

La Epilepsia en la mujer embarazada

Dr. Alfredo Novoa Velástegui¹

¹ Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital San Francisco de Quito - Devengante de beca, Médico Egresado del Posgrado de Neurología

Correspondencia:

Dr. Alfredo Vladimir Novoa Velástegui – vladimir_novoa@yahoo.com

Recibido: 13/11/2014

Aceptado: 22/12/2014

RESUMEN

Introducción: la epilepsia se define como la presencia de crisis recurrentes, no provocadas y cuyo tratamiento es típicamente un régimen de medicamento antiepiléptico tomado a diario, por un largo plazo. Aproximadamente 1 de cada 200 mujeres grávidas presenta epilepsia (0.5%).

Las mujeres con epilepsia tienen un mayor riesgo de malos resultados en su embarazo, aunque la mayor parte de sus hijos serán normales. En el embarazo, los riesgos principales para la madre y su hijo son consecuencia de un mal control de su epilepsia y de un riesgo elevado de malformaciones congénitas importantes secundarias al tratamiento antiepiléptico.

Se debe dar tratamiento para controlar las crisis durante el embarazo, a pesar de su potencial teratogénico, ya que los efectos que producen las crisis epilépticas son mucho más perjudiciales tanto para la madre como para el feto. El tratamiento tiene que ser administrado como monoterapia, con dosis mínimas y efectivas capaz de controlar las crisis.

Además del tratamiento antiepiléptico es indispensable que la mujer embarazada sea tratada con ácido fólico de manera profiláctica a dosis de 0.4 mg día, con el fin de evitar defectos del tubo neural y con vitamina K a dosis de 20 mg día durante el último mes de gestación para evitar hemorragias maternas y fetales. Además se debe administrar inmediatamente al recién nacido 1mg IM.

El objetivo de este trabajo es conocer los esquemas de tratamiento que pueden utilizarse para controlar la epilepsia en mujeres embarazadas, además de otras medidas que se deben tomar con el fin de reducir al mínimo los riesgos para la madre y el feto.

Palabras clave: epilepsia, drogas anticonvulsivantes, embarazo, malformaciones congénitas.

ABSTRACT

Introduction: epilepsy is defined as the presence of recurring unprovoked crisis, and whose treatment is typically an antiepileptic drug regimen taken daily for a long time. About 1 in 200 pregnant women develop epilepsy (0.5%).

Women with epilepsy have a higher risk of poor outcomes of pregnancy, although most of their children will be normal. In pregnancy, the main risks for the mother and child are the result of poor control of their epilepsy and an elevated risk of major congenital malformations after antiepileptic treatment.

Treatment should be given to control crisis during pregnancy, despite its teratogenic potential, since the effects of epilepsy crisis are much more harmful to both mother and fetus. The treatment has to be administered as monotherapy, with minimal and effective doses able to control the crisis.

In addition to the antiepileptic treatment, it is essential for the pregnant woman to be treated with folic acid at prophylactic doses of 0.4 mg daily and vitamin K with dose of 20 mg daily for the last month of pregnancy in order to prevent neural tube defects and maternal and fetal bleeding. It should also be given to the newborn immediately with a dosage of 1mg IM.

The objective of this study was to determine treatment regimens that can be used to control epilepsy in pregnant women, and other measures to be taken in order to minimize the risks to the mother and fetus.

Keywords: epilepsy, anticonvulsant drugs, pregnancy, birth defects.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia se define como la presencia de crisis recurrentes, no provocadas y cuyo tratamiento es típicamente un régimen de medicamento antiepiléptico tomado a diario, por un largo plazo. La mayoría de las personas con epilepsia tienen convulsiones bien controladas, son saludables y por lo tanto se espera a que participen plenamente en experiencias de la vida, incluida la maternidad.¹

Esta patología es un importante problema de salud global. Se estima que 70 millones de personas en el mundo viven con epilepsia, la mayoría de los cuales permanecen sin tratamiento.²

Aproximadamente 1 de cada 200 mujeres grávidas presenta epilepsia (0.5%).³

Las mujeres con epilepsia tienen un mayor riesgo de malos resultados de su embarazo, aunque la mayor parte de sus hijos serán normales. Las gestantes en tratamiento tienen un riesgo absoluto de dar a la luz hijos con alguna malformación congénita entre el 7 y el 10%, siendo el 5% en la población no expuesta y los fármacos parecen ser uno de los principales factores de riesgo.⁴

Una gran preocupación es la posibilidad de que la madre desarrolle convulsiones de tipo tónico-clónicas durante el embarazo, las cuales pueden dar lugar a resultados adversos importantes en la salud del feto, incluyendo, hemorragia intracranial, bradicardia transitoria, entre otras. Sin embargo, en la gran mayoría, el curso clínico de embarazos en mujeres con epilepsia es sin incidentes y los niños nacen libres ya sea de anomalías estructurales o de comportamiento. Por otra parte, la exposición del feto a medicamentos antiepilépticos se asocia con un mayor riesgo de malformaciones específicas. A pesar de esto la interrupción de la terapia antiepiléptica durante el embarazo es desaconsejada por la mayoría de neurólogos.⁵

El potencial teratogénico de las drogas antiepilépticas y las medidas que se pueden implementar para reducir el riesgo de malformaciones en el feto deben ser bien conocidos por los médicos que tratan a mujeres con epilepsia que están considerando un embarazo.

DESARROLLO

En el embarazo la utilización de medicamentos presenta una especial preocupación debido a la amenaza de posibles efectos teratogénicos y a los ajustes fisiológicos de la madre en respuesta al embarazo. La fisiología de la gestación afecta a la farmacocinética de los medicamentos y muchos pueden llegar al feto y causar daño.⁶

En el 67% de las mujeres con epilepsia la frecuencia de convulsiones permanece inalterada durante el embarazo, en el 17% hay un aumento y en un 16% la frecuencia disminuye. Por miedo a dañar al feto, la administración de medicamentos antiepilépticos a menudo suele reducirse o interrumpirse, lo que puede causar un aumento en la frecuencia de convulsiones. Los cambios fisiológicos durante el embarazo, dan lugar por sí mismos a disminución de la concentración de medicamentos esto debido a alteraciones en la motilidad gástrica, a un mayor volumen plasmático, un aumento en el volumen de distribución, una mayor actividad hepática y renal y una declinación en la concentración de proteínas en el plasma y por lo tanto una menor unión a estas.⁷

En la década de 1970 solo 6 medicamentos antiepilépticos, excluidas las benzodiazepinas, estaban disponibles: fenobarbital, fenitoína, etosuximida, primidona, carbamazepina y valproato. Desde la década de 1990 el número de antiepilépticos aprobados ha aumentado de manera exponencial, aunque no todos estos compuestos se comercializan en Ecuador (todavía) Tabla I.

Varios fármacos antiepilépticos son también utilizados con frecuencia para otras indicaciones, tales como la migraña, dolores neuropáticos y trastornos psiquiátricos, que son frecuentes entre las mujeres en edad fértil. A pesar de que esta gran variedad de medicamentos nos permite adaptar el tratamiento a las necesidades individuales del paciente, también hace que la selección del compuesto más adecuado sea una complicada tarea.^{8,9}

Tabla I. (Tomado de Shepard TH, Lemire RJ. Catalog of teratogenic agents. Thirteenth Edition. The Johns Hopkins University Press 2010, Baltimore).

MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS		
Fármaco	Año de introducción en el mercado	Categoría en el embarazo según la fda (a)
PRIMERA GENERACIÓN		
Fenobarbital	1912	D
Fenitoína	1939	D
Primidona	1960	D
Etosuxamida	1960	C
Carbamazepina	1965	C

Ácido Valproico	1970	D
SEGUNDA GENERACIÓN		
Vigabatrin	1989	C
Oxcarbazepina	1990	C
Lamotrigina	1991	C
Gabapentina	1994	C
Felbamato	1994	C
Topiramato	1995	D
Tiagabina	1996	C
Levetiracetam	2000	C
Pregabalina	2005	C
Zonizamida	2007	
Estiripentol	2007	
Rufinamida	2007	
TERCERA GENERACIÓN		
Esclicarbazepina	2010	
Lacosamida	2010	
Retigabna	2010	

a. Categorías de riesgo de medicamentos en el embarazo según la FDA:

Categoría A: estudios adecuados en embarazadas no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre y tampoco hay evidencia de riesgo en el resto del embarazo. Son remotas las posibilidades de daño fetal.

Categoría B: estudios en animales no han mostrado riesgo teratogénico aunque no hay estudios controlados en mujeres embarazadas o bien los estudios en animales han mostrado efectos secundarios no confirmados en mujeres embarazadas.

Categoría C: estudios sobre animales han mostrado efectos secundarios fetales (teratogénicos, embriocidas u otros), sin que existan estudios controlados en mujeres gestantes o no se dispone de estudios en animales ni en mujeres.

Categoría D: existe riesgo fetal, sin embargo a veces los posibles beneficios del fármaco pueden ser aceptables a pesar del riesgo.

Categoría X: tanto los estudios en animales como en humanos han puesto de manifiesto evidentes riesgos para el feto que superan claramente cualquier beneficio, por lo que están contraindicados en el embarazo.

La recomendación general es la de evitar cualquier fármaco durante la gestación, especialmente durante el primer trimestre, pero como ya se ha mencionado no se recomienda tomar esta actitud en pacientes con epilepsia. Por este motivo hay que conocer los efectos teratogénicos de los anticonvulsivantes y valorar la relación beneficio/riesgo en su elección.

En animales, la exposición fetal a medicamentos antiepilépticos a dosis más bajas que aquellas que resultan en malformaciones estructurales, pueden producir alteraciones del comportamiento, déficits cognitivos, alteraciones neuroquímicas y reducir el peso del cerebro. Los efectos de la exposición intrauterina a los fármacos antiepilépticos en humanos pueden resultar en alteraciones del desarrollo neurológico, pero este riesgo debe sopesarse con los riesgos potencialmente graves tanto para la madre como para el feto de las propias convulsiones.⁴

Debido al patrón distintivo de malformaciones que se pueden encontrar con anticonvulsivantes, es necesario la utilización de dosis mínimas y efectivas para el control de las crisis epilépticas.^{10,17}

Medicamentos antiepilépticos

Fenobarbital

El fenobarbital es un barbitúrico compuesto, con propiedades sedantes e hipnóticas. Ya no está considerado como un medicamento de primera línea para la epilepsia en los EE.UU. y Europa. Debido a su bajo costo y su eficacia, sigue siendo un tratamiento de primera línea para las convulsiones parciales y generalizadas en muchos otros países. Además se lo utiliza por vía IV en el tratamiento del status convulsivo refractario.

Con respecto a teratogenicidad, un estudio encontró un aumento del riesgo de malformaciones congénitas mayores en la descendencia de 77 mujeres con epilepsia que utilizaron fenobarbital como monoterapia. Otro estudio muestra una tasa de 4,9%, más alta que carbamazepina, pero inferior a la reportada para fenitoína y ácido valproico. Estudios previos encontraron un aumento del riesgo significativo para malformaciones cardíacas.⁵

Fenitoína

Es una droga con un pequeño rango terapéutico y una farmacocinética no lineal por lo tanto es importante controlar sus niveles séricos.

Produce defectos en el septo ventricular, hipospadia y defectos en los pies como el llamado pie bot y retardo de crecimiento intraútero.

Otra embriopatía característica es el síndrome hidantoinico (defectos en el palatino, labio leporino, nariz en silla de montar, hipertelorismo, hipoplasia digital, retardo mental).¹⁰

Carbamazepina

En las últimas décadas, la carbamazepina se ha utilizado como un tratamiento eficaz de la epilepsia, trastorno bipolar y ciertos tipos de dolor. La carbamazepina ha sido vista por muchos como el fármaco antiepiléptico de elección durante el embarazo.

Una revisión de 2008 concluyó que la monoterapia con carbamazepina tiene uno de los menores riesgos de teratogenicidad entre los tratamientos antiepilépticos. La exposición a la carbamazepina durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de defectos del tubo neural (0,2% a 1% frente a 0,1% en la población general). La espina bífida se asocia a la exposición del feto en el primer trimestre de gestación. Carbamazepina no produce alteraciones en el retorno venoso pulmonar, hernia diafragmática o hipospadias.

Un estudio que comparó la exposición de carbamazepina en monoterapia con mujeres sin fármacos antiepilépticos, encontró un odds ratio para la espina bífida de 2,6 (95% de confianza intervalo de 1,2 a 5,3). El odds ratio para el labio leporino (con o sin paladar), hernia diafragmática y hipospadias no se aumentaron sensiblemente, eran todos en torno o por debajo de 1. Tampoco parece tener efectos adversos significativos sobre el desarrollo neuroconductual.^{11,12}

Ácido valproico

Las guías clínicas de 2012 del National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), recomienda precaución en el uso de valproato de sodio en el embarazo. Los hallazgos indican que el valproato plantea un gran riesgo para el feto. Este riesgo incluye potenciales efectos teratogénicos tanto anatómicos como del desarrollo neuroconductual, los cuales son dosis dependiente. Seis estudios que demuestran un mayor riesgo de teratogenicidad para el valproato se publicaron en 2004 y tres adicionales en 2005.

Un reciente meta-análisis que examina los efectos adversos de varios antiepilépticos indicó, que la exposición in útero de valproato se asocia con un 10,73% (95% CI: 8,16-13,29) de riesgo de malformaciones mayores, que involucra a varios sistemas del cuerpo.

La exposición del feto al valproato también se ha asociado con una reducción de las capacidades cognitivas en cuatro cohortes de pacientes. Esto sugiere que el riesgo del valproato se extiende por todo el tiempo de embarazo, ya que el riesgo de defectos anatómicos

es mayor en el primer trimestre y el riesgo para defectos de comportamiento parece ser debido principalmente a la exposición en el tercer trimestre.¹³

Lamotrigina

Una disminución en el uso del ácido valproico y carbamazepina y un aumento del empleo de lamotrigina fue observado en el Registro Australiano de fármacos antiepilépticos en el embarazo, en el Registro Europeo e Internacional de fármacos antiepilépticos en el embarazo.

Las razones para el uso de lamotrigina no están claras. No existe una guía formal que indique que el uso de este medicamento es seguro. La lamotrigina es el fármaco de segunda generación más estudiado de todos.

Existe evidencia que sugiere que no hay mayor riesgo de malformaciones asociadas con lamotrigina en comparación con mujeres con epilepsia no tratadas. Sin embargo, un estudio concluyó en un aumento del riesgo de paladar y labio hendido aislado en bebés expuestos a la lamotrigina en comparación con la población general.

El BNF (British National Formulary) indica que la lamotrigina se asocia con aumento de teratogenicidad. Por otra parte el NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence) es inconsistente ya que afirma que la lamotrigina no debe prescribirse a mujeres embarazadas con trastorno bipolar debido al riesgo de efectos adversos para el feto, pero dicha orientación no está aplicada para las mujeres con epilepsia.¹⁴

Por lo dicho parece ser que lamotrigina es una opción relativamente segura con respecto a la teratogenicidad, al menos en el rango de dosis más baja, como dosis diarias por debajo de 300 mg.¹⁵

Pregabalina, Gabapentina, Topiramato, Levetiracetam

A pesar que estos fármacos, a excepción de la pregabalina, no se encuentran dentro del cuadro de medicamentos básicos, su uso está muy difundido por lo que es necesario su análisis.

En un estudio que incluyó a 51 niños, no se encontró un aumento significativo del riesgo de malformaciones con el uso de gabapentina o pregabalina. Sin embargo otro estudio en 6 mujeres sugiere un transporte activo transplacentario con acumulación posterior en el feto.

No existen estudios sistemáticos sobre la farmacocinética de la gabapentina o la pregabalina durante el curso del embarazo que se hayan publicado hasta el momento y los informes sobre las consecuencias de la exposición prenatal son limitados y no concluyentes.

En 2012 la FDA notificó a los profesionales de la salud y los pacientes el aumento del riesgo de labio leporino y paladar hendido en niños cuyas madres fueron tratadas con topiramato durante el embarazo. Además, este fármaco se ha asociado con una disminución de peso al nacer.¹⁵

Con levetiracetam en varios estudios en animales, se encontró una reducción significativa de los pesos fetales y un aumento de la incidencia de anomalías esqueléticas, específicamente hipoplasia de las falanges, sobre todo cuando se administraron dosis altas del medicamento.⁵

Politerapia vs Monoterapia

Un análisis retrospectivo de niños expuestos a antiepilépticos mostró una frecuencia significativa mayor de malformaciones mayores tras el uso de politerapia con respecto a niños no expuestos. La frecuencia para cada antiepiléptico respecto al grupo control se muestra en la Tabla II:

Tabla II. Tomado de J. Med Genet 2002; 39: 251-59.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS			
	Mayores	Menores	Significancia estadística
Carbamacepina	8 (11,4%)	25 (36%)	P < 0,05
Fenobarbital	6 (9,8%)	23 (33%)	P < 0,05
Ácido valproico	5 (10,6%)	25 (54%)	P < 0,05
Fenitoína	4 (16%)	9 (38%)	P < 0,05
Politerapia	13 (25,5%)	23 (46%)	P < 0,05
Total expuestos	36 (13,8%)	106 (42%)	P < 0,193
Grupo control	2	5	P < 0,001

Las malformaciones detectadas con mayor frecuencia se muestran en la Tabla III:

Tabla III. Tomado de J Med Genet 2002; 39: 251-59.

MALFORMACIÓN	No	ANTIÉPILÉPTICOS
HERNIA INGUINAL	10	CBZ 3, FNT FNB 2, VLP L 1, CBZ FNT 1, CBZ + FNT - L 1
ESTENOSIS PÍLÓRICA	4	CBZ 2, VLP 1, FNT 1
EQUINOVARUS	4	VLP 2, VLP + FNT 1, VLP - CBZ 1
DEFECTO DEL TUBO NEURAL	3	VLP + CBZ, CBZ, FNB
DISLOCACIÓN CONGÉNITA DE CADERA	3	CBZ, FNT, CBZ + FNB
ANOMALÍA CARDÍACA	3	CBZ, FNB, VLP + L
HERNIA UMBILICAL	2	CBZ, FNB
PALADAR HENDIDO	2	CBZ, VLP + VLP
MALFORMACIÓN RENAL	2	CBZ, VLP

CBZ: Carbamacepina, FNT: Fenitoína, FNB: Fenobarbital, VLP: Ácido Valproico, L: Lamotrigina

Estos resultados son similares a varios estudios previos que muestran incidencia de defectos del tubo neural con ácido valproico y carbamacepina entre el 1 y 2%. Además concuerda en que la politerapia se relaciona con mayor incidencia de malformación.¹⁶

De acuerdo con la mejor evidencia disponible actual sería recomendable que las mujeres continúen la medicación durante el embarazo usando monoterapia en la dosis más baja requerida para alcanzar control de las crisis. La politerapia debería ser evitada siempre, cuando haya control de las crisis se deberá analizar cada caso de forma individual.¹⁹

Medidas adicionales

Todas las mujeres con potencial de maternidad que padezcan epilepsia deben ser informadas sobre los índices conocidos de teratogenicidad de los antiépilépticos, de la posibilidad de frecuencia creciente de crisis epilépticas durante embarazo y de los riesgos de estas en el embarazo y del trabajo de parto.¹⁷

Los suplementos de ácido fólico son generalmente recomendados para reducir el riesgo de malformaciones congénitas durante el embarazo y aunque los datos son insuficientes para demostrar que es eficaz en las mujeres embarazadas con epilepsia, no hay evidencia de que produzca daño y no hay razón para sospechar que no sería eficaz en este grupo. Por lo tanto, la fuerza de esta evidencia no debería afectar la actual recomendación de suplementación con ácido fólico a todas las mujeres en edad fértil, con o sin epilepsia, con al menos 0,4 mg de ácido fólico todos los días antes de la concepción y durante el embarazo.¹⁹

Los recién nacidos son vulnerables a los trastornos hemorrágicos debido a la limitada transferencia transplacentaria de la vitamina K y almacenamiento limitado fetal de vitamina. La frecuencia actual de sangrado por la deficiencia de vitamina K en la primera semana de vida en los recién nacidos que no recibieron profilaxis con vitamina K tiene ha estimado en 0,01% a 0,44%.

Algunos estudios sugieren que varios antiépilépticos (por ejemplo, fenobarbital carbamacepina, topiramato) pueden inducir a las enzimas hepáticas fetales, lo que resulta en deficiencia de vitamina K y por lo tanto en un aumento del riesgo neonatal de sangrado.¹⁹

La Academia Americana de Neurología afirma que no hay pruebas suficientes para determinar que los recién nacidos de madres que reciben antiépilépticos tienen un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Por otra parte no hay evidencia adecuada de que la administración prenatal de vitamina K en mujeres con epilepsia disminuya el riesgo de sangrado.

Es adecuado entonces mantener la práctica habitual de administrar a las madres que reciben antiépilépticos 20mg de vitamina K durante el último mes de embarazo y a sus bebés una sola dosis intramuscular de 1mg de vitamina K inmediatamente después del nacimiento.^{19, 20}

Algunas recomendaciones que los médicos neurólogos deberían tomar en cuenta en la paciente con epilepsia que desea ser madre se resumen en la siguiente lista:

1. Que la paciente programe su embarazo cuando las crisis se controlen mejor. Si estuviese asintomática en los dos años precedentes y cuenta con un EEG y RMN normales, se puede proponer una retirada paulatina de la medicación, previa la planificación del embarazo. (Se debe tomar en cuenta que un 10 a 12% de pacientes presenta recaídas luego de 6 meses de retirado el fármaco).¹⁷
2. Antes de la concepción, cada trimestre y un mes pasado el parto se deben medir los niveles de drogas antiépilépticas y se deben ajustar las dosis para evitar las precipitaciones de las crisis durante el embarazo o síntomas de toxicidad después del mismo. Una supervisión más frecuente puede ser necesaria en caso de crisis mal controladas.¹⁸
3. Utilizar en lo posible medicamentos con categoría C. Si un medicamento categoría D es el fármaco que controla las crisis y no puede sustituirse por otro sin riesgo de recurrencia, debe disminuirse la dosis hasta la mínima efectiva.

CONCLUSIONES

Todos los fármacos antiépilépticos tienen poder teratogéno potencial; la gran mayoría de ellos tienen clasificación C y 5 tienen clasificación D (fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico y topiramato) por lo que estos deberían utilizarse durante la gestación solamente si los beneficios superan los riesgos.

Los efectos teratogénos más frecuentemente reportados son defectos del tubo neural, malformaciones cardíacas, defectos orofaciales y alteraciones cognitivas las mismas que se ven aumentadas cuando se utiliza politerapia por lo que siempre se deben tratar de administrar medicación en monoterapia.

Dado el riesgo aumentado de defectos del tubo neural con algunos antiépilépticos, el tratamiento profiláctico con suplementos de ácido fólico es recomendado.

Todo lo anterior junto a un adecuado control prenatal con controles ecográficos periódicos con el fin de detectar anomalías asociadas a los antiépilépticos, sumado a la identificación de situaciones concretas

que pueden disminuir el umbral convulsivo como la privación del sueño, ingesta de alcohol, entre otras, hará posible de llevar un embarazo a término sin complicaciones y obtener un recién nacido saludable.

En síntesis, el presente trabajo reitera la importancia de un adecuado control médico en las mujeres epilépticas en edad reproductiva sobre la planificación del embarazo, el uso del antiepiléptico con un menor efecto teratogénico y la necesidad de un adecuado asesoramiento genético en este grupo de madres con un mayor riesgo de ocurrencia de malformaciones congénitas en la descendencia.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Alfredo Novoa Velástegui es Médico Egresado del Posgrado de Neurología de la Universidad San Francisco de Quito del Hospital Carlos Andrade Marín y devengante de beca en el Hospital San Francisco de Quito del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Personal.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, et al. American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency; report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009 July 14; 73(2):126-32
2. Katchanov J, Birbeck G. Epilepsy care guidelines for low- and middle- income countries: From WHO mental health GAP to national programs. *BMC Medicine*. 2012; 10:107
3. Lorenzato R, Cavalli R, Duarte G, Sakamoto A, Mauad F, Nogueira A. Epilepsy and Pregnancy: Evolution and Fetal outcome. *RGBO*. 2002; 24 (8):521-526
4. Meador K, Baker G, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell D, et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med*. 2009; 360(16): 1597-1605
5. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010 Jun; 10(6):943-59
6. Sachdeva P, Patel B.G, Patel B.K. Drug Use in Pregnancy; a Point to Ponder. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009 Jan-Feb; 71(1): 1-7
7. Weil S, Deppe C, Noachtar S. The treatment of women with epilepsy. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2010; 107(45): 787-93
8. Boon P, Engelborghs S, Hauman H, Jansen A, Lagae L, Legros B, et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult patients in general practice in Belgium: an update. *Acta Neurol Belg*. 2012 Jun; 112(2):119-31
9. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurology*. 2012 Sep; 11(9):803-13
10. Colmes L, Harvey E, Coull B, Huntington K, Khoshbin S, Hayes A, M.D., Ryan L. The Teratogenicity of Anticonvulsant Drugs. *New England Journal of Medicine* 2001;344(15):1132-1138
11. Matlow J, Koren G. Is carbamazepine safe to take during pregnancy? *Can Fam Physician*. 2012; Feb; 58(2):163-4
12. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, et al. EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010 Dec; 2:341
13. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, et al. NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav*. 2009 Jul; 15(3):339-43
14. Man S-L, Petersen I, Thompson M, Nazareth I. Antiepileptic Drugs during Pregnancy in Primary Care: A UK Population Based Study. 2012; PLoS ONE 7(12): e52339
15. Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert Rev Neurother*. 2012; Jun; 12(6):707-17
16. Dean JCS; Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth; *J Med Genet* 2002; 39: 251-59
17. Bruno M, Harden C. Epilepsy in Pregnant Women. *Current Treatment Options in Neurology*. 2002; 4(1):31-40
18. Adab N, Tudur S, Vinten J, Williamson PR, Winterbottom JB. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (6):1-44
19. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73:142-149
20. Kazmin A, Wong R, Sermer M, Koren G. Antiepileptic drugs in pregnancy and hemorrhagic disease of the newborn. *Canadian Family Physician*. 2010; (56):1290-1292