord RE, Ulstein M. The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases. *Acta Neurol Scand.* 1998;78:198–205.
85. Hiilesmaa VK, Bardy A, Teramo K. Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152:499–504.
86. Kalviainen R, Tomson T. Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy. *Neurology.* 2006;67 (Suppl. 4):S59–S63.
87. Adab N, Tudor Smith C, Vinten J, Williamson PR, Winterbottom JB. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev Commission on Genetics, Pregnancy, and the Child.* 2004; Issue 3:CD004848.
88. International League Against Epilepsy. Guidelines for the care of epileptic women of childbearing age. *Epilepsia.* 1989;30:409–10.
89. Committee on Educational Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG educational bulletin. Seizure disorders in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;56:279–86.
90. Lynch SA. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ.* 2000;321:674–5.
91. Fedrick J. Epilepsy and pregnancy: a report from the Oxford Record Linkage Study. *BMJ.* 1973;2:442–8.
92. Schmidt D, Canger R, Avanzini G, Battino D, Cusi C, Beck-Mannagetta G, Koch S, Rating D, Janz D. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983;146:751–5.
93. Tettenborn B, Genton P, PoThomas SV, Devi CC, Radhakrishnan K, Joshua CS. Seizure pattern during pregnancy and puerperium among women with epilepsy. *Epilepsia.* 2001;41(Suppl. 7):98.
94. Schmidt D. The effect of pregnancy on the natural history of epilepsy. En: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D (Eds) *Epilepsy, Pregnancy, and the Child.* New York: Raven Press; 1982. pp. 3–14.
95. Otani K. Risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and puerperium. *Folia Psychiatr Neurol Jpn.* 1985;39:33–41.
96. Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:371–9.
97. Laskowska M, Leszczyrska-Gorzela B, Oleszczuk J. Pregnancy in women with epilepsy. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;51:99–102.
98. Martin PJ, Millac PAH. Pregnancy, epilepsy, management and outcome: a 10-year perspective. *Seizure.* 1993;2:277–80.
99. Olafsson E, Hallgrimsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia.* 1998;39:887–92.
100. Sawhney H, Vasishta K, Suri V, Khunnu B, Goel P, Sawhney IMS. Pregnancy with epilepsy – a retrospective analysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;54:17–22.
101. Martin PJ, Millac PAH. Pregnancy, epilepsy, management and outcome: a 10-year perspective. *Seizure.* 1993;2:277–80.
102. Gjerde IO, Strandjord RE, Ulstein M. The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases. *Acta Neurol Scand.* 1988;78:198–205.
103. Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia.* 2008;49:172–75.
104. Teramo K, Hiilesmaa V, Bardy A, Saarikoski S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med.* 1979;7:3–6.
105. Teramo K, Hiilesmaa V. Pregnancy and fetal complications in epileptic pregnancies. En: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D (Eds) *Epilepsy, pregnancy, and the child.* New York: Raven Press; 1982. pp. 53–9.
106. Rovet J, Cole S, Nulman I. Effects of maternal epilepsy on children's neurodevelopment. *Child Neuropsychol.* 1985;1:150–7.
107. Samren EB, van Duijn C, Koch S. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia.* 1997;38:981–90.
108. Samrén EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol.* 1999;46:739–46.
109. Shakir RA, Abdulwahab B. Congenital malformations before and after the onset of maternal epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 1999; 84:153–6.
110. Speidel BD, Meadow SR. Maternal epilepsy and abnormalities of fetus and the newborn. *Lancet.* 1972;1:839–43.
111. Starreveld-Zimmerman AA, Van der Kolk WJ, Meinardi H, Elshove J. Are anticonvulsants teratogenic? *Lancet.* 1973;2:48–9.
112. Steegers-Theunissen RP, Renier WO, Borm GF, Thomas CM, Merkus HM, Op de Coul DA, De Jong PA, van Geijn HP, Wouters M, Eskes TK. Factors influencing the risk of

- abnormal pregnancy outcome in epileptic women: a multi-centre prospective study. *Epilepsy Res.* 1994;18:261–9.
113. Steinhausen HC, Lqsche G, Koch S, Helge H. The psychological development of children of epileptic parents. I. Study design and comparative findings. *Acta Paediatr.* 1994; 83:955–60.
 114. Stoll C, Clementi M. Prenatal diagnosis of dysmorphic syndromes by routine fetal ultrasound examination across Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:543–51.
 115. Tanganelli P, Regesta G. Epilepsy, pregnancy, and major birth anomalies: an Italian prospective, controlled study. *Neurology.* 1992;42(4 Suppl. 5):89–93.
 116. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology.* 2003;60:575–9.
 117. Kallen B. A register study of maternal epilepsy and delivery outcome with special reference to drug use. *Acta Neurol Scand.* 1986;73:253–9.
 118. Kallen B, Robert E, Mastroiacovo P, Martinez–Frias M, Castilla E, Cocchi G. Anticonvulsant drugs and malformations is there a drug specificity? *Eur J Epidemiol.* 1989;5:31–6.
 119. Kaneko S, Otani K, Fukushima Y, Ogawa Y, Nomura Y, Ono T, Nakane Y, Teranishi T, Goto M. Teratogenicity of antiepileptic drugs: analysis of possible risk factors. *Epilepsia.* 1988;29:459–67.
 120. Kaneko S, Otani K, Fukushima Y. Malformation in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology.* 1992;42:68–74.
 121. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 1999;33:145–58.
 122. Kelly TE, Edwards P, Rein M, Miller JQ, Dreifuss FE. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. IV: the association of clefting and epilepsy. *Am J Med Genet.* 1984;19:451–8.
 123. Kelly TE, Edwards P, Rein M, Miller JQ, Dreifuss FE. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. II: a prospective study. *Am J Med Genet.* 1984;19:435–43.
 124. Koch S, Hartmann A, Juger–Roman E, Rating D, Helge H. Major malformation in children of epileptic mothers—due to epilepsy or its therapy?. En: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D (Eds) *Epilepsy, pregnancy, and the child.* New York: Raven Press; 1982. pp. 313–5.
 125. Koch S. [Anti–epileptic agents during pregnancy. A prospective study on the course of pregnancy, malformations and child development]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1982;108:250–7.
 126. Koch S, Losche G, Jager–Roman E, Jakob S, Rating D, Deichl A, Helge H. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology.* 1992;42(4 Suppl. 5):83–8.
 127. Artama M, Isoj_rvi JI, Raitanen J, Auvinen A. Birth rate among patients with epilepsy: a nation wide population–based cohort study in Finland. *Am J Epidemiol.* 2004;159:1057–63.
 128. Eskazan E, Aslan S. Antiepileptic therapy and teratogenicity in Turkey. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1992;30:261–4.
 129. Fonager K, Larsen H, Pedersen L, Sørensen HT. Birth outcomes in women exposed to anticonvulsant drugs. *Acta Neurol Scand.* 2002;101:289–94.
 130. Friis ML. Epilepsy among parents of children with facial clefts. *Epilepsia.* 1979;20:69–76.
 131. Friis ML, Hauge M. Congenital heart defects in live–born children of epileptic parents. *Arch Neurol.* 1985;42:374–6.
 132. Gjerde IO, Strandjord RE, Ulstein M. The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases. *Acta Neurol Scand.* 1988;78:198–205.
 133. Gramstrom ML. Development of the children of epileptic mothers: preliminary results from the prospective Helsinki study. En: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D (Eds) *Epilepsy, pregnancy, and the child.* New York: Raven Press; 1982. pp. 403–8.
 134. Greenberg G, Inman WH, Weatherall JA, Adelstein AM, Haskey JC. Maternal drug histories and congenital abnormalities. *BMJ.* 1997;2:853–6.
 135. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology.* 2005;64:1874–78.
 136. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Anderson VE, Kurland LI. Congenital malformations and seizure disorders in the offspring of parents with epilepsy. *Int J Epidemiol.* 1978;7:241–7.
 137. Arpino C, Brescianini S, Robert E, Craig J, Lindhout D, Perucca E. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia.* 2000;41:1436–43.
 138. Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res.* 2003;52:147–87.
 139. Battino D. Anticonvulsants. In Dukes G, Aronson JK (Eds) *Meyler's side effects of drugs.* 14th ed. Amsterdam: Elsevier Science B.V.; 2000. pp. 164–197.
 140. Battino D. Assessment of teratogenic risk. *Epilepsy Res.* 2001;45:171–3.
 141. Battino D, Kaneko S, Andermann E. Intrauterine growth in the offspring of epileptic women: a prospective multicenter study. *Epilepsy Res.* 1999;36:53–60.
 142. Annegers JF, Elveback LR, Hauser WA, Kurland LT. Do anticonvulsants have a teratogenic effect? *Arch Neurol.* 1974;31:364–73.
 143. Beck–Mannagetta G, Drees B, Janz D. Malformations and minor anomalies in the offspring of epileptic parents: a retrospective study. En: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D (Eds) *Epilepsy, pregnancy, and the child.* New York: Raven Press; 1982. pp. 317–23.
 144. Bertollini R, Mastroiacovo P, Segni G. Maternal epilepsy and birth defects: a case–control study in the Italian Multicentric Registry of Birth Defects (IPIMC). *Eur J Epidemiol.* 1985;1:67–72.
 145. Bertollini R, K_llen B, Mastroiacovo P, Robert E. Anticonvulsant drugs in monotherapy. Effect on the fetus. *Eur J Epidemiol.* 1987;3:164–71.
 146. Blumenfeld Z, Siegler E, Bronshstein M. The early diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn.* 1993;13:863–71.
 147. Camp BW, Broman SH, Nichols PL, Leff M. Maternal and neonatal risk factors for mental retardation: defining the 'at-risk' child. *Early Hum Dev.* 1998;50:159–73.
 148. Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Guidolin L, Vignoli A, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia.* 1999;40:1231–6.
 149. Chmait R, Pretorius D, Jones M, Hull A, James G, Nelson T, Moore T. Prenatal evaluation of facial clefts with two–dimensional and adjunctive three–dimensional ultrasonography: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:946–9.
 150. Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J. Fetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol.* 2006;13:645–54.
 151. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology.* 2006;67:407–12.
 152. Dolk H, McElhatton P. Assessing epidemiological evidence for the teratogenic effects of anticonvulsant medications. *J Med Genet.* 2002;39:243–4.
 153. Dravet C, Julian C, Legras C, Magaouda A, Guerrini R, Genton P, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: a French prospective cohort study. *Neurology.* 1982;42(4 Suppl. 5):75–82.
 154. Dronamraju KR. Epilepsy and cleft lip and palate. *Lancet.* 1970;2:876–7.
 155. Hattig H, Helge H, Steinhausen HC. Infants of epileptic mothers: development scores at 18 months. En: Wolf P,

- Dam M, Janz D (Eds) *Advances in Epileptology*. New York: Raven Press; 1987. pp. 403–8.
156. Hiilesmaa VK, Teramo K, Granstrom ML, Bardy AH. Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. *Lancet*. 1985;2:165–7.
 157. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, Ryan LM. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*. 2001;344:1132–8.
 158. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol*. 2004;61:673–8.
 159. Jager-Roman E. Somatic parameters, diseases and psychomotor development in the offspring of epileptic parents. En: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D (Eds) *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press; 1982. pp. 425–32.
 160. Meadow SR. Congenital abnormalities and anticonvulsant drugs. *Proc R Soc Med*. 1970;63:48–9.
 161. Meyer JG. The teratological effects of anticonvulsants and the effects on pregnancy and birth. *Eur Neurol*. 1973;10:179–90.
 162. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet*. 2004;364:1885–95.
 163. Morrow JI, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of anti-epileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77:193–198.
 164. Nakane Y, Okuma T, Takahashi R, Sato Y, Wada T, Sato T, et al. Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia* 1980;21:663–80.
 165. Nakane Y. Factors influencing the risk of malformations among infants born to epileptic mothers. En: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D (Eds) *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press; 1982. pp. 259–65.
 166. Nomura Y. The physical and mental development of infants born to mothers treated with antiepileptic drugs. En: Sato T, Shinagawa S (Eds) *Antiepileptic drugs and pregnancy*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1984. pp. 187–95.
 167. Losche G, Steinhausen HC, Koch S, Helge H. The psychological development of children of epileptic parents. II. The differential impact of intrauterine exposure to anticonvulsant drugs and further influential factors. *Acta Paediatr*. 1994;83:961–6.
 168. Rating D. Major malformations and minor anomalies in the offspring of epileptic parents: the role of antiepileptic drugs. En: Nau H, Scott WJ Jr (Eds) *Pharmacokinetics in teratogenesis*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1987. pp. 205–24.
 169. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for structural anomalies. En: Welsh A (Ed) *Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman*. London: RCOG Press; 2008. pp. 134–53.
 170. Koch S, Titze K, Zimmermann RB, Schröder M, Lehmkuhl U, Rauh H. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia*. 1999;40:1237–43.
 171. Lindhout D. Hazards of fetal exposure to drugs combination. En: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D (Eds) *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press; 1982. pp. 275–81.
 172. Lindhout D, Meinardi H, Meijer JW, Nau H. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology*. 1992;142(4 Suppl. 5):94–110.
 173. Jick SS, Terris BZ. Anticonvulsants and congenital malformations. *Pharmacotherapy*. 1997; 17:561–4.
 174. Gaillard HL, Sachs ES, Wladimiroff JW. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology*. 1992;42(4 Suppl. 5):119–25.
 175. Robinson JN, Simpson LL, Abuhamad AZ. Screening for fetal heart disease with ultrasound. *Clin Obstet Gynecol*. 2003;46:890–6.
 176. Rodríguez-Pinilla E, Arroyo I, Fondevilla J. Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: a case-control study. *Am J Med Genet*. 2000;90:376–81.
 177. Lindhout D, Schmidt D. In-utero exposure to valproate and neural tube defects. *Lancet*. 1886; 1:1392–3.
 178. Lindhout D, Meinardi H. Spina bifida and in-utero exposure to valproate. *Lancet*. 1984;2:396.
 179. Wide K, Winbladh B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr*. 2004;93:174–6.
 180. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology*. 2001;57:321–4.
 181. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*. 1989;320:1661–6.
 182. Lindhout D, Hoppener RJ, Meinardi H. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia*. 1984;25:77–83.
 183. Ornoy A, Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child*. 1996;75:517–20.
 184. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers L, Jahoda MG, Brandenburg H, Stewart PA,
 185. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*. 1991;324:674–7.
 186. Reinisch JM, Sanders SA, Mortensen EL, Rubin DB. In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *JAMA*. 1985;274:1518–25.
 187. Vanoverloop D, Schnell RR, Harvey EA, Holmes LB. The effects of prenatal exposure to phenytoin and other anticonvulsants on intellectual function at 4 to 8 years of age. *Neurotoxicol Teratol*. 1992;14:329–35.
 188. Scolnik D, Nulman I, Rovet J, Gladstone D, Czuchta D, Gardner HA, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA*. 1994;271:767–70.
 189. Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ, Habecker E, Glassman LH, Smith CR. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006;78:318.
 190. Anonymous. Lamotrigine possibly linked to cleft palate/lip, warns FDA. *Reactions Weekly* October 7, 2006;1122:2.
 191. Vidovic MI, Della Marina BM. Trimestral changes of seizure frequency in pregnant epileptic women. *Acta Med Croatica*. 1994;48:85–7.
 192. Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia*. 2004; 45:1171–775.
 193. Brodtkorb E, Reimers A. Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure*. 2008;17:160–5.
 194. Falchi M, Palmas G, Pisano T, Meloni M, Gaspa G, Puddu M, et al. Incidence of epilepsy in extremely low-birthweight infants (<1,000 g): A population study of central and southern Sardinia. *Epilepsia*. 2009;50(Suppl. 1):37–40.
 195. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the national institute of child health and human development neonatal research network, 1993–1994. *Pediatrics*. 2009;105:1216–26.

196. Reimersa A, Heldeb G, Bråthen G, Brodtkorb E. Lamotrigine and its N2-glucuronide during pregnancy: The significance of renal clearance and estradiol. *Epilepsy Res.* 2011. doi:10.1016/j.epilepsyres.2011.02.002
197. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin. Pharmacokinet.* 2005;44:989–1008.
198. Bock KW. Functions and transcriptional regulation of adult human hepatic UDP-glucuronosyl-transferases (UGTs): mechanisms responsible for interindividual variation of UGT levels. *Biochem. Pharmacol.* 2010;80:771–7.
199. Beck O, Ohman I, Nordgren HK. Determination of lamotrigine and its metabolites in human plasma by liquid chromatography—mass spectrometry. *Ther Drug Monit.* 2006;28:603–7.
200. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rimmel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology.* 2002;59:251–5.
201. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JQ, Henry TR. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology.* 2004;62:292–5.
202. Pennell PB, Peng L, Newport DJ, Ritchie JC, Koganti A, Holley DK, et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology.* 2008;70:2130–6.
203. Mazzucchelli I, Onat FY, Ozkara C, Atakli D, Specchio LM, Neve AL, et al. Changes in the disposition of oxcarbazepine and its metabolites during pregnancy and the puerperium. *Epilepsia.* 2006;47:504–9.
204. Bardy AH. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand.* 1987;75:356–60.
205. Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and puerperium. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46: 209–19.
206. Adab N. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs during pregnancy and in the postpartum period: is it useful? *CNS Drugs.* 2006;20:791–800.
207. Pennell PB, Peng L, Newport DJ. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology.* 2008;70:2130–6.
208. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommittee on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2008;49:1239–76.
209. Pennell PB. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol Clin.* 2004;22:799–820.
210. Pennell PB, Gidal BE, Sabers A. Pharmacology of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Epilepsy Behav.* 2007;11:263–9.
211. Turner K, Piazzini A, Franza A, Marconi AM, Canger R, Canevini MP. Epilepsy and postpartum depression. *Epilepsia.* 2009;50 (Suppl. 1):24–7.
212. Misri S, Kendrick K. Treatment of perinatal mood and anxiety disorders: a review. *Can J Psychiatry.* 2007;52:489–98.
213. Segre LS, O'Hara MW, Arndt S, Stuart S. The prevalence of postpartum depression: the relative significance of three social status indices. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2007;42:316–21.
214. Dennis CL. Psychosocial and psychological interventions for prevention of postnatal depression: systematic review. *BMJ.* 2005;331:5–6.
215. DSM-IV-TR. Diagnostic manual and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association: Washington DC; 2000
216. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia.* 2001;42:796–803.
217. Harden CL, Koppel BS, Herzog AG, Nikolov BG, Hauser WA. Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology.* 2003;61:451–5.
218. Klein P, Serje A, Pezzulo JC. Premature ovarian failure in women with epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42:1584–9.
219. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia.* 1999;40:1402–7.
220. Roscizewska D. Menopause in women and its effects on epilepsy. *Neurol Neurochir Pol.* 1978;12:315–9.
221. Røste LS, Taubøll E, Svalheim S, Gjerstad L. Does menopause affect the epilepsy? *Seizure.* 2008;17:172–5.
222. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure.* 2008;17:181–6.
223. Sheth RD, Binkley N, Hermann BP. Progressive bone deficit in epilepsy. *Neurology.* 2008;70:170–6.

Clinical practice guideline for assistance and management of medical problems in woman's with epilepsy

ABSTRACT

Introduction: Cuba has a well-developed and high quality primary care system. Taking it into consideration is very important to develop a standardized program and an evidence-based guideline to improve (the health) medical care in women with Epilepsy (WWE).

Objective: To carry out a systematic analytic review of the evidence related to the management issues for WWE and to suggest an evidence-based guideline to standardize their care in Cuba.

Methods: A committee assembled by neurologists, psychiatrists, neuropediatricians and general practitioners of the ILAE Cuban Chapter and National Neurology and Neurosurgery Society, reassessed the evidence related to the care of WWE. To answer the questions with respect to attention of WWE, the panel searched information in PubMed, Cochrane, MEDLINE, BIREME and Scielo data bases. The articles were rated according to the European Federation of Neurological Societies classification of therapeutic evidence scheme. We analyzed 2456 relevant articles, four evidence based guidelines and different national investigations presented in the national conference on epilepsy which takes place in Havana each year.

Development: We provided the evidence-based answers to each question and gave the corresponding recommendation regarding treatment and follow-up of WWE in primary, secondary and tertiary attention levels. The recommendations included topics concerning to preconception counseling, pregnancy, delivery, postpartum and menopause periods.

Conclusions: This guideline constitutes a proposal to the management issues for WWE. It has been elaborated after critical review of evidence-based literature. The authors hope it improve the quality of medical assistance in this group of patients in daily clinical practice.

Key words. Anticonception. Breastfeed. Delivery. Epilepsy. Fertility. Sexual disfunction. Pregnancy. Sexuality.

Recibido: 6.02.2013. **Aceptado:** 21.03.2013.

Cómo citar este artículo: Andrade Machado R, Goicoechea Astencio A, Rodríguez García PL, Fernández Abreu Z, Santos Santos A, Garnier Ávila T, et al. Guías de prácticas clínicas para la atención y el manejo de los problemas médicos de las mujeres con epilepsia. Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2013 [citado día, mes y año];3(2):172–95. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu>

© 2013 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

www.sld.cu/sitios/neurocuba – www.revneuro.sld.cu

ISSN 2225–4676

Director: Dr.C. A. Felipe Morán – **Editor:** Dr. P. L. Rodríguez García