

Abordaje de la epilepsia en el periodo gestacional, una interacción que requiere de medicina basada en evidencia

Approach to epilepsy in the gestational period, an interaction that requires evidence-based medicine

DULCEY, LUIS¹; THERAN, JUAN²; BLANCO, EDGAR²; CILIBERTI, MARÍA²; AGUAS, MELISSA³

¹Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela

²Universidad Autónoma de Bucaramanga. Santander Colombia

³Universidad de Santander. Santander, Colombia

Autor de correspondencia
luismedintcol@gmail.com

Fecha de recepción
19/05/2023

Fecha de aceptación
21/06/2023

Fecha de publicación
21/07/2023

Autores

Dulcey, Luis

Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. Universidad Autónoma de Bucaramanga, Santander Colombia.
Correo-e: luismedintcol@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>.

Theran, Juan

Universidad de Santander, Santander, Colombia.
Correo-e: jtheran554@unab.edu.co.
<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>.

Blanco, Edgar

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Santander, Colombia.
Correo: eblanco186@unab.edu.co.
<https://orcid.org/0000-0002-5999-4818>.

Ciliberti, María

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Santander, Colombia.
Correo-e: mciliberti@unab.edu.co
<https://orcid.org/0000-0002-0938-0981>.

Aguas, Melissa

Universidad de Santander. Santander, Colombia.
Correo-e: melissaaguas05@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9428-247X>

Citación:

Dulcey, L.; Theran, J.; Blanco, E.; Ciliberti, M. y Aguas, M. (2023). Abordaje de la epilepsia en el periodo gestacional, una interacción que requiere de medicina basada en evidencia. *GICOS*, 8(2), 79-95

DOI:



RESUMEN

Introducción: el manejo de la epilepsia en la paciente embarazada es un tema bastante controvertido por la presencia de los efectos teratogénicos de casi todos los fármacos existentes, igualmente la vía de atención al momento de la culminación de este genera preocupación en los facultativos a cargo de estas pacientes. **Objetivo:** evaluar la evidencia científica disponible al respecto del abordaje de la epilepsia durante la gestación. **Metodología:** revisión sistemática en la literatura basada en la evidencia científica disponible a través de estudios multicéntricos y metaanálisis, buscando responder a las interrogantes sobre cuáles son las indicaciones de manejo, ajuste de dosis, vía de atención al culminar el embarazo, efectos teratogénicos entre otras. Se discute el impacto del control de las convulsiones en el embarazo y de la farmacocinética de los fármacos antiepilépticos durante este. Esta información se usa para discutir cómo se puede optimizar el tratamiento durante el embarazo. **Conclusiones:** el desafío en el manejo de la epilepsia durante el embarazo es equilibrar los riesgos teratogénicos frente a un óptimo control de las crisis comiciales. El asesoramiento previo al embarazo es esencial para garantizar el tratamiento antiepiléptico más adecuado y la administración de dosis mayores de folatos, debe enfatizarse que la gran mayoría de las mujeres con epilepsia tendrán embarazos sin incidentes y darán a luz niños sanos. El objetivo de las recomendaciones de esta revisión es facilitar aún más estos resultados positivos en el embarazo y al culminar el mismo.

Palabras clave: neurología, ginecología, epilepsia, embarazo, teratogénico.

ABSTRACT

Introduction: the management of epilepsy in pregnant patients is a highly controversial issue due to the presence of teratogenic effects of almost all existing pharmacological groups, likewise the care pathway at the time of completion of this generates concern in the physicians in charge of these patients. **Objective:** to evaluate the scientific evidence available regarding the approach to epilepsy during pregnancy. **Methodology:** systematic review in the literature based on the scientific evidence available through multicenter studies and meta-analysis, seeking to answer the questions about what are the indications for management, dose adjustment, care pathway at the end of pregnancy, teratogenic effects, among others. The impact of seizure control in pregnancy and the pharmacokinetics of antiepileptic drugs during pregnancy is discussed. This information is used to discuss how treatment during pregnancy can be optimized. **Conclusions:** The challenge in the management of epilepsy during pregnancy is to balance the fetal and maternal risks associated with seizures against the teratogenic risks. Pre-pregnancy counseling is essential to ensure the most appropriate antiepileptic treatment and that they also receive folate supplementation, it must be emphasized that the vast majority of women with epilepsy will have uneventful pregnancies and give birth to healthy children. The aim of the recommendations in this review is to further facilitate these positive outcomes in and after pregnancy.

Keywords: neurology, gynecology, epilepsy, pregnancy, teratogenic.

INTRODUCCIÓN

El estado del arte es una modalidad de la investigación documental que permite el estudio del conocimiento acumulado (escrito en textos) dentro de un área específica. En el contexto epidemiológico y de salud se estima que, a nivel mundial, aproximadamente 15 millones de mujeres con epilepsia están en edad fértil (Sveberg et al., 2015). La mayoría de estas mujeres necesitan un tratamiento eficaz y seguro para su epilepsia también durante el embarazo. Para ellas, así como para sus parejas, los posibles riesgos para el feto inducidos por el uso de fármacos antiepilépticos (FAE) durante el embarazo es una gran preocupación.

Si bien, es importante comprender que la gran mayoría de las mujeres con epilepsia pueden tener embarazos sin incidentes y dar a luz niños perfectamente sanos, también existen riesgos para el feto asociados con el tratamiento (Battino et al., 2013). Estos riesgos incluyen efectos negativos sobre el crecimiento fetal, malformaciones congénitas mayores (MCM), así como efectos adversos sobre el desarrollo neurocognitivo posterior al nacimiento y conductual.

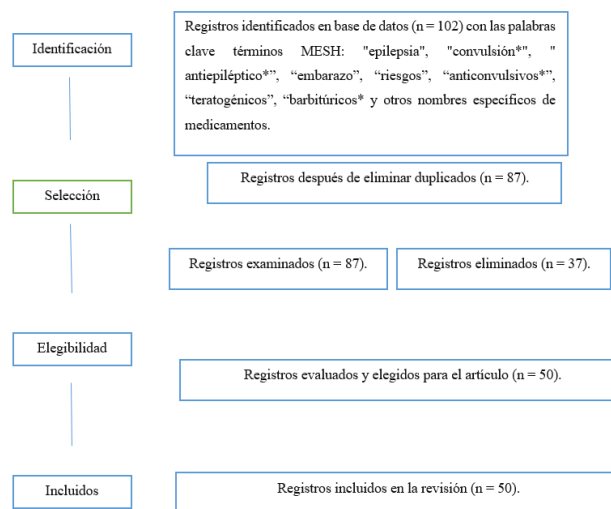
El énfasis se centró en las publicaciones de los últimos 30 años, es decir, después de la publicación de las directrices de la Sociedad Americana de Epilepsia (Harden et al., 2009). Las recomendaciones deben tomarse con mucha cautela. Se adoptó este enfoque debido a las limitaciones de la base de evidencia actual, que deja a los médicos y sus pacientes sin información adecuada. La presente revisión tiene como objetivo evaluar la evidencia científica disponible al respecto del abordaje de la epilepsia durante la gestación. Debido a que existen riesgos potenciales y el estado del arte al respecto es escaso, poder resumir las recomendaciones en base a la mejor evidencia científica disponible es fundamental en aras de mejorar la atención de este grupo particular de pacientes.

METODOLOGÍA

Las referencias para esta revisión se identificaron a partir de una búsqueda en PubMed (desde 1968 hasta febrero de 2022) usando al menos uno de los siguientes términos: “epilepsia”, “convulsión*”, “antiepiléptico*”, “embarazo”, “riesgos”, “anticonvulsivos*”, “teratogénicos”, “barbitúricos*” y otros nombres específicos de medicamentos. Se seleccionaron los artículos con mayor impacto derivado de metaanálisis, estudios controlados aleatorizados y revisiones derivadas de revistas de alto impacto. Se excluyeron casos clínicos y recomendaciones de expertos de la presente revisión. Finalmente, el total de artículos seleccionados fue 50 artículos.

A continuación se detalla en la figura 1 el organigrama usado para la revisión de la literatura planteado en el artículo en base a la declaración PRISMA la cual consta de cuatro pasos: identificación, selección, elegibilidad e inclusión de los artículos durante una revisión sistemática de la literatura. Inicialmente se encontraron 102 artículos que cumplían con los requisitos necesarios para llevar a cabo dicha revisión, y tras la selección, se eliminaron duplicados. Finalmente, tras ser examinados, se seleccionó un total de 50 artículos científicos en las categorías antes señaladas.

Figura 1. Organigrama del proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión (fuente propia de los investigadores).



RESULTADOS

Riesgos maternos y fetales asociados

El riesgo de convulsiones durante el embarazo y las consecuencias que pueden tener en el feto en desarrollo y en la madre son razones fundamentales para el uso de FAE, (Sveberg et al., 2015).

Es improbable que las convulsiones focales que no evolucionan a convulsiones tónico-clónicas bilaterales tengan un impacto importante en el feto, aunque hay algunos informes de casos que indican sufrimiento fetal breve, expresado como desaceleración de la frecuencia cardíaca fetal durante 2,5 a 3,5 minutos, durante la fase focal (Sahoo y Klein, 2005).

Las convulsiones tónico-clónicas generalizadas (CTCG), incluidas las convulsiones tónico-clónicas bilaterales según la clasificación actual (Fisher et al., 2017), se asocian con hipoxia y acidosis láctica, que durante el embarazo se transfieren al feto a través de la placenta y puede provocar asfixia fetal (Tomson et al., 2019). Las caídas relacionadas con convulsiones también pueden causar un traumatismo cerrado en el útero y, por lo tanto, afectar al feto.

Un estudio nacional basado en registros de Taiwán encontró una asociación entre la aparición de convulsiones de todo tipo durante el embarazo y el tamaño fetal pequeño para la edad gestacional; además, las convulsiones durante el embarazo tenían más probabilidades de estar asociadas con parto prematuro y bajo peso al nacer (Chen et al., 2009).

La epilepsia y las convulsiones no controladas también se asocian con riesgos maternos. Se ha informado un riesgo de mortalidad materna hasta 10 veces mayor (Edey et al., 2014) o mortalidad durante el parto hospitalizado (MacDonald et al., 2015), para mujeres con epilepsia. Cuando se analizaron las causas de

muerte, la mayoría estaba relacionada con convulsiones y la mayoría por muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) (Edey et al., 2014). Contrario a lo que muchos interpretan, la epilepsia no se considera una razón para el parto por cesárea, a menos que ocurra una convulsión durante el trabajo de parto, lo que hace que la paciente no pueda cooperar (Donaldson, 2002).

Riesgos teratogénicos

Efectos de los fármacos sobre el crecimiento

La posibilidad de que el uso de FAE durante el embarazo se asocie con recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) y con un perímetro cefálico disminuido se ha discutido durante muchos años, principalmente en función de los resultados de cohortes seleccionadas de mujeres embarazadas con epilepsia (Harden et al., 2009). Se ha prestado especial interés al riesgo de microcefalia ya que podría estar asociado a déficits funcionales. Los recién nacidos con dichas alteraciones corren el riesgo de muerte fetal y otras secuelas a largo plazo.

Estudios de cohortes en instituciones hospitalarias (Battino et al., 1999), así como estudios de registro poblacionales (Veiby et al., 2009), han indicado un mayor riesgo de perímetro cefálico pequeño entre los niños expuestos a politerapia o monoterapia con primidona, fenobarbital (Hiilesmaa et al., 1981), carbamazepina (Almgren et al., 2009). Sin embargo, en comparación con los hijos de madres sanas, los expuestos a topiramato tenían un riesgo considerable de microcefalia (11,4 % frente a 2,4 %; razón de probabilidad [RR]: 4,8) (Veiby et al., 2014).

También se informó un mayor riesgo de microcefalia (definida como perímetro cefálico < percentil 2,5), aunque en menor medida, asociado con carbamazepina (RR: 2,0). Un estudio basado en la población danesa confirmó un aumento de más del doble del riesgo de hijos pequeños para la edad gestacional con la exposición al topiramato, y un riesgo significativamente mayor, asociado con el valproato y la carbamazepina (Kilic et al., 2014).

Según un reciente estudio de registro sueco en relación con la exposición a lamotrigina, los lactantes expuestos a carbamazepina y ácido valproico tenían un perímetro cefálico 0,2 DE más pequeñas, los expuestos a levetiracetam tenían un perímetro cefálico 0,1 DE más pequeño, mientras que los expuestos a pregabalina tenían la misma circunferencia de la cabeza que los expuestos a lamotrigina (Margulis et al., 2019). Otros FAE no se incluyeron en el informe.

Los datos del Registro norteamericano de embarazos con fármacos antiepilépticos, basados en una cohorte seleccionada de mujeres con epilepsia, indicaron que la prevalencia de bajo peso al nacer aumentó en los lactantes expuestos a los FAE en comparación con los lactantes no expuestos (riesgo relativo [RR]: 2,0, 95 % IC), y que la prevalencia de bajo peso al nacer fue particularmente alta (18,5 %) para topiramato,

pero también aumentó con la exposición a fenobarbital o zonisamida (Hernandez-Diaz et al., 2017).

Malformaciones congénitas mayores

Los primeros informes de una asociación entre FAE y anomalías congénitas mayores se publicaron hace más de 50 años por Meadow (1968). La investigación a lo largo de los años desde 1968 ha revelado que los FAE difieren en su potencial para causar malformaciones congénitas mayores (MCM) como lo serían; espina bífida, anomalías en reducción de miembros, labio/paladar hendido, microcefalia, anotia/microtia, hipospadias, paladar hendido, polidactilia, anoftalmia/microftalmia y onfalocelo siendo las más frecuentemente reportadas a los fármacos anti epilépticos. Dos revisiones sistemáticas recientes coinciden en que, para monoterapia, el mayor riesgo se asocia con valproato y el menor con exposición a lamotrigina y levetiracetam (Weston et al., 2016; Veroniki et al., 2017).

Según el metaanálisis de Veroniki et al. (2017) (20), el RR para MCM, en relación con pacientes expuestos, fue de 2,93 para valproato (95 % IC: 2,36-3,69), 1,90 para topiramato (95 % IC: 1,17- 2,97), 1,83 para fenobarbital (IC 95 %: 1,35-2,47), 1,67 para fenitoína (IC 95 %: 1,30-2,17) y 1,37 para carbamazepina (IC 95 %: 1,10-1,71), mientras que no se observó aumento con lamotrigina (RR: 0,96; IC 95%: 0,72-1,25) o levetiracetam (RR: 0,72; IC 95%: 0,43-1,16). En una revisión de Cochrane liderada por (Weston et al., 2016) informó resultados similares.

La exposición en comparación con los hijos de mujeres no expuestas tuvo un RR para valproato de 5,69 (IC 95 %: 3,33-9,73), topiramato de 3,69 (IC 95 %: 1,36-10,07), fenobarbital de 2,84 (IC 95 %: 1,57-5,13), la fenitoína de 2,38 (IC 95 %: 1,12-5,03) y la carbamazepina de 2,01 (IC95 %: 1,20-3,36). No hubo mayor riesgo de MCM con lamotrigina (Weston et al., 2016).

La gabapentina, el levetiracetam, la oxcarbazepina, la primidona o la zonisamida no se asociaron con un mayor riesgo; sin embargo, hubo una cantidad sustancialmente menor de datos para estos medicamentos (Weston et al., 2016). En este sentido, los registros prospectivos de FAE y de embarazo que se han documentado por más de 20 años han proporcionado datos muy útiles (Hernández et al., 2017). Los FAE como monoterapia observados en los tres registros principales a nivel mundial, el norteamericano, el registro del Reino Unido y el Internacional Europeo, se resumen en *la tabla 1*.

Tabla 1. Prevalencia (%) de malformaciones congénitas mayores para diferentes monoterapias. Datos de tres registros prospectivos tomado de (Sveberg et al., 2015), (Tomson et al., 2018), (Hernández et al., 2017)

Registros	Registro Europeo Internacional de antiepilépticos y Embarazo		Registro Americano de antiepilépticos y Embarazo		Registro del Reino Unido de antiepilépticos y Embarazo	
	Predominio	(IC 95 %)	Predominio	(IC 95 %)	Predominio	(IC 95%)
Carbamazepina	5,5 % (107/1.957)	(4.5 - 6.6)	3,0% (31/1.033)	(2.1 - 4.2)	2,6% (43/1.657)	(1.9 - 3.5)
Lamotrigina	2,9% (74/2514)	(2.3 - 3.7)	1,9% (31/1.562)	(1.4 - 2.8)	2,3% (49/2098)	(1.8 - 3.1)
Levetiracetam	2,8% (17/599)	(1.7 - 4.5)	2,4% (11/450)	(1.4 - 4.3)	0,7% (2/304)	(0,2 - 2,4)
Oxcarbazepina	3,0% (10/333)	(1.4 - 5.4)	2,2% (4/182)	(0,9 - 5,5)		
Fenobarbital	6,5% (19/294)	(4.2 - 9.9)	5,5% (11/199)	(3.1 - 9.6)		
Fenitoína	6,4% (8/125)	(2,8 - 12,2)	(12/416)	(1.7 - 5.0)	3,7% (3/82)	(1.2 - 10.2)
Topiramato	3,9% (6/152)	(1.5 - 8.4)	4,2% (15/359)	(2,5 - 6,8)	4,3% (3/70)	(1.5 - 11.9)
Valproato	10,3 % (142/1.381)	(8,8 - 12,0)	9,3% (30/323)	(6.6 - 12.9)	6,7% (82/1.220)	(5.4 - 8.3)

Los tres registros confirman el mayor riesgo con valproato y el riesgo comparativamente bajo con lamotrigina y levetiracetam. Con base en los registros de embarazos y epilepsia, se analizó el riesgo de MCM en relación con la dosis. Todos los registros revelaron riesgos crecientes con dosis más altas de valproato, con puntos de corte para riesgos más altos que van desde 500 mg/día según el registro norteamericano hasta 600 mg/día y 650 mg/día según los registros del Reino Unido y el europeo respectivamente. Según el registro europeo, también se identificó un efecto dependiente de la dosis para carbamazepina, lamotrigina y fenobarbital, mientras que el registro del Reino Unido confirmó la dependencia de la dosis para carbamazepina. Según el registro europeo, el riesgo más bajo se asoció con lamotrigina a 325 mg/día en el momento de la concepción. En comparación, la prevalencia de MCM fue significativamente superior en todas las dosis de carbamazepina y valproato. El valproato en dosis tan bajas como 650 mg/día también se asoció con un mayor riesgo en comparación con levetiracetam (RR: 2,43; IC del 95 %: 1,30-4,55) (Tomson et al., 2018). Tradicionalmente, se ha considerado que la politerapia está asociada con un mayor riesgo de MCM que la monoterapia, sin embargo, estudios más recientes indican que el tipo de FAE es más importante que el número de medicamentos usados.

Resultados de desarrollo y comportamiento

Tanto los estudios en animales como en humanos demuestran que la exposición prenatal al valproato afecta negativamente al desarrollo cerebral del feto. Niños expuestos al valproato tienen un mayor riesgo de un coeficiente intelectual reducido y otras funciones cognitivas afectadas en edades preescolares (Meador et al., 2009) y (Cohen et al., 2011). En edad escolar, el coeficiente intelectual se reduce entre 7 y 11 puntos y las habilidades caen por debajo del rango promedio en el 20-40% de los niños expuestos al valproato (Baker et

al., 2015).

Otras habilidades cognitivas claves en edad escolar, como la memoria, la atención y las habilidades del lenguaje, también se ha encontrado que son más pobres en comparación con niños control no expuestos a los FAE (Baker et al., 2015). No es sorprendente que se haya informado que tales déficits cognitivos conducen a un aumento en las tasas de intervención educativa para el 29-48% de los niños expuestos en monoterapia a valproato (Baker et al., 2015), con una influencia dependiente de la dosis. Para los niños con características físicas de embriopatía por valproato, la necesidad de apoyo educativo es mucho mayor, con un 74 % de la población estudiada en el reporte de Bromley et al. (2019). Datos recientes de la Danish National Birth Cohort ha demostrado peores resultados en los exámenes educativos en primaria tardía y secundaria temprana (Elkjaer et al., 2018) y un aumento en las discapacidades del aprendizaje (Bech et al., 2018), destacando los efectos a largo plazo y probablemente permanentes del valproato sobre la cognición.

Control de convulsiones durante el embarazo

La carga de convulsiones permanece sin cambios durante el embarazo para aproximadamente dos tercios de las mujeres (Thomas et al., 2012). En el estudio observacional prospectivo EURAP, el 67 % de las mujeres estuvieron libres de convulsiones durante el embarazo (Battino et al., 2013). El período con mayor incidencia de convulsiones durante la gestación es durante el trabajo de parto y el parto, pero esto ocurre en no más del 1-2 % de los embarazos en mujeres con epilepsia (Battino et al., 2013). La aparición de convulsiones antes del embarazo es el predictor más importante de futuras convulsiones durante la gestación (Thomas et al., 2012). Las mujeres que experimentaron convulsiones en el mes anterior al embarazo tenían un riesgo 15 veces mayor de sufrir convulsiones durante el embarazo (Thomas et al., 2012). Por el contrario, más del 80% de las mujeres que no tuvieron convulsiones el año anterior a la concepción, permanecieron así durante todo el embarazo (Vajda et al., 2008).

Otros predictores generales del empeoramiento de las convulsiones durante el embarazo son los síndromes de epilepsia generalizada, la necesidad de politerapia y la disminución de los niveles séricos de FAE en comparación con el valor inicial previo a la concepción (Reisinger et al., 2013). La depuración de los FAE más nuevos, como lamotrigina, levetiracetam y oxcarbazepina, aumenta significativamente durante el embarazo, lo que puede provocar convulsiones intercurrentes relacionadas con niveles séricos más bajos si no se ajustan las dosis (Pennell et al., 2008). Otros factores que pueden predisponer al agravamiento de las convulsiones durante el embarazo incluyen, la ansiedad, falta de adherencia a la medicación, privación del sueño y Dificultad para retener los FAE administrados por vía oral debido a vómitos. El asesoramiento adecuado puede ayudar a aliviar el estrés y mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico, (Abe et al., 2014). El estado epiléptico se informó en sólo el 0,6% de todos los embarazos en el estudio Europeo (Battino et al., 2013); de estos, 10 fueron convulsivos, y los casos fueron uniformemente distribuidos en los tres trimestres, la muerte perinatal ocurrió en uno de los embarazos de mujeres que experimentaron un estado epiléptico convulsivo, y ninguna de las madres falleció.

Cambios farmacocinéticos durante el embarazo

Un reto en el manejo de la epilepsia durante el embarazo son las pronunciadas alteraciones farmacocinéticas, incluyendo absorción alterada, aumento del volumen de distribución, excreción renal elevada e inducción de metabolismo hepático. El conocimiento sobre el patrón de cambios en el aclaramiento depende de la edad gestacional y ello puede ayudar a guiar el tiempo y rango de ajustes de dosis del FAE y contribuir a mantener la estabilidad de las convulsiones durante el embarazo. Lamotrigina es el FAE más estudiado en cuanto a cambios en el aclaramiento durante el embarazo, con hallazgos de una depuración marcadamente aumentada debido a la glucuronidación durante el embarazo, la cual se encuentra elevada por el efecto estrogénico (Pennell et al., 2008), además, se observó una variabilidad interindividual sustancial en la mayoría de estos estudios. Los estudios de otros FAE han demostrado cambios en el aclaramiento durante el embarazo que varían según la vía de eliminación del fármaco (tabla 2).

Tabla 2. *Disminución de las concentraciones séricas de fármacos antiepilépticos en el embarazo toma de López-Fraile et al. (2009)*

Fármacos	Disminución en suero concentración	Disminución de suero libre (sin consolidar) concentración	Recomendaciones para realizar seguimiento de niveles terapéuticos
Fenobarbital	Por encima del 55%	Por encima del 50%	Si
Fenitoína	60 - 70%	20-40%	Si
Carbamazepina	0-12%	Ninguno	Opcional
Valproato	Por encima del 23%	Ninguno	Opcional
Oxcarbazepina	36-62%	No aplica	Si
Lamotrigina	Disminuye en el 69%	No aplica	Si
Gabapentina	Datos insuficientes	No aplica	Si
Topiramato	Por encima del 30%	No aplica	Si
Levetiracetam	40-60%	No aplica	Si
Zonisamida	Por encima del 35%	No aplica	Si

Por ejemplo, la tasa de filtración glomerular temprana y el aumento del flujo sanguíneo renal durante el embarazo, así como los estudios sobre levetiracetam han demostrado cambios similares en el aclaramiento (López-Fraile et al., 2009). Un estudio más amplio y prospectivo demostró que el aumento del aclaramiento es máximo en el primer trimestre, con un aumento del 71% por encima de las no embarazadas, línea de base (n=18 embarazos) (Voinescu et al., 2018). Por el contrario, los estudios sobre carbamazepina informan poco cambio en el aclaramiento total de carbamazepina durante el embarazo y ningún cambio significativo en la carbamazepina o concentraciones libres de carbamazepina-10, 11-epóxido. La importancia clínica de los cambios en el aclaramiento del FAE se ha demostrado en algunos estudios

Suplementación con folatos

También es importante que la suplementación adecuada con folato se inicie en la etapa previa a la concepción.

Las autoridades reguladoras de los EE. UU. recomiendan 0,4 mg de ácido fólico para todas las mujeres en edad fértil y una dosis más alta de 4 mg al día para las mujeres con un mayor riesgo, como aquellas con embarazos previos que involucran defectos del tubo neural o anencefalia de acuerdo con lo señalado por los Centros para el Control de Enfermedades en el año 1992. Una dosis más alta de folato de 4 mg se asoció con un menor riesgo de defectos del tubo neural recurrentes según un ensayo controlado aleatorizado (MRC Vitamin Study Research Group, 1991). En la población general, la suplementación con folato se ha asociado con reducción de malformaciones cardíacas (Czeizel et al., 2013). También hay varios estudios en la población general que muestran efectos positivos de la suplementación con folato en los resultados del desarrollo neurológico y del comportamiento, pero este efecto sigue siendo controvertido (Wehby y Murray, 2008), (Roth et al., 2011) (Chatzi et al., 2012); (Skorka et al., 2012); (Villamor et al., 2012). A pesar de que algunos FAE interfieren con los folatos, los datos sobre los efectos de la suplementación con folato en los resultados del embarazo en mujeres con epilepsia no son concluyentes. Los informes de los registros prospectivos de embarazos con epilepsia no han logrado demostrar que el uso periconcepcional de folato esté asociado con un menor riesgo de malformación fetal grave (Morrow et al., 2009; Centros de Control de Enfermedades, 1997).

Atención coordinada

Una vez que ocurre el embarazo, es importante establecer rápidamente una atención coordinada detallada entre el neurólogo, el obstetra y la paciente. Dado que un porcentaje tan grande de mujeres tendrá embarazos no planificados, la primera visita a menudo necesita incorporar elementos de atención previa a la concepción, si aún no se ha hecho. De todos modos, es ideal programar la primera visita de embarazo a principios del primer trimestre para asegurarse de que se está tomando ácido fólico suplementario. El médico debe volver a evaluar la dosis de FAE si no se ha hecho recientemente. El asesoramiento de la paciente debe reforzar la necesidad de usar el o los FAE, y cualquier riesgo potencial de los mismos para el feto, debe sopesarse frente al riesgo de aumento de las convulsiones tanto para la madre como para el feto en desarrollo. Si la mujer está tomando un FAE que experimenta cambios sustanciales en el aclaramiento, si se pueden obtener los niveles del fármaco, es ideal determinarlos.

Los pacientes con epilepsia tienen tasas más altas de depresión y ansiedad que la población general, y esto también ocurre durante el embarazo y el puerperio. Los estudios han indicado tasas especialmente altas de depresión posparto en mujeres con epilepsia, y estos síntomas a menudo comienzan durante el parto (Turner et al., 2006; Galanti et al., 2009). Idealmente, el manejo de las mujeres con epilepsia debería incorporar la detección de depresión y ansiedad, especialmente durante el embarazo y el posparto. Si se ha aumentado la dosis del o los FAE durante el embarazo, la tasa de reducción gradual de los FAE a la dosis previa al embarazo depende principalmente de la vía principal de eliminación para cada FAE.

Los cambios fisiológicos de las funciones enzimáticas renales y hepáticas (por ejemplo, glucuronidación) asociadas con el embarazo se resolverán rápidamente durante las primeras dos o tres semanas posteriores al parto, mientras que otras enzimas hepáticas (muchas de las enzimas del citocromo P450) pueden tardar uno o dos meses en regresar a las tasas de eliminación de referencia (Yerby et al., 1990). Las disminuciones

graduales del FAE en el posparto se prescriben de acuerdo con las mediciones de los niveles séricos. Algunas pautas recomiendan que todas las mujeres con epilepsia que estén tratando de quedar embarazadas deben comenzar con ácido fólico a razón de 5 mg diarios, al menos tres meses antes del embarazo, y continuar con la misma dosis durante todo el embarazo (Wilson et al., 2007).

El riesgo de convulsiones puede aumentar en el período posparto, a veces durante varios meses, debido a la falta de sueño. Se debe aconsejar a las parejas y otros miembros de la familia, idealmente como parte de la atención prenatal, para que hagan los arreglos necesarios para permitir un sueño adecuado mientras cuidan a un recién nacido. Algunas familias adoptan un enfoque de “turno” para que la madre pueda obtener un sueño nocturno regular e ininterrumpido. Además, incluso si la madre ha estado libre de convulsiones durante mucho tiempo, debe adoptar un enfoque de seguridad más conservador hasta que logre volver a dormir normalmente, dado que la privación del sueño es un fuerte desencadenante de muchos tipos de convulsiones. Se deben discutir y reforzar las consideraciones de seguridad de sentido común durante el período del recién nacido; estos incluyen no conducir, no bañar al bebé con la madre sola y no dormir con la madre en la cama de los padres. Si la madre corre el riesgo de sufrir convulsiones mioclónicas, entonces se debe usar un portabebés (mochila o arnés) cuando camine con el bebé.

Definiendo la vía de atención del parto

El tercer trimestre es un momento crítico para coordinar las recomendaciones para el trabajo de parto y el parto y la atención posparto temprana entre el neurólogo, el obstetra y el médico de atención primaria teniendo en cuenta el plan de parto deseado por la paciente. Si la evaluación prenatal ha indicado problemas anticipados en el recién nacido, el equipo de neonatología y neuropediatría también debe incluirse en la fase de planificación. El diagnóstico de epilepsia en sí mismo no es una indicación para una cesárea (Hosny et al., 2023). Las convulsiones y su tratamiento durante el trabajo de parto y el parto pueden interferir con la capacidad de la paciente para participaren el trabajo de parto activo; sin embargo, esto ocurre solo en raras ocasiones. Las convulsiones durante el trabajo de parto y el parto se tratan mejor con la terapia de rescate habitual usando una dosis baja de una benzodiazepina de acción rápida. Los partos vaginales son la norma. Los beneficios del manejo del dolor con anestesia epidural son los mismos para las mujeres con epilepsia que para cualquier otra mujer e incluyen la reducción de la duración del dolor intenso y el estrés máximo, y la facilitación de un poco de descanso antes de la etapa activa del trabajo de parto (Nucera et al., 2022).

CONCLUSIONES

El desafío en el manejo de la epilepsia durante el embarazo es equilibrar los riesgos teratogénicos y maternos asociados con las convulsiones. El tratamiento de los problemas relacionados con el embarazo debe comenzar mucho antes de la concepción para optimizar los resultados del embarazo. Está claro que los FAE difieren en su potencial teratogénico. El valproato se asocia con el mayor riesgo de malformaciones, así como con resultados cognitivos y conductuales adversos, y debe evitarse, siempre que sea posible, en el tratamiento de

pacientes que puedan quedar embarazadas. La lamotrigina y el levetiracetam se asocian con el riesgo más bajo de malformaciones, pero los datos sobre el desarrollo neurológico para el levetiracetam se basan en una muestra pequeña y faltan pruebas sobre los efectos de la exposición prenatal en el desarrollo neurológico o son insuficientes para otros FAE de nueva generación (Avachat et al., 2022).

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no poseen ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

- Abe, K., Hamada, H., Yamada, T., Obata-Yasuoka, M., Minakami, H. & Yoshikawa, H. (2014). Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes. *Seizure: The Journal of the British Epilepsy Association*, 23(2), 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.10.003>
- Almgren, M., Källén, B. & Lavebratt, C. (2009). Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero—Influence on head circumference in newborns. *Seizure: The Journal of the British Epilepsy Association*, 18(10), 672–675. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.09.002>
- Avachat, C., Barry, J. M., Lyu, X., Sherwin, C. M., & Birnbaum, A. K. (2022). Management of Anti-Seizure Medications during Pregnancy: Advancements in the Past Decade. *Pharmaceutics*, 14(12), 2733. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122733>
- Baker, G. A., Bromley, R. L., Briggs, M., Cheyne, C. P., Cohen, M. J., Garcia-Finana, M., Gummery, A., Kneen, R., Loring, D. W., Mawer, G., Meador, K. J., Shallcross, R., Clayton-Smith, J. & On behalf of the Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. (2015). IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: A controlled cohort study. *Neurology*, 84(4), 382–390. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001182>
- Battino, D., Kaneko, S., Andermann, E., Avanzini, G., Canevini, M., Canger, R., Croci, D., Fumarola, C., Guidolin, L., Mamoli, D., Molteni, F., Pardi, G., Vignoli, A., Fukushima, Y., Kan, R., Takeda, A., Nakane, Y., Ogawa, Y., Dansky, L., ... Goto, M. (1999). Intrauterine growth in the offspring of epileptic women: a prospective multicenter study. *Epilepsy Research*, 36(1), 53–60. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(99\)00020-0](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(99)00020-0)
- Battino, D., Tomson, T., Bonizzoni, E., Craig, J., Lindhout, D., Sabers, A., Perucca, E., Vajda, F., y EURAP Study Group. (2013). Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*, 54 (9), 1621–1627. <https://doi.org/10.1111/epi.12302>
- Bech, L., Polcwiartek, C., Kragholm, K., Andersen, M, Rohde, C., Torp-Pedersen, C., Nielsen, J. & Hagstrøm, S. (2018). In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(12), 1324–1331. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318386>
- Bromley, R, Baker, G, Clayton-Smith, J y Wood, A. (2019). Intellectual functioning in clinically confirmed fetal valproate syndrome. *Neurotoxicology and Teratology*, 71, 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.11.003>
- From the Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of folic acid to reduce number of spina bifida cases and other neural tube defects. (1993). *JAMA*, 269(10), 1233–1238.
- Chatzi, L., Papadopoulou, E., Koutra, K., Roumeliotaki, T., Georgiou, V., Stratakis, N., Lebentakou, V., Karachaliou, M., Vassilaki, M. & Kogevinas, M. (2012). Effect of high doses of folic acid supplementation in early pregnancy on child neurodevelopment at 18 months of age: the mother–child cohort ‘Rhea’ study in Crete, Greece. *Public Health Nutrition*, 15(9), 1728–1736. <https://doi.org/10.1017/s1368980012000067>
- Chen, Y.-H., Chiou, H.-Y., Lin, H.-C. & Lin, H.-L. (2009). Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Archives of Neurology*, 66(8). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.142>
- Cohen, M., Meador, K., Browning, N., Baker, G., Clayton-Smith, J., Kalayjian, L., Kanner, A., Liporace, J.,

- Pennell, P., Privitera, M. & Loring, D. (2011). Fetal antiepileptic drug exposure: Motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3years. *Epilepsy y Behavior: EyB*, 22(2), 240–246. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.06.014>
- Czeizel, A., Dudás, I., Vereczkey, A. & Bánhidy, F. (2013). Folate deficiency and folic acid supplementation: The prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*, 5(11), 4760–4775. <https://doi.org/10.3390/nu5114760>
- Donaldson, J. (2002). Neurological disorders. In: Swiet MD. Medical disorders in obstetric practice. *Blackwell Science Ltd*, 486–489.
- Edey, S., Moran, N. y Nashef, L. (2014). SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*, 55(7), e72–e74. <https://doi.org/10.1111/epi.12621>
- Elkjær, L., Bech, B., Sun, Y., Laursen, T. y Christensen, J. (2018). Association between prenatal valproate exposure and performance on standardized language and mathematics tests in school-aged children. *JAMA Neurology*, 75(6), 663. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.5035>
- Fisher, R., Cross, J., French, J., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F., Lagae, L., Moshé, S., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. & Zuberi, S. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- Galanti, M., Jeffrey Newport, D., Pennell, P., Titchner, D., Newman, M., Knight, B. & Stowe, Z. (2009). Postpartum depression in women with epilepsy: Influence of antiepileptic drugs in a prospective study. *Epilepsy y Behavior: EyB*, 16(3), 426–430. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.07.009>
- Harden, C., Pennell, P. & Koppel, B. (2009). Actualización de parámetros de práctica : problemas de manejo para mujeres con epilepsia: enfoque en el embarazo (una revisión basada en evidencia): vitamina k, ácido fólico, niveles en sangre y lactancia. *Neurología*, 73(2), 142–149.
- Harden, C., Meador, K., Pennell, P., Allen Hauser, W., Gronseth, G., French, J., Wiebe, S., Thurman, D., Koppel, B., Kaplan, P., Robinson, J., Hopp, J., Ting, T., Gidal, B., Hovinga, C., Wilner, A., Vazquez, B., Holmes, L., Krumholz, A. & Le Guen, C. (2009). Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia*, 50(5), 1237–1246. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02129.x>
- Hernández-Díaz, S., McElrath, T., Pennell, P., Hauser, W., Yerby, M., Holmes, L. North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. (2017). Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs: Anticonvulsants and Neonates. *Annals of Neurology*, 82(3), 457–465. <https://doi.org/10.1002/ana.25031>
- Hiilesmaa, V., Teramo, K., Granström, M. & Bardy, A. (1981). Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. *Lancet*, 318(8239), 165–167. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)90354-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)90354-8)
- Hosny, H., Al Kattan, M., Zaki, M., Ramzy, G., Al-Azayem, S. & Magdy, R. (2023). Seizure control during pregnancy and postpartum period in women with epilepsy: an Egyptian prospective study. *BMC neurology*, 23(1), 54. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03086-w>
- Hunt, S., Russell, A., Smithson, W., Parsons, L., Robertson, I., Waddell, R., Irwin, B., Morrison, P., Morrow, J. & Craig, J. (2008). Topiramate in pregnancy: Preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*, 71(4), 272–276. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000318293.28278.33>
- Kilic, D., Pedersen, H., Kjaersgaard, M., Parner, E., Vestergaard, M., Sørensen, M., Olsen, J., Bech, B., Christensen, J., y Pedersen, L. (2014). Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs-A population-based study. *Epilepsia*, 55(11), 1714–1721. <https://doi.org/10.1111/epi.12758>
- López-Fraile, I., Cid, A., Juste, A., y Modrego, P. (2009). Levetiracetam plasma level monitoring during pregnancy, delivery, and postpartum: Clinical and outcome implications. *Epilepsy y Behavior: EyB*, 15(3), 372–375. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.04.006>
- Margulis, A., Hernandez-Diaz, S., McElrath, T., Rothman, K., Plana, E., Almquist, C., D’Onofrio, B. & Oberg, A. (2019). Relation of in-utero exposure to antiepileptic drugs to pregnancy duration and size at birth. *PloS One*, 14(8), e0214180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214180>
- Meadow, S. R. (1968). Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet*, 292 (7581), 1296. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(68\)91781-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(68)91781-9)
- Meador, K., Baker, G., Browning, N., Clayton-Smith, J., Combs-Cantrell, D., Cohen, M., Kalayjian, L.,

- Kanner, A., Liporace, J., Pennell, P., Privitera, M. & Loring, D. (2009). Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *The New England Journal of Medicine*, 360(16), 1597–1605. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0803531>
- Morrow, J., Hunt, S., Russell, A., Smithson, W., Parsons, L., Robertson, I., Waddell, R., Irwin, B., Morrison, P., y Craig, J. (2009). Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 80(5), 506–511. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.156109>
- Nucera, B., Brigo, F., Trinka, E. & Kalss, G. (2022). Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: a practical guide. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 15, 17562864221101687. <https://doi.org/10.1177/17562864221101687>
- Pennell, P., Peng, L., Newport, D., Ritchie, J., Koganti, A., Holley, D., Newman, M. & Stowe, Z. (2008). Lamotrigine in pregnancy: Clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology*, 70(22, Part 2), 2130–2136. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000289511.20864.2a>
- Reisinger, T., Newman, M., Loring, D., Pennell, P. & Meador, K. (2013). Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy y Behavior: EyB*, 29(1), 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.026>
- Sahoo, S. & Klein, P. (2005). Maternal complex partial seizure associated with fetal distress. *Archives of Neurology*, 62(8), 1304. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.8.1304>
- Skórka, A., Gieruszczak-Białek, D., Pieścik, M., y Szajewska, H. (2012). Effects of prenatal and/or postnatal (maternal and/or child) folic acid supplementation on the mental performance of children. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 52(11), 959–964. <https://doi.org/10.1080/10408398.2010.515042>
- Sveberg, L., Svalheim, S. & Taubøll, E. (2015). The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure: The Journal of the British Epilepsy Association*, 28, 35–38. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.020>
- Thomas, S., Syam, U. & Devi, J. (2012). Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy: Epileptic Seizures during Pregnancy. *Epilepsia*, 53(5), e85-8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03439.x>
- Tomson, T., Battino, D., Bonizzoni, E., Craig, J., Lindhout, D., Perucca, E., Sabers, A., Thomas, S., Vajda, F., Faravelli, F., Pantaleoni, C., Robert-Gnansia, E., Cabral-Lim, L., Čebular, B., De Marinis, A., Kälviäinen, R., Khomeriki, K., Kiteva-Trencevska, G., Kochen, S., ... Zarifi-Oskoie, M. (2018). Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurology*, 17(6), 530–538. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30107-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30107-8)
- Tomson, T., Battino, D., Bromley, R., Kochen, S., Meador, K., Pennell, P. & Thomas, S. V. (2019). Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 21(6), 497–517. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1105>
- Vajda, F., Hitchcock, A., Graham, J., O'Brien, T., Lander, C. & Eadie, M. (2008). Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia*, 49(1), 172–176. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01412.x>
- Veiby, G., Daltveit, A., Engelsen, B., y Gilhus, N. (2009). Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia*, 50(9), 2130–2139. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02147.x>
- Veiby, G., Daltveit, A., Engelsen, B., y Gilhus, N. (2014). Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *Journal of Neurology*, 261(3), 579–588. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7239-x>
- Veroniki, A., Cogo, E., Rios, P., Straus, S., Finkelstein, Y., Kealey, R., Reynen, E., Soobiah, C., Thavorn, K., Hutton, B., Hemmelgarn, B., Yazdi, F., D'Souza, J., MacDonald, H., & Tricco, A. (2017). Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Medicine*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0845-1>
- Villamor, E., Rifas-Shiman, S., Gillman, M. & Oken, E. (2012). Maternal Intake of Methyl-Donor Nutrients and Child Cognition at 3 Years of Age: Maternal diet and childhood cognition. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 26(4), 328–335. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2012.01264.x>
- Voinescu, P., Park, S., Chen, L., Stowe, Z., Newport, D., Ritchie, J. & Pennell, P. (2018). Antiepileptic drug

- clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology*, 91(13), e1228–e1236. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000006240>
- Wehby, G. & Murray, J. (2008). The effects of prenatal use of folic acid and other dietary supplements on early child development. *Maternal and Child Health Journal*, 12(2), 180–187. <https://doi.org/10.1007/s10995-007-0230-3>
- Roth, C., Magnus, P., Schjølberg, S., Stoltenberg, C., Surén, P., McKeague, I., Davey, G, Reichbor, T. & Susser, E. (2011). Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 306(14), 1566. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1433>
- Weston, J., Bromley, R., Jackson, C., Adab, N., Clayton, J., Greenhalgh, J., Hounsome, J., McKay, A., Tudur, C. & Marson, A. (2016). Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *The Cochrane Library*, 2017(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010224.pub2>
- Wilson, R., Wilson, R., Désilets, V., Wyatt, P., Langlois, S., Gagnon, A., Allen, V., Blight, C., Johnson, J., Audibert, F., Brock, J., Koren, G., Goh, I., Nguyen, P. & Kapur, B. (2007). RETIRED: Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: The use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *Journal d'obstetrique et Gynecologie Du Canada* 29(12), 1003–1013. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)32685-8](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)32685-8)
- Yerby, M., Friel, P., McCormick, K., Koerner, M., Van Allen, M., Leavitt, A., Sells, C. & Yerby, J. (1990). Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: Alterations in plasma protein binding. *Epilepsy Research*, 5(3), 223–228. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(90\)90042-t](https://doi.org/10.1016/0920-1211(90)90042-t)