

Revisión de Tema

Epilepsia y embarazo

Epilepsy and pregnancy

LINA DEL CARMEN SALAZAR ROMAÑA¹ , FERNANDO FELIPE PAZ² 
YAMILE CALLE LÓPEZ³ , PABLO ENRIQUE HOYOS GUZMÁN⁴ 

Resumen

La epilepsia es una condición frecuente en el embarazo afectando 0,3-0,8% de mujeres embarazadas y su inadecuado tratamiento puede derivar en complicaciones graves para la madre y el feto siendo las más relevantes el abrupcio de placenta, parto pretérmino y cesárea en la madre incluidas las caídas; y en el feto aborto, RCIU, hipoxia y las malformaciones congénitas; adicionalmente los cambios fisiológicos durante el embarazo afectan la distribución y efectividad de los medicamentos, el objetivo del tratamiento es lograr el mejor control de las convulsiones con menores efectos adversos para el binomio. Síntomas y signos de la epilepsia en el embarazo no difieren de los encontrados en mujeres no embarazadas, la historia clínica es importante para orientar el diagnóstico etiológico y de esta forma solicitar las ayudas diagnósticas pertinentes que incluyen electroencefalograma, tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear del cerebro y química sanguínea, las imágenes diagnósticas están supeditadas al riesgo - beneficio por irradiación y por el uso del medio de contraste para el feto. El tratamiento de la epilepsia en contexto del embarazo debe iniciarse en el ámbito preconcepcional, del control prenatal, monitoreo intraparto y atención postparto. En casos de crisis epiléptica el manejo se orienta a la estabilización materna y control rápido de la crisis para prevenir hipoxia materna y fetal, es importante definir que el nacimiento inmediato por cesárea se reservará a los casos refractarios al manejo inicial o estatus epiléptico, en los demás casos la vía de parto se definirá por indicación obstétrica.

Palabras Clave: Epilepsia; Embarazo; Convulsiones; Fármacos antiepilépticos.

Abstract

Epilepsy is a frequent condition in pregnancy affecting 0.3-0.8% of pregnant women and its inadequate treatment can lead to serious complications for the mother and the fetus, the most relevant being the abruptio of the placenta, preterm delivery and cesarean section in the mother including falls; and in the fetus abortion, IUGR, hypoxia and congenital malformations; additionally, the physiological changes during pregnancy affect the distribution and effectiveness of the drugs, the objective of the treatment is to achieve the best control of seizures with fewer

¹ Residente de Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Médico y cirujano, Universidad de Antioquia, Colombia, Grupo GIGyO Categoría B. e-mail: linad-salazarr@unilibre.edu.co

² Residente de Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Médico y cirujano, Universidad del Cauca, Colombia, Grupo GIGyO Categoría B. e-mail: felipe-pazf@unilibre.edu.co

³ Médico y cirujano, Universidad de Antioquia, Colombia, Especialista en neurología, Universidad de Antioquia, Colombia. e-mail: yamilecalle2@gmail.com

⁴ Médico y cirujano, Universidad del Cauca, Colombia, Especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia, Grupo GIGyO Categoría B. e-mail: pabloe.hoyosg@unilibre.edu.co

Recibido: enero 5 de 2021

Revisado: enero 30 de 2021

Aceptado: febrero 28 de 2021

Cómo citar: Salazar Romaña LdC, Paz FF, Calle López Y, Hoyos Guzmán PE. Epilepsia y embarazo. *Rev Colomb Salud Libre*. 2021; 16 (1): e417146.

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2021v16n1.7146>

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2021v16n1.7146>

adverse effects for the binomial. Symptoms and signs of epilepsy in pregnancy do not differ from those found in non-pregnant women, the medical history is important to guide the etiological diagnosis and thus request the pertinent diagnostic aids that include electroencephalogram, computerized axial tomography or nuclear magnetic resonance of the brain and blood chemistry, diagnostic images are subject to risk - benefit from irradiation and the use of contrast medium for the fetus. Treatment of epilepsy in the context of pregnancy should begin in the preconception, prenatal care, intrapartum monitoring and postpartum care settings. In cases of epileptic seizures, management is aimed at maternal stabilization and rapid control of the seizure to prevent maternal and fetal hypoxia. It is important to define that immediate delivery by cesarean section will be reserved for cases refractory to initial management or status epilepticus, in those cases. In other cases, the route of delivery will be defined by obstetric indication.

Keywords: Epilepsy; Pregnancy; Seizures;
Antiepileptic drugs.

Introducción

La epilepsia es la condición neurológica más frecuente en el embarazo que requiere de tratamiento continuo durante el mismo para evitar resultados adversos tanto en la madre como en el feto. Las mujeres embarazadas con epilepsia son un grupo de riesgo durante el embarazo, pese a que más del 90% tiene resultados favorables durante el mismo; su tratamiento está encaminado en lograr el mejor control posible de las convulsiones con los menores efectos adversos tanto para la madre como para el feto en términos de complicaciones obstétricas maternas y perinatales; de allí parte la importancia de informar a los médicos y personal de salud que atiende a la paciente obstétrica sobre los factores de riesgo y tratamiento preconcepcional, durante la gestación, y en el momento del parto.

Definición y epidemiología

La epilepsia en el embarazo es definida como la presencia de una o más convulsiones

recurrentes no provocadas¹ que pueden ser focal o generalizadas, se presenta en el 0.3 al 0.8% de las mujeres embarazadas^{2,3}, lo que la convierte en el trastorno neurológico más frecuente durante el embarazo; se estima que 3-5 recién nacidos por cada 1000 son hijos de madres con epilepsia⁴. Aproximadamente en el mundo puede haber 15 millones de mujeres en edad fértil con epilepsia⁵.

El embarazo tiene un efecto variable en la frecuencia de las crisis convulsivas, debido a los cambios fisiológicos tanto hormonales como metabólicos que afectan la farmacocinética de los medicamentos, como a los cambios psicosociales que ocurren durante este tiempo.

Se ha demostrado que los estrógenos tienen un efecto excitatorio neuronal, mientras que los progestágenos actúan como inhibitorios⁶, de ahí a que los cambios hormonales que ocurren durante el embarazo inducen alteración en la excitabilidad neuronal, pese a ello no se traduce en mayor frecuencia de crisis durante el embarazo, quizás por el efecto protector de los altos niveles de progesterona. Por su parte, los cambios fisiológicos del embarazo per se, como el aumento del volumen plasmático, de la filtración glomerular, de enzimas hepáticas como la CYP450, hipoalbuminemia, inducen alteración en la farmacocinética de los medicamentos anticonvulsivantes, como es el caso de la Lamotrigina que durante el embarazo aumenta su metabolismo en un 200%⁷ con una disminución plasmática entre 60 a 70% o la Gabapentina o Levetiracetam que son excretadas principalmente por el riñón⁸.

Al revisar la literatura encontramos que durante el embarazo la frecuencia de convulsiones en su mayoría no varía. El EURAP, por sus siglas en inglés, que es el estudio más grande sobre control de las crisis en el embarazo reporta que cerca del 66.6% de las mujeres con epilepsia permanecen libres de crisis durante el embarazo. Por su parte, Hart y Sibai reportan que 54-80% de las mujeres

Tabla 1. Complicaciones maternas y fetales

Complicaciones maternas	Complicaciones fetales
Estatus epiléptico	Aborto OR 1.54, 95% IC (1.02 - 2.32)
Cesárea OR 1.40, 95% CI (1.38 -1.42)	Malformaciones congénitas aRR, 1.48; 95% CI (1.35 -1.62),
Trastorno hipertensivo OR: 1.42, 95% IC (1.05 -1.91)	Constitucionalmente pequeño ó RCIU OR 3.51, 95% IC (1.23 -10.01)
Parto pretérmino aRR, 1.34; 95% CI (1.20 -1.53)	Anormalidades en el neurodesarrollo
trabajo de parto inducido OR 1.14, 95% CI (1.12-1.16)	Admisión a UCIN+ OR 1.48, 95% CI (1.21-1.82)
Abruptio de placentae aRR, 1.68, 95% CI (1.18 - 2.38)	Apgar <6 a los 5 minutos aRR 1.34, 95% CI (1.03 -1.76)
+UCIN= unidad de cuidados intensivo neonatal.	
Fuente: 9,20,26,28.	

con epilepsia no presentan ningún cambio en la frecuencia de las convulsiones, entre 15.8% a 32% de las pacientes aumenta la frecuencia y <24% disminuyen su frecuencia. Por su parte el estatus epiléptico ocurre el 1-2% de los embarazos en mujeres con epilepsia⁸ sin diferencia con respecto a la presentación en cuanto a la población general.

Respecto al riesgo de sufrir convulsiones, encontramos que las mujeres con epilepsia focal tienen más riesgo de sufrir convulsiones durante el embarazo que las que tiene convulsiones generalizadas, aunque ambos grupos tienen un mayor riesgo de sufrir convulsiones en el periparto y posparto⁷

Clínica y diagnóstico

Al enfrentarnos ante una paciente gestante que convulsiona, se debe realizar una adecuada historia clínica basado en los síntomas y signos y con el fin de determinar diagnóstico etiológico y solicitar las ayudas diagnósticas pertinentes, especialmente en convulsiones de novo.

Los síntomas y signos que presentan las mujeres embarazadas no difieren de los encontrados o referidos por las mujeres no embarazadas, como son: pérdida del conocimiento, movimientos corporales focales o generalizados, relajación de esfínteres, y síntomas posictales como debilidad, mialgias, cefalea, amnesia¹.

La academia americana de Neurología y la

sociedad americana de epilepsia⁹ recomiendan que las ayudas diagnósticas a solicitar en su orden son: Electroencefalograma (EEG), Tomografía Axial Computarizada (TAC) o Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y química sanguínea, las cuales deben ser realizadas en el momento del diagnóstico. El electroencefalograma es seguro durante el embarazo con una alta tasa de falsos negativos, cerca del 50% de las pacientes con epilepsia tiene EEG normal⁴. la RMN es más sensible en detectar lesiones más pequeñas o sutiles, sin embargo, debido a la necesidad de usar medio de contraste para una adecuada evaluación del sistema nervioso, su uso en el embarazo está contraindicado. Por su parte, el uso de TAC está supeditado al riesgo-beneficio por la irradiación al feto y uso de medio de contraste¹⁰.

Dentro de la química sanguínea, se debe solicitar función renal y hepática, ionograma, hemoleucograma, perfil toxicológico, uroanálisis y proteinuria.

Complicaciones obstétricas y fetales

Diversos estudios muestran que las mujeres con epilepsia que se embarazan tienen un riesgo aumentado de presentar complicaciones maternas y fetales (Tabla 1) ya sea por la epilepsia per se o por el riesgo de teratogenicidad asociado al uso de los anticonvulsivantes, es por tanto que durante todo el control del embarazo se debe tener una vigilancia y monitoreo estricto. En

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2021v16n1.7146>

Tabla 2. Medicamentos anticonvulsivante y riesgo de teratogenicidad

Anticonvulsivante	Riesgo teratogenicidad	Malformaciones	Alteraciones cognitivas
Fenitoina	0.7-7%	Paladar hendido, dimorfismo facial, RCIU	No hay diferencia en hijos de madre sin antiepilépticos
Carbamazepina	<400 mg/día 3,4% 400 - 1000 mg/día 5.3% >1000 mg/día 8.7% CBZ+ácido valproico 15,4% CBZ+ otro AED 2.5%	Espina bífida, Paladar hendido, Cardiopatías	No hay diferencia en hijo de madre sin antiepilépticos
Ácido Valproico	<700mg/d 5.6% 700-1500mg/d 10.4% >1500mg/d 24.2%	Hendiduras orofaciales, hipospadia, Defectos tubo neural, pobre pronostico cognitivo	Disminución de 10 puntos IQ. trastorno del espectro autista (HR 2.9) Trastorno de memoria y comunicación verbal
Lamotrigina	<300 mg/día 2% >400mg/d 4.5% LTG+ácido valproico 10% LTG+ otro AED 2.9%	Labio y paladar hendido cardiopatía	No hay diferencia en hijos de madre sin antiepilépticos
Levetiracetam	1-2% LEV +Acido Valproico 5.6% LEV+	No especifico	Sin datos
Topiramato	3-4%	Labio y paladar hendido Perdida fetal Pequeño para la edad gestacional	Sin datos
Gabapentin	0-6%	Hipospadia Malformación cardiaca	Sin datos
Fenobarbital	<150 mg/d 5.4% >150mg/d 13,7%	Labio y paladar hendido RCIU	Sin datos

Fuente: 4,19,20,23,24,29.

relación a las complicaciones por la epilepsia, las convulsiones tónico clónico generalizadas incluyendo convulsiones focales que progresan a convulsiones tónico clónicas generalizadas están asociadas con hipoxia y acidosis láctica transferidas al feto a través de la placenta y pueden conducir a asfixia. Dentro de dichas complicaciones fetales por la epilepsia, no se debe desconocer las caídas de su propia altura asociado con las convulsiones que pueden derivar en trauma directo sobre el útero y de esta forma afectar al feto³³.

Como ya se mencionó, Las mujeres con epilepsia tienen un riesgo aumentado para resultados maternos adversos²³, sin

embargo, este riesgo no se ve influenciado por el uso o no de anticonvulsivante en las mujeres epilépticas. Mientras que el riesgo de complicaciones fetales, en cuanto a malformaciones congénitas, ya sea mayores (61%) como defectos del tubo neural, paladar hendido, cardiopatías, uropatías^{19,26} o menores como pliegues epicantales, hipertelorismo, tabique nasal plano, pabellones auriculares de implantación baja,³¹ están asociadas al uso o no de anticonvulsivantes OR 3.26, 95%CI (2.15-4.93)¹⁷, a la mono o politerapia, la dosis utilizada, y al riesgo de teratogenicidad (Tabla 2), el cual debe ser tan bajo como el de la población general, el cual es del 1-2%¹⁸.

Dado que la politerapia está asociada con mayor riesgo de malformaciones congénitas mayores en comparación a monoterapia, el tipo de droga anticonvulsivante incluida como politerapia es más importante que el número de drogas anticonvulsivantes, en este aspecto el Acido Valproico es el que está asociado con mayor prevalencia de malformaciones congénitas mayores⁵.

Adicionalmente, estudios reportan que el riesgo de malformaciones también depende del antecedente de malformaciones congénitas, en hijos previos, así el riesgo de recurrencia se estima en un 16.8% si se tiene un solo hijo con malformación y de 50% si tiene dos hijos con malformaciones¹⁴.

Tratamiento

El tratamiento debe ir encaminado a lograr el mejor control posible de las convulsiones con las menores complicaciones tanto maternas como fetales; en este orden de ideas, el tratamiento debe partir desde la atención preconcepcional, seguido por un control prenatal temprano y adecuado, monitoreo intraparto y atención posparto.

Preconcepcional

La mayoría de los embarazos de las mujeres epilépticas son no planeados, de ahí parte la primera recomendación, que toda paciente con epilepsia debe ir a asesoría preconcepcional. Adicionalmente, otras recomendaciones dadas por los expertos, para la atención preconcepcional son:

- Respecto al periodo libre de crisis, la academia Americana de Neurología, recomienda como mínimo tener un periodo libre de crisis convulsivas de 9 meses o más antes de la concepción (mejor predictor de control de crisis) con lo que se lograría disminuir la probabilidad de episodios convulsivos durante la gestación entre 84-92%^{1,7}.
- Optimización de la terapia anticonvulsivante, evitando la politerapia

por el riesgo de malformaciones congénitas y alteración en el desarrollo motor y cognitivo, usando la dosis efectiva más baja.

- Escoger un anticonvulsivante con bajo riesgo teratógeno, en las pacientes en edad fértil que van a iniciar por primera vez el anticonvulsivante, o que no estén adecuadamente controlada o en aquellas que tienen regímenes terapéuticos con medicamentos altamente teratógeno (Acido Valproico, Topiramato, Fenobarbital, Fenitoina).
- Solicitar niveles de anticonvulsivantes cada 6 meses, para saber en qué niveles la paciente está controlada, pero esto no siempre es posible, especialmente con los medicamentos que no tienen disponible la medición en Colombia (Levetiracetam y Lamotrigina, Gabapentina).
- Suplementación con Acido Fólico, a dosis de 4 mg diarios, según recomendación de la ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologist), mientras que la RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologist) recomienda dosis de 5 mg diarios¹⁵, desde 12 semanas antes y 8 semanas después de la concepción.
- Informar a la paciente sobre el riesgo materno o fetal, con la presencia de las crisis convulsivas o el uso de los anticonvulsivantes durante el embarazo

Control prenatal

Una vez la paciente con epilepsia queda en embarazo, las recomendaciones según la evidencia:

- Continuar el tratamiento anticonvulsivante que la paciente venía recibiendo preconcepcional, preferiblemente en monoterapia, a la dosis más baja posible, toda vez que el suspenderlo aumentó el riesgo de crisis durante el embarazo o efectos adversos perinatales.

Tabla 3. Dosis y monitorización anticonvulsivantes

Anticonvulsivante	Dosis inicial	Monitorización sanguínea	Efectos adversos
Fenitoina	300-400mg/día	Mensual	Rash, ataxia, hirsutismo, hipertrofia gingival, osteoporosis
Carbamazepina	200mg cada 12 horas	No requiere	Rash, diplopía, disfunción sexual, osteoporosis
Acido valproico	10-15mg/kg/día	NA	Nauseas, vomito, caída del cabello
lamotrigina	25mg una vez al día	mensual	Nauseas, mareo, rash
levetiracetam	500mg dos veces al día	mensual	Fatiga, mareo, somnolencia
topiramato	50mg una vez al día	mensual	Perdida de peso, fallo cognitivo
gabapentin	300mg tres veces al día	mensual	Ataxia, somnolencia, mareo

Fuente: Hart & Sibai (2013).

- Determinar niveles plasmáticos de los medicamentos cada mes, con el fin de realizar ajuste a la dosis (Tabla 3), si la concentración plasmática disminuye con respecto al nivel preconcepcional, se debe aumentar la dosis entre 20 a 25%, solo en casos en que los beneficios superen los riesgos, y solicitar nuevo control a las 4 a 5 semanas¹²; sin embargo, a la luz de la evidencia no hay consenso para el monitoreo de los niveles séricos de los anticonvulsivantes.
- La suplementación con Ácido Fólico se debe continuar hasta las 12 semanas de gestación.
- Realizar ecocardiograma fetal a la semana 16 y 21 de gestación³³.
- Realizar eco de detalle entre la semana 22 y 24 y continuar con ecografías de seguimiento de crecimiento fetal después de la semana 32¹.
- Solicitar Alfabetoproteína, especialmente si tratamiento con Acido Valproico o Carbamazepina, entre las 14-18 semanas de gestación³³.

Intraparto

Las mujeres embarazadas con epilepsia tiene el mismo riesgo de complicaciones durante el parto en comparación con las no epilépticas;

sin embargo la presencia de una convulsión en el embarazo, especialmente después de las 20 semanas, en el trabajo de parto o parto, enfrenta al médico ante una paciente con tres escenarios etiológicos: un crisis convulsiva en una paciente epiléptica, una paciente que cursa con una eclampsia o una paciente con problemas no relacionados con el embarazo como alteraciones metabólicas, tumores cerebrales, infecciones, malformaciones vasculares.

Por lo anterior, la ocurrencia de una convulsión requiere de un tratamiento urgente, el RCOG recomienda que las mujeres embarazadas que presenten crisis convulsivas en el segundo trimestre de gestación en quienes no sea clara una etiología epiléptica, deben ser tratadas como eclampsia hasta que se demuestre lo contrario y manejadas con sulfato de magnesio¹⁹.

El periodo del embarazo con la más alta incidencia de convulsiones es el trabajo de parto, parto y postparto⁵. Las convulsiones tónico-clónicas se pueden presentar en el 1-2% durante el trabajo de parto o intraparto y 3-4% en el puerperio inmediato, de aquí que la suspensión abrupta de la terapia anticonvulsivante durante el trabajo de parto, puede desencadenar una crisis convulsiva y peor aún un estatus epiléptico, por lo que las pacientes deben continuar con su medicación;

el estatus epiléptico fue reportado en solo 0,6% de todos los embarazos en el estudio EURAP⁵.

En caso tal que se presente un estatus epiléptico o crisis epiléptica el manejo estará orientado a la estabilización materna y control rápido de la crisis para evitar hipoxia materna y fetal, con benzodiazepina de acción corta (Tabla 4) en caso de que ya se conozca el antecedente de epilepsia o si la convulsión se presenta antes de la primera mitad del embarazo. Y con sulfato de magnesio si se presenta en el segundo o tercer trimestre.

Tabla 4. Manejo agudo de la paciente embarazada

Crisis convulsiva	Oxígeno Decúbito lateral izquierdo Sulfato de Magnesio: bolo de 4-6 gr, continuar 2gr/hora Benzodiazepina: Lorazepam bolo 0.1 mg / kg Diazepam 5-10 mg IV bolo Midazolam 10mg IM Si persiste la crisis: Fenitoína dosis de carga 18-20 mg / kg por infusión intravenosa. Parto por cesárea
Estatus epiléptico	Cesárea de urgencias + tratamiento de la crisis convulsiva
Fuente: ^{19,6} .	

El nacimiento inmediato se reservará a casos refractarios al manejo inicial ¹ o paciente que cursen con estatus epiléptico.

Adicional a estas recomendaciones, el RCOG recomienda el uso de analgesia adecuada y control de factores que puedan desencadenar una crisis convulsiva como insomnio, estrés, deshidratación o alcalosis por hiperventilación.

No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de vitamina K en la madre para prevenir hemorragia posparto, pero este si se debe administrar a todos los RN de madres que tomen anticonvulsivantes.

La vía del parto será según indicación obstétrica, se recomienda parto por cesárea en pacientes que tienen antecedentes de convulsiones frecuentes, por el alto riesgo de crisis prolongadas antes y durante el parto²¹.

Posparto

La dosis de los medicamentos anticonvulsivantes deben ser ajustados a los niveles pregestacionales, a los 10 a 14 días posparto, momento en el cual la farmacocinética materna retorna a su funcionamiento habitual, para así evitar la toxicidad posparto; logrando la dosis pregestacional a las 4 a 6 semanas posparto.

Por otra parte, aunque todos los anticonvulsivantes pasan a la leche en cantidad variable, no se contraindica la lactancia materna en las mujeres que tomen antiepilépticos. especialmente carbamazepina, lamotrigina, fenitoina y ácido valproico,⁷ debido a que no ocasionan a la luz de la evidencia efectos adversos neonatales, ni alteración en el neurodesarrollo a 3 años que superen los beneficios de la lactancia materna.

Conflicto de interés

Los autores no tienen conflictos de interés.

Fuente de financiamiento

Esta investigación es patrocinada por la Oficina de Investigaciones de la Universidad Libre y realizada por investigadores y personal del Grupo de investigación de ginecología y obstetricia

Referencias

1. Hart la, sibai bm. Seizures in pregnancy: epilepsy, eclampsia, and stroke. *Semin perinatol.* 2013;37(4):207-24. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2013.04.001>
2. Artama m, Braumann J, Raitanen J, Uotila J, Gissler M, Isojärvi J *et al.* Women treated for epilepsy during pregnancy: outcomes from a nationwide population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(7):812-20. <https://doi.org/10.1111/aogs.13109>
3. Bech Bh, Kjaersgaard Mis, Pedersen Hs, Howards Pp, Sørensen Mj, Olsen J *et al.* Use of antiepilep-

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2021v16n1.7146>

- tic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *Bmj*. 2014;349(8):g5159. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5159>
4. Harden CL. Pregnancy and epilepsy: continuum. *Lifelong learning in neurology*. 2014;20:60-79. <https://doi.org/10.1212/01.con.0000443837.95260.af>
 5. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the international league against epilepsy task force on women and pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019;21(6):497-517. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1105>
 6. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(2):118-29. <https://doi.org/10.1177/1756285615623934>
 7. Gerard EE, Meador KJ. Managing epilepsy in women: continuum. *Lifelong learning in Neurology*. 2016;22(1):204-226. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000270>
 8. Eadie MJ. Treating epilepsy in pregnant women. *Expert opin pharmacother*. 2014;15(6):841-50. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.896902>
 9. Krumholz A, Wiebes, Gronseth et al. Practice parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the quality standards sub-committee of the american academy of neurology and the american epilepsy society. *Neurology*. 2007;69(21):1996-2007.
 10. Voinescu PE, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy. *Expert rev neurother*. 2015;15(10):1171-87. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1083422>
 11. Allotey J, Aroyo-Manzano D, Lopez P, Viale L, Zamora J, Thangaratinam S. Global variation in pregnancy complications in women with epilepsy: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;215:12-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.05.016>
 12. Aya A, Ondze B, Ripart J, Cuvillon P. Seizures in the peripartum period: epidemiology, diagnosis and management. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016;35 suppl 1:s13-21. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2016.06.010>
 13. Bangar S, Shastri A, El-Sayeh H, Cavanna AE. Women with epilepsy: clinically relevant issues. *Funct neurol*. 2016;31(3):127-34. <https://doi.org/10.11138/fneur/2016.31.3.127>
 14. Campbell E, Devenney E, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to anti-epileptic drugs in utero: recurrence risk of congenital malformations. *Epilepsia*. 2013;54(1):165-71. <https://doi.org/10.1111/epi.12001>
 15. Cynthia L. H, Sanjeev V. T, Torbjörn T. (s.f.). Epilepsy in women, (1a edi.).
 16. Diav-Citrin O, Shechtman S, Zvi N, Finkel-Pekarsky V, Ornoy A. Is it safe to use lamotrigine during pregnancy? A prospective comparative observational study: lamotrigine in pregnancy. *Birth defects research*. 2017;109(15):1196-1203. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1058>
 17. kozere N, Einarsontr K. Malformation rates in child ren of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf*. 2004;27(3):14756581.
 18. George IC. How do you treat epilepsy in pregnancy? *Neurol Clin Pract*. 2017;7(4):363-71. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000387>
 19. Royal college of obstetricians and gynaecologists (rcog). (2016). Epilepsy in pregnancy: green-top guideline 68. <https://poliklinika-harni.hr/images/uploads/281/epilepsija-u-trudnoci.pdf>
 20. Hernández-Díaz S, Mcelrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB, et al. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs: anticonvulsants and neonates. *Annals of Neurology*. 2017;82(3):457-465. <https://doi.org/10.1002/ana.25031>
 21. Laganà AS, Triolo O, D'amico V, Cartella SM, Sofo V, Salmeri FM et al. Management of women with epilepsy: from preconception to post-partum. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(3):493-503. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3968-7>
 22. Miškov S. The croatian model of integrative prospective management of epilepsy and pregnancy. *Acta Clin Croat*. 2016;535-48. <https://doi.org/10.20471/acc.2016.55.04.02>
 23. Palacios E, Cárdenas K. Epilepsia y embarazo. *Repert Med Cir*. 2015;24(4):246-253. <https://doi.org/10.31260/repertmedcir.v24.n4.2015.594>
 24. Pennell PB. Use of antiepileptic drugs during pregnancy: evolving concepts. *Neurotherapeutics*. 2016;13(4):811-20. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0464-0>
 25. Rajiv KR, Radhakrishnan A. Status epilepticus in pregnancy: etiology, management, and clinical outcomes. *Epilepsy Behav*. 2017;76:114-9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.07.002>
 26. Razaz N, Tomson T, Wikström A-K, Cnattingius S. (2017a). Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *Jama Neurology*, 74(8), 983. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1310>
 27. Thomas Sv. Diagnostic challenges with seizures in pregnancy. In: *epilepsy in women*. Oxford: John Wiley & Sons. 2013. pp. 75-90. <https://pdf-drive.com/pdf/20-20epilepsy20in20women-wiley-blackwell2028201329.pdf#page=85>
 28. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *Bmc Med*. 2017;15(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0845-1>
 29. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus Se, Finkelstein Y, Kealey R et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *Bmj*

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2021v16n1.7146>

- open. 2017;7(7):e017248. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017248>
30. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorrey D, Bagary M *et al.* Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(10006):1845-52. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00045-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00045-8)
 31. Voinescu PE, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(10):1171-87. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1083422>
 32. Contreras SA, Fabres OL. Epilepsia y mujer. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(6):928-937. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70246-3](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70246-3)
 33. Jain C. ACOG committee opinion no. 723: guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):186. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003049>
 34. Servicio de Medicina Materno Fetal Institut Clínic De Ginecologia, Obstetrícia I Neonatologia (Icgon), Hospital Clínic De Barcelona. Guía clínica: epilepsia y gestación. <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/epilepsia%20y%20gestaci%c3%b3n.pdf>
 35. Lee CS. Convulsiones y embarazo. *Revista médica de costa rica y centroamérica*. 2014;71(611):555-8. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?Idarticulo=51312>