

# CONSENSO PRÁCTICA CLÍNICA DE OBSTETRICIA EPILEPSIA Y EMBARAZO

## **Autores:**

### **Dra. Paula Trotti**

Especialista en Tocoginecología.  
Médica de Planta Tocoginecología Hospital C. G. Durand.  
Staff Médico de Embarazo de Alto Riesgo a cargo del consultorio especializado en Epilepsia y Embarazo del Hospital C. G. Durand.  
Miembro Titular SOGIBA.

### **Dra. Silvina Paladino**

Especialista en Tocoginecología  
Especialista en Endocrinología Ginecológica y de la Reproducción.  
Médica Planta Tocoginecológica Hospital Materno Infantil Ramón Sarda.  
Médica Planta Tocoginecológica Sanatorio de los Arcos.

### **Dra. Griselda Castellino**

Neuróloga clínica.  
Magister en Medicina del Sueño.  
Miembro titular de la Sociedad Neurológica Argentina SNA  
Miembro del grupo de sueño de la SNA y de la AAMS.  
Diplomatura en Epilepsia y Neurofisiología.  
Médica de Planta Servicio de Neurología y Neurocirugía del Hospital Luis Lagomaggiore. Consultorio de Epilepsia Hospital L.Lagomaggiore.  
Staff Médico Instituto Otamed y Centro Médico Palmares.

### **Dr. Dr. Juan Manuel Romero Benítez.**

Especialista Certificado Consultor en Tocoginecología.  
Médico de Planta Asistencial del Sector de Alto Riesgo. Maternidad del Hospital Llano. Corrientes-Capital.  
Jefe del Servicio de Investigación del Hospital Llano. Corrientes-Capital.  
Docente de la Cátedra II de Clínica Obstétrica de la Facultad de Medicina de la UNNE.

### **Dr. Alvaro Marangoni**

Médico Tocoginecólogo certificado por la Universidad Nacional de Tucumán.  
Médico de planta de la Unidad de Alto Riesgo I, del Inst, de Ginecología y Obstetricia Ntra Sra de las Mercedes. Tucumán.  
Docente de la Cátedra de Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán.

### **Dr. Santiago Elizalde Cremonte**

Médico Cirujano Tocoginecólogo  
Profesor Clínica Obstetricia II UNNE  
Presidente del Tribunal Científico de ASAPER  
Comandante (MED) Región VIII-Agrupación XVIII  
Ex Director general APS Secretaria de Salud de CTES

## **Índice**

Introducción

Objetivos

Desarrollo

Definiciones

Periodo Preconcepcional

Control Prenatal

Manejo durante el trabajo de parto

Manejo del Puerperio

Lactancia

Conclusiones

Bibliografía

## **1. Introducción**

Según la OMS, la epilepsia es una enfermedad que afecta entre el 0,5 y el 1% de la población general. Su prevalencia en pacientes embarazadas se reporta entre 0,3-1% según distintos autores. El manejo de esta patología en pacientes embarazadas representa un desafío, debido a su asociación con un riesgo de muerte materna diez veces mayor que el de las embarazadas no epilépticas, y mayor riesgo de complicaciones perinatales como trastornos hipertensivos, cesárea, hemorragia postparto, prematuridad, restricción del crecimiento fetal, malformaciones congénitas, resultados adversos del desarrollo neurológico y muerte fetal. Además, es imprescindible el correcto manejo de las drogas antiepilépticas (DAE), con potencial teratogénico, que la mayoría de las pacientes deben recibir para el control de las crisis convulsivas. Por otra parte, el asesoramiento preconcepcional parecería ser un recurso clave para tomar medidas que minimicen la presencia de malformaciones fetales, cuya prevalencia en estas pacientes, duplica a la población general. Estas razones movilizaron a distintas sociedades internacionales a recomendar la conformación de un equipo interdisciplinario para asistir a esta población.

## **2. Objetivos**

Actualizar el manejo de las pacientes con epilepsia durante el periodo preconcepcional y el embarazo para disminuir los riesgos fetales y maternos en relación a la enfermedad y al tratamiento con DAE. Valorar los efectos adversos y la teratogenicidad de las mismas.

## **3. Desarrollo**

### 3.0 Definiciones

Es importante reconocer la diferencia entre el concepto de epilepsia y crisis.

La Epilepsia es un desorden cerebral caracterizado por una predisposición persistente para generar crisis comiciales. Presentando dos crisis no provocadas, separadas por al menos 24 hs o una crisis no provocada con probabilidad de recurrencia en 1 a 10 años.

Las crisis se definen por la aparición transitoria de signos/síntomas de actividad neuronal anormal, excesiva y asincrónica.

### 3.1 Período Preconcepcional

La epilepsia no es una contraindicación para el embarazo. El asesoramiento a todas las mujeres en edad fértil es importante para evitar embarazos no planificados y minimizar

los riesgos de complicaciones asociadas. Es crucial informar sobre la planificación del embarazo, optimizando las DAE e indicar suplemento con ácido fólico durante este periodo. Esto permite que el equipo tratante y la paciente elijan el mejor esquema de tratamiento para el control de la enfermedad, con un perfil de riesgo teratogénico estructural y del neurodesarrollo aceptablemente bajo. Las embarazadas con epilepsia presentan otros factores de riesgo que origina la enfermedad neurológica: comorbilidad con enfermedades psiquiátricas, elevado costo económico, mayor riesgo de muerte prematura, posible disfunción psicosocial y mayor afectación en la calidad de vida.

Es aconsejable planificar el embarazo 12 meses previos a la concepción. La bibliografía informa que menos del 55% de las mujeres con epilepsia planean su embarazo, por eso es importante tratar este tema en toda mujer en edad fértil. Las opiniones de expertos consideran que debiera discutirse además que las mujeres con epilepsia y su pareja deben recibir información acerca de los métodos anticonceptivos, el embarazo, cuidado de los niños, lactancia y menopausia.

La eficacia de los anticonceptivos orales está reducida por la interacción con las DAE que inducen las enzimas hepáticas (citocromo P-450). Estas drogas (carbamazepina, clobazam, eslicarbazepina, oxcarbazepina, primidona, rufinamida, fenitoína, fenobarbital) aceleran el clearance de los anticonceptivos orales (orales combinados, progestágenos orales e implante de progestágeno), reduciendo su eficacia y elevando el riesgo de embarazos no planificados. El topiramato, felbamato y peramppanel también aceleran el clearance de los ACO pero son dosis dependientes. Si una paciente está recibiendo alguna de estas medicaciones hay que evaluar otras alternativas de anticoncepción. Se recomiendan aquellos anticonceptivos reversibles de acción prolongada (LARC) tales como DIU (de cobre o SIU-LNG), métodos de barrera o medroxiprogesterona. **(D)** La eficacia de la anticoncepción de emergencia con “la píldora del día después” puede verse afectada de manera similar por los fármacos anticonvulsivos que inducen enzimas. Está recomendado informar a las mujeres que toman DAE inductores de enzimas que el DIU de cobre es la opción de elección para la anticoncepción de emergencia. **(C)**

A las pacientes que toman DAE no inductores de enzimas (valproato, levetiracetam, gabapentin, vigabatrina, tiagabina y pregabalina, zonisamida, lacosamida, clonazepam, etosuximida), se les puede ofrecer todos los métodos anticonceptivos. **(C)**

Las pacientes que están medicadas con lamotrigina en monoterapia y reciben anticonceptivos que contienen estrógenos, pueden experimentar aumento de las convulsiones debido a una caída en los niveles de lamotrigina. **(C)**

La causa más común de recurrencia de crisis es la reducción de la concentración de DAE y los cambios en el metabolismo de las mismas. La Academia Americana de Neurología (AAN) recomienda dosaje de los niveles de DAE antes de la concepción y luego mensualmente. La mayor reducción en los niveles séricos se ha observado con lamotrigina, levetiracetam y oxcarbazepina. Una reducción del 35% se asocia a un aumento de crisis.

Es importante saber que hay predictores de crisis y debemos tenerlos en cuenta. Una mujer libre de crisis 9-12 meses antes de la concepción tiene un 85-90% de probabilidad de estar libre de crisis durante el embarazo. En cambio, tener una EPILEPSIA ACTIVA es el mejor predictor de recurrencia, las mujeres con crisis en el mes previo al embarazo presentan un riesgo 15 veces mayor de tener crisis durante el embarazo.

Otras causas que pueden provocar aumento en la frecuencia de crisis durante el embarazo son reducir o suspender las DAE en forma voluntaria. Fluctuaciones hormonales (mayor cantidad de estrógeno y progesterona especialmente entre las semanas 8 y 16 de embarazo) y la privación de sueño.

### 3.1 Suplementación con ácido fólico

Se debe recomendar a todas las pacientes 5 mg/día de ácido fólico antes de la concepción y que continúen con la ingesta al menos hasta el final del primer trimestre para reducir la incidencia de malformaciones congénitas mayores.

El ácido fólico antes del embarazo 5 mg/día, reduce principalmente el riesgo de defecto de tubo neural.

### 3.2 Control prenatal

#### 3.2.1 ¿Hay un aumento de la morbimortalidad materno perinatal?

El riesgo de mortalidad materna puede ser hasta 10 veces mayor entre las mujeres con epilepsia durante el parto comparado con embarazadas no epilépticas. Las explicaciones posibles para este hallazgo son el aumento de las comorbilidades del embarazo y el aumento de las complicaciones relacionadas con las convulsiones. El evento: SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) es la causa más frecuente reportada, siendo su principal factor contribuyente, las crisis convulsivas mal controladas.

#### 3.3.2 ¿Son frecuentes las complicaciones materno perinatales? ¿Cuáles?

Las complicaciones incluyen: aborto espontáneo, trastornos hipertensivos, cesárea, hemorragia postparto, prematuridad, restricción del crecimiento y muerte fetal. El riesgo de estos resultados adversos suele ser bajo, 1,5 superior comparado con la población general pero es significativo. y debe ser por tal motivo informado en la consejería preconcepcional. **(B)**

### 3.2.3 ¿Son necesarias las Drogas Antiepilépticas (DAE)?

Las pacientes con epilepsia que no estuvieron expuestas a las DAE, tienen un riesgo similar a la población general de presentar malformaciones congénitas. **(C)**

Es importante informar que el riesgo de anomalías congénitas en el feto depende del tipo, número y dosis de DAE que esté recibiendo. **(B)** Si la paciente está planificando el embarazo, es ideal suspender las DAE. Sin embargo, no todas las pacientes cumplen con los criterios de retiro de la medicación o la reducción de las dosis.

Se buscan alcanzar los siguientes objetivos:

- Que sea la DAE más adecuada para el tipo de epilepsia **(B)**
- Menor dosis que controle la crisis **(B)**
- Monodroga **(B)**
- Adecuarla 6 a 12 meses antes de la concepción
- Evitar Acido Valproico

Para aquellas mujeres con epilepsia en edad fértil que están planificando un embarazo, se prefiere la monoterapia con lamotrigina o levetiracetam como opciones de tratamiento de primera línea. Se han publicado numerosos estudios con suficiente evidencia sobre el bajo riesgo teratogénico estructural y del neurodesarrollo. Sin embargo, el médico debe sopesar muchos factores al elegir qué DAE prescribir para proporcionar el mejor equilibrio entre el control de las convulsiones maternas y los efectos secundarios sobre el feto en desarrollo.

Se debe alentar a las mujeres embarazadas o que desean embarazarse y que consumen marihuana como terapia alternativa para controlar a las convulsiones, que suspendan el uso de marihuana y utilicen fármacos cuyo conocimiento respecto a la seguridad específica durante el embarazo y la lactancia sean más conocidos.

### 3.2.5 ¿Cuáles serían los posibles efectos de las DAE sobre el feto?

El riesgo de malformaciones mayores y menores está aumentado en fetos expuestos a las DAE (4-6%) comparado con la población general (2-3%). **(C)** Las más comunes son defectos del tubo neural, malformaciones cardíacas, defectos tracto urinario, esqueléticas y labio palatino. La epilepsia no aumenta el riesgo de aneuploidía cromosómica fetal.

Los fármacos con mayor índice de teratogénesis son ácido valproico 8,9%, fenobarbital 5,9%, topiramato 4%, la politerapia (6.8%) vs monoterapia (4%). Es importante tener en cuenta que son dosis dependiente, ácido valproico (> 700 mg / día), carbamazepina (> 400 mg / día), fenobarbital (> 150 mg / día), lamotrigina (> 300 mg / día).

La asociación más notable es con Valproato y en los siguientes casos: politerapia, altas dosis, mayor tiempo de exposición y edad gestacional de exposición. La evidencia científica demuestra mayor asociación del Valproato con malformaciones fetales y trastornos del neurodesarrollo, así como también mayor riesgo de autismo. Es de buena práctica informar sobre el posible impacto adverso en el desarrollo neurológico a largo plazo del recién nacido expuesto al ácido valproico intraútero. **(C)** Dicha evidencia es suficientemente convincente para recomendar evitar su uso en el inicio del embarazo, si es posible.

La monoterapia con lamotrigina, levetiracetam o carbamazepina en bajas dosis tendría el menor riesgo para malformaciones congénitas comparada con las otras DAE.

El mecanismo de teratogenicidad podría deberse a la deficiencia de ácido fólico (DAE son antagonistas del fólico), al daño oxidativo del ADN por metabolitos tóxicos de las DAE y a la predisposición genética.

Durante el primer trimestre, en cambio los efectos sobre el desarrollo cognitivo y neurológico pueden impactar durante toda la gestación y parecen responder a la inducción de la apoptosis neuronal por parte de las DAE.

### 3.2.6 ¿Cómo realizar la vigilancia de los defectos congénitos?

Para pesquisar los defectos congénitos se recomienda:

- Realizar screening combinado entre las semanas 11 y 13,6 para evaluar acrania, otros defectos del tubo neural, translucencia nuchal para evaluar defectos cardíacos
- Ecografía con morfología detallada semana 20-22
- Alfa feto proteína semana 16

- Control ecográfico seriado para detección de RCF. **(B)**
- No hay evidencia que respalde la realización de rutina de monitoreo cardiotocográfico anteparto. **(D)**

#### 3.2.4 Efecto de la epilepsia sobre el feto

Aisladamente no aumenta el riesgo de malformaciones fetales. Hay pocos estudios que evalúan los efectos directos de las convulsiones sobre el feto. Durante una convulsión o durante el periodo de apnea postictal se produce hipoxia fetal por disminución del flujo placentario expresando bradicardia fetal en el registro de frecuencia cardiaca fetal, pero no hay información disponible sobre el número y duración de las convulsiones que puedan poner en peligro al feto. No está claro el riesgo para el feto.

#### 3.2.7 ¿Cuáles serían los efectos del embarazo sobre la enfermedad de la madre?

Durante el embarazo pueden aumentar la frecuencia de las convulsiones por:

- abandono del tratamiento o poca adherencia al mismo
- menor absorción de la droga (náuseas y vómitos del embarazo)
- deterioro del sueño
- falta de control y adecuación de las dosis, necesarios por los cambios fisiológicos del embarazo que modifican la farmacocinética de las DAE.
- El factor determinante más importante es haber presentado convulsiones el año previo al embarazo.

El riesgo de empeoramiento de las convulsiones aumenta en pacientes con mayor frecuencia inicial de convulsiones antes del embarazo. El asesoramiento adecuado sobre cómo tratar de reducir los factores desencadenantes de las convulsiones y enfatizar la adherencia a la medicación puede mitigar estos riesgos potenciales. El asesoramiento debe enfatizar la necesidad continua de la terapia con DAE, dado que cualquier riesgo potencial para el feto relacionado con la exposición a las DAE debe sopesar contra el riesgo para el feto y la madre causado por el aumento de las convulsiones en ausencia de una terapia eficaz.

Las DAE pueden producir en la madre síntomas de depresión, ansiedad y otros cuadros psiquiátricos.

#### 3.2.8 ¿Cómo manejar una primera convulsión durante el embarazo?



En primera instancia, se deben excluir otras causas de convulsiones asociadas al embarazo como la eclampsia y aquellas no exclusivas al embarazo (metabólicas, vasculares, infecciosas, etc) Dependiendo de la edad gestacional, pueden plantearse interrogantes en cuanto a la seguridad respecto al uso de procedimientos de neuroimagen. La preocupación por los posibles efectos fetales de la radiación ionizante no debe impedir los procedimientos del diagnóstico indicados, utilizando el mejor recurso disponible ante el estado materno. La resonancia magnética se puede realizar en cualquier etapa del embarazo. Se debe evitar el gadolinio, a menos que su indicación mejore significativamente el rendimiento del diagnóstico y mejore el pronóstico de la paciente. Durante la lactancia, la utilización de gadolinio, ha mostrado niveles muy bajos en la leche humana. No se han informado efectos adversos en lactantes expuestos durante la lactancia.

### 3.3 Manejo durante el Trabajo de Parto

¿Cuál sería el manejo más adecuado durante el trabajo de parto?

El periodo en el cual se desarrolla el trabajo de parto es el momento de mayor riesgo que se produzcan convulsiones, con una frecuencia del 1 y 3%. **(C)** Las convulsiones durante el trabajo de parto deben interrumpirse lo antes posible para evitar la hipoxia materna y fetal y acidosis fetal. **(D)** Las crisis convulsivas son perjudiciales para el feto y la madre, implican grandes riesgos si no son controladas y pueden empeorar por un aumento de frecuencia o intensidad durante esta etapa y tras el parto. Este evento puede ser una de las razones para inducir el parto, conllevando un mayor riesgo de cesárea.

Esta población debe ser atendida en centros de Tercer Nivel, en donde sea posible realizar maniobras de reanimación materno-fetal.

También está recomendado contar con protocolo de manejo en Centro obstétrico que incluya:

- Colocar accesos venosos
- Adecuada analgesia
- Evitar el estrés y la deshidratación materna
- Continuar con DAE según indicación de neurólogo
- Evitar hiperventilación materna
- Monitoreo fetal continuo

- Disponer de benzodiazepinas (son los fármacos de elección) **(D)**. Tener en cuenta que podría provocar disminución de la variabilidad de la FCF.

No existen estudios sobre el manejo óptimo de las crisis epilépticas en el trabajo de parto. Fuera del embarazo, las benzodiazepinas son el fármaco de elección para el tratamiento del status epiléptico:

- Lorazepam administrado en una dosis intravenosa de 0,1 mg/kg (generalmente se prefiere un bolo de 4 mg, el resto de la dosis después de 10 a 20 minutos). Diazepam 5 a 10 mg administrados lentamente por vía intravenosa es una alternativa. Para evitar demoras asociadas con la farmacia, sería bueno tener lorazepam intravenoso de rescate al lado de la cama o al menos en la sala de partos para todas las mujeres con epilepsia durante el trabajo de parto.

La sala de parto debe optimizarse para la mujer con epilepsia (minimizar la estimulación externa, reducir la iluminación, medidas de prevención del trauma ante eventual convulsión, disponer de drogas para el manejo de la convulsión).

Las convulsiones durante el trabajo de parto y parto deben tratarse de inmediato. Durante la convulsión las prioridades iniciales son mantener la permeabilidad de las vías respiratorias y prevenir la aspiración colocando un mordillo, posicionar a la madre en decúbito lateral izquierdo. Simultáneamente iniciar las medidas de prevención de la hipoxia administrando oxígeno y prevenir el trauma materno elevando las barandas de la cama y sosteniendo a la paciente.

Se debe realizar una monitorización fetal continua durante el evento. El trazado de la frecuencia cardíaca fetal mostrará bradicardia fetal y pérdida de la variabilidad temporalmente, pero debería recuperar la frecuencia finalizada la convulsión. Debido al riesgo subyacente de desprendimiento de placenta asociado con la convulsión materna, el deterioro progresivo de la frecuencia cardíaca fetal o su incapacidad para volver a un estado tranquilizador es una indicación de acelerar el nacimiento.

El sulfato de magnesio NO es un tratamiento adecuado para las convulsiones epilépticas. Sin embargo, cuando las convulsiones se presentan por primera vez durante el tercer trimestre del embarazo o el período posparto temprano, puede ser difícil distinguir la eclampsia de un nuevo inicio o una recaída tardía de la epilepsia. En esta circunstancia, se justifica el tratamiento de la eclampsia y la evaluación de otras etiologías de la convulsión. El equipo de tratamiento debe evaluar simultáneamente si hay un ataque epiléptico recurrente y verificar los niveles de DAE mientras se excluyen los precipitantes potenciales. Ambos diagnósticos (eclampsia y nueva aparición o recaída tardía de la

epilepsia) pueden buscarse y tratarse en paralelo hasta que uno de ellos pueda excluirse con seguridad.

En relación a la vía de parto y momento de finalización del embarazo, no existe evidencia sobre el momento óptimo de finalización del embarazo ni la vía óptima de parto. No existe contraindicación para el parto vaginal ni para la inducción. Estaría justificado indicar cesárea abdominal si la paciente tuvo convulsiones durante el tercer trimestre o antecedentes de convulsiones en caso de estrés severo. Por lo tanto, la vía de parto debe estar determinada por indicaciones obstétricas.

Después del parto, el fenobarbital y las benzodiazepinas permanecen en el plasma neonatal durante varios días. Estos fármacos pueden causar sedación e hiporreactividad en el recién nacido y la evaluación y reanimación deben ser realizadas por personal de neonatología calificado.

### 3.4 Manejo durante el puerperio

En las primeras 24 hs luego del nacimiento el riesgo de convulsiones es de 1 al 2%.

Los niveles plasmáticos de las DAE fluctúan durante las primeras semanas del parto hasta los dos meses debido a los cambios fisiológicos en la función enzimática renal y hepáticas, así como las enzimas de citocromo P 450. Está recomendado realizar una reevaluación con especialista en neurología para adecuar dosis y evitar crisis convulsivas. Considerar la presencia de un acompañante para evitar riesgos del recién nacido.

El riesgo de convulsiones durante este periodo también puede aumentar debido a la falta de sueño. Se debe aconsejar a la madre, delegar el cuidado del recién nacido para que ella pueda descansar y tener un sueño adecuado, además de otras consideraciones de seguridad como: no conducir, evitar el colecho y evitar que bañe al bebe cuando se encuentre sola).

Además, es importante considerar que el riesgo de depresión postparto reportado es superior comparado con el de la población general (29% vs 11%). Se recomienda realizar screening. **(D)**

### 3.5 Lactancia

No se encuentra contraindicada ante el uso de drogas antiepilépticas utilizadas durante el embarazo.

Todas las DAE tienen pasaje a la leche materna, pero la cantidad es menor que la transmitida a través de la placenta al feto. Los estudios muestran que si bien hay pasaje de DAE a la leche materna, no hubo registros de deterioro del desarrollo neurocognitivo. El beneficio supera el riesgo. Se recomienda promover la lactancia materna. **(C)**

Para barbitúricos y benzodiazepinas, la relación riesgo-beneficio debe evaluarse más cuidadosamente debido a los informes de sedación, letargo, pérdida de peso.

#### 4. Conclusiones

- Informar a la paciente que desea buscar embarazo sobre los riesgos para ella y su bebe.
- Tener una epilepsia activa el año previo al embarazo es el mejor predictor de recurrencia de crisis, por esa razón SIEMPRE aconsejar planificar el embarazo.
- La paciente debe tener un abordaje multidisciplinario
- La efectividad de los Anticonceptivos Orales puede estar disminuida por la interacción con DAE. Siempre adecuar el método anticonceptivo.
- Suplementar con Ácido fólico
- Optimizar DAE 6 meses antes de la concepción. Disminuir dosis de DAE en pacientes bien controlados.
- Los beneficios de usar DAE durante el embarazo puede superar los posibles efectos secundarios teratogénicos.
- No elegir DAE con alta tasa de teratogénesis como VALPROATO, TOPIRAMATO, FENOBARBITAL. Valorar riesgo-beneficio de disminuir dosis vs crisis.
- Pesquisar malformaciones
- Promover la lactancia materna

## Bibliografía consultada

1. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformation in the offspring. *Neurology* 2005; 64:1874
2. Borthen I, Eide MG, Veiby G, et al. Complications during pregnancy, in women with epilepsy: population -based cohort study. *BJOG* 2009;116: 1736.
3. C Mona Sazgar Cynthia L. Harden Editors Sorting Through the Evidence. *Controversies in Caring for Women with Epilepsy*. 2016
4. Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola NC, Guidolin L, VignoliA, et al. Malformation in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999; 40:1231-6
5. Crawford P. Best Practice guidelines for management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(suppl 9):117-24
6. Davis AR, Westhoff CL, Stanczyk FZ. Carbamazepine coadministration with an oral contraceptive: effects on steroid pharmacokinetics, ovulation, and bleeding. *Epilepsia* 2011;52(2):243–247.
7. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. FFPRHC Guidance (April 2005). Drug Interactions with hormonal contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2005; 31:139
8. Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, et al. Population based ,prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy *BMJ* 2000.
9. Levy RH, Yerby MS, Effects of pregnancy on antiepileptic drug utilization. *Epilepsia* 1985;26 (suppl 1).
10. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risk of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006.
11. Reimers A, Brodkorb E et al. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 2015; 28-66-70.
12. RCOG, Epilepsy in Pregnancy. Green-top Guideline No. 68 June 2016 5° Knight AH, Rhind EG. Epilepsy and pregnancy: a study of 153 pregnancies in 59 patients. *Epilepsia* 1975.
13. Sarah C. MacDonald, BSc; Brian T. Bateman, MD, MSc; Thomas F. Mc Elrath, MD, PhD; Sonia Hernández - Díaz, MD, Dr PH. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States.
14. Sazgar, Mona Treatment of Women With Epilepsy *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 25(2):408-430, April 2019.
15. SP Walker, M Permezel, SF Berkovic. The management of epilepsy in pregnancy. January 2009. Review article

16. Stephan Edey, Nicholas Moran, and LinaNashef. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*,55(7):e72–e74,2014
17. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy. *Neurology* 2006;66: 354-60.
18. Thomas SV, Syan U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2012;53: e85-8.
19. Vajda FJE, Eadie MJ. Maternal Valproate dosage and fetal malformation. *Acta Neurol Scand* 2005; 112:137-43.
20. Vajda FJE, O'Brien TJ et al. Predicting epileptic seizure control during pregnancy. *Epilepsy Behav.* 2018 ; 78:91-95.
21. Viale L, Allotay J, Cheong-See F, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005.
22. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-epilepsy-during-preconception-pregnancy-and-the-postpartum-period>
23. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013; 54:405.
24. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord* 2019; 21:497.

<b>Niveles de evidencia</b>	
<b>1<sup>++</sup></b>	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
<b>1<sup>+</sup></b>	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
<b>1<sup>-</sup></b>	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
<b>2<sup>++</sup></b>	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
<b>2<sup>+</sup></b>	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
<b>2<sup>-</sup></b>	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
<b>3</b>	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
<b>4</b>	Opinión de expertos.

<b>Fuerza de las recomendaciones</b>	
<b>A</b>	Al menos un metanálisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1 <sup>++</sup> , directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1 <sup>+</sup> , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
<b>B</b>	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 <sup>++</sup> , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1 <sup>++</sup> o 1 <sup>+</sup> .
<b>C</b>	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 <sup>+</sup> , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 <sup>++</sup> .
<b>D</b>	Evidencia de nivel 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 <sup>+</sup> .