

Defectos congénitos y alteraciones del neurodesarrollo en feto de madre epiléptica

*Drs. Jeiv Gómez Marín¹, Carlos Cabrera Lozada², Yeyderli Robayo
Rodríguez³, Pedro Faneite Antique⁴*

RESUMEN

La epilepsia es un trastorno que se presenta en 0,5 % de los embarazos, tiene riesgo aumentado de complicaciones obstétricas que conllevan incremento de la morbimortalidad materna, fetal y perinatal.

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2023.XXVIII.10>

ORCID: 0000-0003-4833-5160¹

ORCID: 0000-0002-3133-5183²

ORCID: 0009-0000-0293-0648³

ORCID: 0000-0003-1924-7663⁴

*MsC. en bioética, especialista en obstetricia y ginecología, medicina materno fetal.
Coordinador de investigación del programa de especialización en medicina materno fetal.
Universidad Central de Venezuela.*

*MD.PhD. especialista en obstetricia y ginecología. Director fundador emérito del
programa de especialización en medicina materno fetal. Universidad Central de Venezuela.
Miembro Correspondiente Nacional puesto 16 de la Academia Nacional de Medicina.
Especialista en obstetricia y ginecología. Residente del programa de especialización en
medicina materno fetal. Universidad Central de Venezuela.*

*Especialista en obstetricia y ginecología. Individuo de Número de la Academia Nacional de
Medicina de Venezuela. Profesor Titular. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad
de Carabobo. Director fundador del programa de especialización de Perinatología,
Hospital Dr. Adolfo Prince Lara, Puerto Cabello, Universidad de Carabobo.*

El feto de madre epiléptica con exposición *in utero* a medicamentos antiepilépticos (MAE), tiene un aumento marcado del riesgo de defectos congénitos particularmente defectos mayores como los del tubo neural, cardiopatías, queilosquisis, palatosquisis y urogenitales, así como alteraciones del neurodesarrollo como el retraso cognitivo, el autismo y/o dispraxia, el retraso en el desarrollo psicomotor y el retraso en el lenguaje, con varios mecanismos de teratogenicidad propuestos. El mejoramiento del resultado perinatal para el feto expuesto a MAE *in utero*, pasa por la revisión crítica de la evidencia e implementación de las recomendaciones en un trabajo integrado y dirigido del equipo de salud perinatal que actúe desde el período preconcepcional con seguimiento a corto, mediano y largo plazo posterior al nacimiento.

Palabras clave: Epilepsia- Embarazo- Defectos congénitos. Neurodesarrollo.

SUMMARY

Epilepsy is a disorder that occurs in 0,5 % of all pregnancies, with an increased risk of obstetric complications leading to a rise of maternal, fetal and perinatal morbimortality. The fetus of epileptic mother with *in utero* exposure to antiepileptic medication (AEM), has a marked increase in risk of birth defects, especially major defects such as neural tube defects, congenital heart defects, cheiloschisis, palatoschisis and urogenital defects, as well as neurodevelopment impairment due to cognitive delay, autism and/or dyspraxia, psychomotor development and language delay, with several involved teratogenic mechanisms proposed. The improvement on perinatal outcomes for the fetus with AEM *in utero* exposure goes through critical review on available evidence and applying recommendations in an integrated management of perinatal health team, acting since preconceptional period with a short-term, mid-term and long-term follow-up after delivery.

Key words: Epilepsy. Pregnancy. Birth defects. Neurodevelopment.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno que se presenta de 0,6 a 1 % (1-4) de las mujeres en edad reproductiva y 0,5 % de los embarazos, con el cual probablemente tendrá que enfrentarse todo obstetra en algún momento de su vida profesional. Es el segundo problema neurológico más frecuente en la práctica obstétrica, después de la migraña. En Venezuela, si bien los protocolos del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) no presentan guías de práctica clínica para los cuidados prenatales y la atención obstétrica de urgencia (5) de la epilepsia, se considera patología de alto riesgo obstétrico por la posibilidad de presentar crisis epiléptica durante la gestación y por la mayor incidencia de resultados perinatales adversos (1-4,6). Las crisis convulsivas se han de considerar como una urgencia vital durante la gestación y tratarlas siempre (6).

La crisis epiléptica se define como la manifestación clínica de una descarga neuronal excesiva e hipersincrónica que tiende a ser autolimitada. Dependiendo del área cerebral afectada la crisis tiene manifestaciones diversas (motoras, sensitivas, psíquicas, etc.). Las crisis se originan por muy diversos mecanismos que suelen producir un exceso de excitación neuronal o un defecto de inhibición (6).

La epilepsia es un trastorno crónico del sistema nervioso central que se caracteriza por la repetición de dos o más crisis epilépticas no provocadas o reflejas, separadas por 24 horas a más, sin una causa inmediatamente identificable. En caso de ocurrencia de una única crisis el diagnóstico de epilepsia se realiza en presencia de factores predisponentes como lesiones cerebrales subyacentes o un electroencefalograma alterado, que impliquen un riesgo de una nueva crisis. No todas las epilepsias presentan convulsiones ni todas las convulsiones son epilépticas. Las causas pueden ser estructurales (tumor, accidente cerebrovascular), genética, infecciosa (posterior a meningitis o encefalitis), metabólicas o autoinmunes (6).

La mayoría de las gestantes con epilepsia mantienen su frecuencia de crisis habitual durante el embarazo. Más del 60 % de las pacientes sin episodios de crisis durante los doce meses previos al embarazo,

permanecen sin crisis durante toda la gestación. Las crisis pueden aumentar de frecuencia en el 20 % de las pacientes y disminuir en otro 20 %. El momento de mayor riesgo de crisis es el parto (6). El aumento de frecuencia de las crisis epilépticas se ha con la frecuencia elevada de crisis previo a la concepción, el estrés psíquico y físico, la privación de sueño y, sobre todo, la falta de cumplimiento terapéutico y la disminución de las concentraciones plasmáticas de fármacos antiepilépticos durante la gestación por modificaciones gravídicas.

La epilepsia se clasifica en focal o generalizada dependiendo de si su activación se origina en un lugar concreto del cerebro o en ambos hemisferios cerebrales. Las crisis focales pueden asociarse o no a alteración del nivel de conciencia. Pueden ser de inicio motor (clónicas, tónica, mioclónicas) o no motor (sensitivas, emocionales, cognitivas). Un 50 % de los pacientes con epilepsia focal tienen crisis focales que evolucionan a crisis bilaterales tónico clónicas (6).

En cuanto a las crisis generalizadas, pueden ser motoras (como son las crisis tónico-clónicas, mioclónicas o tónicas) o no motoras (ausencias o atónicas). Las crisis generalizadas tónico clónicas son las más frecuentes y se caracterizan por la pérdida de conciencia, una fase tónica de aproximadamente 10-20 segundos, una fase clónica de duración variable y estupor postcrítico que suele durar varios minutos. Generalmente se produce amnesia del episodio, relajación de esfínteres y mordedura lateral de la lengua (6).

El *status epilepticus* o estado epiléptico es sin duda la complicación más grave de la epilepsia. es una condición caracterizada por fallo de los mecanismos responsables de la terminación de la crisis, o por la puesta en marcha de mecanismos que conducen a crisis anormalmente prolongadas. En el caso de las crisis generalizadas, son anormalmente prolongadas cuando duran más de 5 minutos, y deberían ser tratadas (1,6). Se le define como la persistencia de actividad epiléptica continua por más de 30 minutos, o la secuencia de dos o más convulsiones sin recuperación total de la conciencia entre ellas (1,6-8). A partir de los 30 minutos, pueden conllevar consecuencias a largo plazo incluida la muerte neuronal.

La probabilidad de que el estado epiléptico cause la muerte o secuelas neurológicas graves, aumenta a medida que se incrementa su duración; por eso, aunque ocurre sólo entre el 1,3 % y el 6,6 % de los pacientes con epilepsia, es una complicación de alto riesgo (1, 2). Cuando ocurre en el embarazo tiene un impacto adicional, con potencial incremento de la mortalidad materna, fetal y perinatal (1,2,9,10).

Se ha reportado de forma consistente aumento del riesgo de aborto espontáneo, sangrado del segundo y tercer anteparto, trastornos hipertensivos del embarazo, crecimiento fetal restringido, parto pretérmino, cesárea e ingreso unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en embarazos de madres epilépticas (12). El aumento en el riesgo de complicaciones es entre 1 y 1,5 veces las tasas esperadas, con la excepción de la mortalidad materna, que puede ser hasta de 10 veces mayor entre las mujeres con epilepsia periparto (6). Es de destacar que el crecimiento fetal restringido se presenta en un 7 %-10 % de los embarazos en madre epiléptica y el parto pretérmino en un 4 %-11 % (11).

El control prenatal de las gestantes con epilepsia incluye ecocardiografía precoz entre las 12-15 semanas, realización preferente en semana 13-14. Se completará con otra ecocardiografía entre las 19-22 semanas, ecografía anatómica 20-22 semanas, neurosonografía entre las 28 - 32 semanas y ecografía para valoración de crecimiento fetal en las semanas 28, 32 y 36. En aquellos casos con uso de politerapia o con ácido valproico se realizará una ecografía entorno a la semana 16 para valoración del tubo neural, cardiopatías y defectos orofaciales (6).

Para el feto de madre epiléptica, se estima que el 90 % de estos embarazos se desarrollan de manera normal. No obstante, el camino no es fácil y existen complicaciones, como el aumento en el riesgo de defectos congénitos y alteraciones del neurodesarrollo principalmente en relación al uso de medicamentos antiepilépticos (MAE) (11,12). La evidencia respalda el uso de MAE de nueva generación durante la gestación como lamotrigina y levetiracetam en detrimento de MAE convencionales como al ácido valproico, fenitoína y carbamazepina. Preferiblemente, el uso de MAE durante el embarazo debe realizarse

en monoterapia a la mínima dosis eficaz posible, con el mejor perfil de seguridad fetal posible, considerando medición de niveles plasmáticos de MAE en forma precoz en la gestación y posteriormente cuando se sospecha toxicidad, mal cumplimiento terapéutico o agravamiento de crisis epiléptica (6).

DESARROLLO

Mecanismos de teratogenicidad propuestos

La fetotoxicidad de algunos MAE pudiera no estar mediado por el compuesto padre, si no por metabolitos intermediarios tóxicos (4,13,14). Uno de los cuales son los compuestos epóxidos. Los óxidos de areno son epóxidos inestables formados por compuestos aromáticos por la vía del sistema del citocromo P450. Varios epóxidos son altamente reactivos y pudieran ligarse a macromoléculas críticas de células fetales. Los óxidos de areno pueden desintoxicarse por la enzima epóxido hidrolasa. La inhibición de la enzima epóxido hidrolasa ha mostrado causar un incremento de defectos congénitos en animales. La carbamazepina, fenitoína y el ácido valproico han sido asociados con alta tasa de defectos congénitos por la formación de epóxidos de la carbamazepina y fenitoína y la inhibición de la enzima epóxido hidrolasa por el ácido valproico. Sin embargo, hay datos en contra de esta hipótesis, como la presencia de defectos congénitos en MAE que no pueden formar epóxidos, y la presencia de inhibición de la teratogénesis por fenitoína con uso de inductores del citocromo P450 o potenciación de la teratogénesis por inhibidores del citocromo P450.

El ácido fólico juega un papel mayor en el metabolismo del feto en desarrollo porque es esencial en la metilación del ADN, metilación de proteínas, síntesis de ADN y mantenimiento de la integridad del ADN (4,15,16). Además, hay evidencia que la deficiencia de ácido fólico puede causar alteraciones en los niveles de proteínas y genes. La deficiencia de folato se puede inducir en pacientes con terapia con MAE, existiendo relación entre la deficiencia de ácido fólico y alteraciones en el neurodesarrollo. La coadministración de ácido fólico con MAE redujo la tasa de defectos congénitos e incrementó el peso fetal en

estudios en animales (17). El uso de ácido folínico, cuyo compuesto metabólicamente activo es el tetrahidrofolato, ha demostrado reducir la frecuencia de defectos del tubo neural, cuyo riesgo de ocurrencia está incrementado con el uso de MAE (4). Sin embargo, no todos los estudios sustentan que la administración de ácido fólico reduce la teratogenicidad de los MAE, hay evidencia que la administración de ácido fólico con MAE no produjo reducción en la teratogenicidad inducida por fenitoína (18-20). Una hipótesis más reciente para la deficiencia de folatos es que una concentración plasmática y tisular de homocisteína elevada es la responsable de los defectos congénitos (21).

Un tercer mecanismo propuesto para la teratogenicidad por MAE, es que inducen episodios de arritmia cardíaca embrionaria durante períodos restringidos de desarrollo embrionario (4,22). De acuerdo a esta hipótesis, la hipoxia embrionaria es seguida por reoxigenación y generación de radicales libres que causan daño tisular. Defectos congénitos causados por los MAE, como los defectos orofaciales, cardiopatías, defectos musculoesqueléticos, pueden ser inducidos en estudios experimentales por hipoxia, y los MAE han demostrado afectar el corazón embrionario en modelos animales.

El cuarto mecanismo propuesto en la teratogenicidad inducida por MAE es la inducción de apoptosis (muerte celular programada) neural a través de la supresión del sistema neuroprotector endógeno (4). Se ha comprobado que las concentraciones terapéuticas de varios MAE como ácido valproico, fenitoína, fenobarbital, clonazepam y diazepam, afectan el desarrollo del cerebro de ratones. Todos los MAE, excepto el levetiracetam, son capaces de incrementar la apoptosis neural inducida por la fenitoína en politerapia.

El quinto mecanismo propuesto en la teratogenicidad inducida por MAE es la susceptibilidad genética (4). Sólo un pequeño porcentaje de infantes que estuvieron expuestos a teratógenos nacieron con defectos congénitos. No está claro porque algunos fetos tienen riesgo incrementado. La interacción entre la susceptibilidad genética y los agentes teratogénicos cambian las vías morfogenéticas normales y resultan en defectos congénitos. Los genotipos materno y fetal pueden

afectar el transporte placentario, absorción, metabolismo, distribución y fijación a receptores de un agente, influenciado su teratogenicidad. Se ha comprobado que las madres epilépticas con hijos diagnosticados con síndrome anticonvulsivante fetal tienen mutación homocigota de la variante C677T del gen que codifica la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), enzima clave en el metabolismo de los folatos (4,23). La metilentetrahidrofolato reductasa cataliza la conversión del 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, un cosustrato para la remetilación de la homocisteína a metionina. La susceptibilidad genética puede influenciar la acción de las enzimas antioxidantes, aumentando la acción de radicales libres relacionados con defectos congénitos por MAE (24).

Otros mecanismos propuestos involucran la discapacidad en la maduración fisiológica de las sinapsis neuronales y la formación de conexiones interneuronales, la activación de receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA) y el bloqueo de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) mediado por radicales libres y cambios epigenéticos en relación a trastornos neuropsiquiátricos (4,11).

Defectos congénitos

El riesgo global en la gestación de defectos congénitos es de 2 %-4 %. En las gestantes con epilepsia es de 4-14 %, en relación al uso de MAE (11,25-27). La epilepsia *per se*, no representa un riesgo teratogénico (11,27). En gestantes epilépticas sin uso de MAE en el período preconcepcional y durante la gestación, el riesgo de defectos congénitos es de 3 %, igual al riesgo global de la gestación (11,25-27). Los MAE incrementan el riesgo de embrio-fetopatía, independientemente si la indicación de su uso es epilepsia, enfermedad maniaco depresiva, migraña o cefalea (11).

El riesgo más alto de defectos congénitos se da con el uso de MAE durante el primer trimestre, especialmente entre la tercera y la octava semana después de la concepción (11), por lo que es probable que en el momento de diagnosticarse el embarazo ya exista una anomalía. Este factor es de gran importancia al momento de realizar la asesoría prenatal correspondientes recomendaciones que se dan a las mujeres

con epilepsia. El riesgo estimado de recurrencia posterior a una primera gestación con detección de defecto congénito llega hasta el 55 % lo cual sugiere predisposición genética (11,28).

La mayoría de los defectos congénitos relacionados con el uso de MAE en la gestación son de diagnóstico en el período neonatal o en el transcurso del primer año de vida (11,12,27-29), si bien los avances en cribado de defectos del tubo neural, cardiopatías y defectos orofaciales precoz entre las semanas 13-16, en el ultrasonido de detalle anatómico del segundo trimestre y la ecocardiografía fetal ha aumentado ostensiblemente la tasa de detección prenatal a nivel global (6). El uso de ácido fólico en dosis de 0,8 a 1 mg diario en las 12 semanas previas a la concepción con concentraciones sanguíneas de folatos de 28 a 30 ng/mL ha demostrado tener efecto en la profilaxis de defectos del tubo neural y otras anomalías sensibles al folato (defectos orofaciales, urogenitales o cardiopatías) (12).

En cuanto a la prevalencia de defectos congénitos por los MAE utilizados durante la gestación más conocidos, tenemos que:

Carbamazepina: la prevalencia de anomalías asociadas con la carbamazepina se estima en 4,93 %, principalmente en defectos craneofaciales y cardiopatías, y en menor medida defectos del tubo neural y esqueléticas (12,29,30). El riesgo aumenta 2.5 veces con dosis entre 400 a 1 000 mg al día y 4.6 en dosis superiores a 1 000 mg al día.

Gabapentina: la prevalencia de anomalías asociadas con la gabapentina se estima en 1,47 %, similar a población gestante sin epilepsia (12,29-32). Riesgo aumentado significativo del riesgo de hipospadias y cardiopatías. No se ha encontrado asociación entre la exposición intrauterina a la gabapentina y la alteración del neurodesarrollo. No se ha establecido relación entre la dosis y el riesgo de defectos congénitos o alteraciones del neurodesarrollo.

Levetiracetam: la prevalencia de anomalías asociadas con levetiracetam se estima en 1,77 %, similar a población gestante sin epilepsia (12,29-32). La tasa de malformaciones en embarazadas tratadas con levetiracetam en comparación con el grupo control es similar. No se ha encontrado asociación entre la exposición intrauterina

al levetiracetam y alteraciones del neurodesarrollo. No se ha establecido relación entre la dosis y el riesgo de defectos congénitos o alteraciones del neurodesarrollo.

Lamotrigina: la prevalencia de anomalías asociadas con la lamotrigina se estima en 2,31 %, similar a población gestante sin epilepsia (12,29-33). Existe controversia entre la exposición intrauterina a la lamotrigina y la alteración del neurodesarrollo, ya que se ha publicado evidencia a favor y en contra de asociación con autismo y dispraxia (30,34). En función de la dosis, se ha notificado una prevalencia de defectos congénitos del 2 % con dosis menores de 300 mg al día y del 4,5 % con dosis superiores (35). No se ha demostrado relación entre la dosis del fármaco y la aparición de alteraciones del neurodesarrollo (30).

Oxcarbazepina: la prevalencia de anomalías asociadas con la oxcarbazepina se estima en 2,39 %, similar a la población gestante sin epilepsia (12,5). Existe controversia entre la exposición intrauterina a la lamotrigina y la alteración del neurodesarrollo, ya que se ha publicado evidencia a favor y en contra de asociación con autismo y dispraxia (18,32). No se ha establecido relación entre la dosis y el riesgo de defectos congénitos y alteraciones del neurodesarrollo (12,35).

Fenobarbital: la prevalencia de anomalías asociadas con el fenobarbital se estima en 7,10 % principalmente cardiopatías y defectos orofaciales (12,35). En función de la dosis, se ha notificado una prevalencia de defectos congénitos del 5,4 % con dosis menores de 150 mg al día y del 13,7 % con dosis mayores a 150 mg al día.

Fenitoína: la prevalencia de anomalías asociadas con la fenitoína se estima en 6,26 % (12,32,35). La fenitoína se ha asociado con un aumento significativo de defectos congénitos, principalmente cardiopatías, queilosquisis y pie tálipe. No se ha establecido relación entre la dosis y el riesgo de defectos congénitos y alteraciones del neurodesarrollo.

Primidona: La prevalencia de anomalías asociadas con la primidona se estima en 8,49 %, principalmente hipospadias, queilosquisis y pie tálipe (12,35). No se ha establecido relación entre la dosis y el riesgo de defectos congénitos y alteraciones del neurodesarrollo.

Topiramato: La prevalencia de anomalías asociadas con el topiramato se estima en 4,28 % (12,32,35). Se ha relacionado con un aumento del riesgo de malformación mayor, como los defectos craneofaciales. Existe controversia entre la exposición intrauterina a la lamotrigina y la alteración del neurodesarrollo, ya que se ha publicado evidencia a favor y en contra (30, 34). No se ha establecido relación entre la dosis y el riesgo de defectos congénitos y alteraciones del neurodesarrollo (12,35).

Zonisamida: La prevalencia de anomalías asociadas con la zonisamida se estima en 0,28 % (12,35). No se ha asociado con un aumento en la tasa de defectos congénitos y alteraciones del neurodesarrollo.

Ácido valproico: la prevalencia de malformaciones asociadas con el ácido valproico se estima en 10,93 % (12, 32, 35). Se ha asociado con un aumento de defectos del tubo neural, craneofaciales, cardiopatías, de tipo esquelético, hipospadias o pie tálpe. La exposición al ácido valproico intraútero se ha relacionado con autismo, dispraxia, trastornos del lenguaje, cognitivos y psicomotor (34). La tasa de defectos congénitos es de 6,7 % con dosis menores de 600 mg al día en comparación con el 10.4 % a dosis de 700 a 1 500 mg al día, y de 24,2 % a dosis mayores de 1 500 mg al día (35).

En caso de pacientes que ameriten politerapia (12,34), se ha reportado que la combinación de lamotrigina y levetiracetam, en comparación con ácido valproico en monoterapia, tiene menor tasa de defectos congénitos y alteraciones del neurodesarrollo. Las combinaciones de fenobarbital y fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, carbamazepina y fenitoína, fenobarbital y ácido valproico, fenitoína y primidona, fenitoína y ácido valproico, carbamazepina y ácido valproico, carbamazepina y clonazepam, fenobarbital y fenitoína y primidona y fenobarbital más primidona, tienen un aumento del riesgo de anomalías de 1,5 a 2 veces.

Los defectos congénitos que se pueden presentar con los MAE se dividen en mayores y menores (11,12). Entre los mayores tenemos defectos del tubo neural, cardiopatías, queilosquisis y palatosquisis,

hipospadias, hidrocele, criptorquidia, hernia diafragmática, estenosis hipertrófica del píloro, hernia inguinal/umbilical/femoral, craneosinostosis, luxación congénita de cadera. Entre las menores tenemos hipoplasia digital distal, hipoplasia ungueal, úvula bífida, clinodactilia, hiperextensión articular, hipoplasia nasal, puente nasal amplio, hipertelorismo, estrabismo, ptosis palpebral, narinas antevertidas, epicanto, laxitud articular asociada con asimetría torácica, *genu valgum*, pie plano, pie tálpe, diástasis de rectos, luxación congénita de cadera, alteraciones dentales. El riesgo de defectos congénitos mayores se incrementa de acuerdo al número de MAE que recibe la mujer durante el embarazo 3,1 % en monoterapia, 5,8 % con dos MAE y 8,3 % con tres o más MAE, pudiendo llegar hasta un 25 %. Los defectos congénitos mayores que más se relacionan son los defectos del tubo neural, las cardiopatías, la queilosquisis, la palatosquisis y los defectos urogenitales (11,12). Se ha descrito en menor medida anomalías del tracto gastrointestinal (atresias intestinales) (6).

Los MAE aumentan el riesgo de presencia de defectos del tubo neural hasta 14 veces (6,12,36), particularmente en caso de uso de ácido valproico y carbamazepina. Los más comunes son los mielomeningoceles (principalmente lumbosacros), malformación de Arnold-Chiari, disrafismos cerebrales y medulares como el encefalocele y cefalocele, en menor medida secuencia acrania-exencefalia-anencefalia, otras patologías asociadas del sistema nervioso central descritas son la microcefalia y la ventriculomegalia. En el caso de las cardiopatías aumenta el riesgo hasta 3 veces, las más comúnmente observadas son defectos del *septum* atrial, defectos del *septum* ventricular, tetralogía de Fallot, coartación de la aorta, *ductus* arterioso persistente y estenosis pulmonar, estenosis aórtica, hipoplasia válvula mitral (11). La queilosquisis y la palatosquisis se observa en 1,4 % de hijos de madres epilépticas que toman MAE y los defectos urogenitales en 1,7 % (hipospadias el más frecuente).

El dismorfismo facial se encuentra en 52 %-70 % de los hijos nacidos de madres epilépticas tratadas con carbamazepina, fenitoína, ácido valproico o combinaciones de estos MAE. Dicho dismorfismo

facial es parte del síndrome anticonvulsivante fetal caracterizado además por crecimiento fetal restringido, defectos congénitos mayores y menores, microcefalia y alteración cognitiva (11).

En el caso de la fenitoína, los hallazgos son crecimiento fetal restringido, trastornos del aprendizaje y desarrollo, hipoplasia digital distal y anomalías craneofaciales tipo pestañas prominentes, deficiencia medial de las cejas, hipertelorismo, ptosis palpebral, estrabismo, epicanto, puente nasal amplio, nariz pequeña y antevertida, filtro largo y superficial, baja implantación de las orejas, boca amplia, labio superior delgado (11).

En el caso de la carbamazepina, los hallazgos son hipoplasia ungueal, alteración del neurodesarrollo y anomalías craneofaciales tipo microcefalia, labio superior delgado, fisuras palpebrales inclinadas y antevertidas, epicanto, nariz pequeña, filtro largo y superficial, alas nasales hipoplásicas, barbilla pequeña y angular, columela prominente (11).

En el caso del ácido valproico, las anomalías craneofaciales son tipo epicanto, nariz pequeña antevertida, surco infraorbitario, deficiencia medial de la ceja, narinas antevertidas, filtro poco profundo y delgado, puente nasal superficial, labio superior grande y grueso, labio inferior pequeño y delgado, boca hacia abajo (11). Es importante en base a los defectos congénitos antes mencionados, sintetizar las anomalías más comúnmente encontradas en feto de madre epiléptica con exposición *in utero* a MAE (11) (Figura 1).

Alteraciones del neurodesarrollo

Dean y col. (26), encontraron que la prevalencia de alteraciones del neurodesarrollo es de 26 % en niños con exposición *in utero* y durante la lactancia a MAE y de un 10,8 % en los no expuestos. Un metaanálisis de Veroniki y col. (35) con respecto a la presencia de alteraciones en el neurodesarrollo con exposición *in utero* y durante la lactancia a MAE, que incluyó 5 100 niños en 29 estudios de cohorte que evaluaron 18 esquemas de tratamiento en cuanto al retraso en el desarrollo cognitivo, encontró que solamente el ácido valproico tuvo



Figura 1. Defectos congénitos más comúnmente encontrados en feto de madre epiléptica con exposición *in utero* a MAE.

diferencia estadística significativa en comparación con el control con un aumento del riesgo de 7,4 veces.

En cuanto al diagnóstico de autismo y/o dispraxia (35), dicho metaanálisis incluyó 2 551 niños en 5 estudios de cohorte que evaluaron 12 esquemas de tratamiento, encontrando que en comparación con el control la oxcarbazepina aumentó el riesgo de diagnóstico de autismo y/o dispraxia 13,51 veces, el ácido valproico 17,29 veces, lamotrigina 8,88 veces y la combinación de lamotrigina y ácido valproico 132,7 veces.

Referente al retraso en el desarrollo psicomotor (35), dicho metaanálisis incluyó 1 145 niños en 11 estudios de cohorte que evaluaron

18 esquemas de tratamiento, encontrando que el ácido valproico aumentó el riesgo de diagnóstico de retraso en el desarrollo psicomotor en comparación con el control 4,16 veces, mientras que la combinación carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico 19,12 veces.

Al evaluar el retraso en el lenguaje (35), dicho metaanálisis incluyó 509 niños en 5 estudios de cohorte que evaluaron 5 esquemas de tratamiento, encontraron que el ácido valproico aumentó el riesgo de diagnóstico de retraso en el lenguaje en comparación con el control en 7,95 veces.

En torno al trastorno de déficit de atención e hiperactividad (35), dicho metaanálisis incluyó 816 niños en 5 estudios de cohorte que evaluaron 7 esquemas de tratamiento, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa con el grupo control.

En lo concerniente a la presencia de convulsiones neonatales (35), dicho metaanálisis incluyó 1 estudio de cohorte que incluyó 72 niños comparando ácido valproico y lamotrigina, sin encontrar diferencias significativas

Por último, en cuanto a la discapacidad social (35), dicho metaanálisis incluyó 422 niños en 1 estudio de cohorte que evaluó 5 esquemas de tratamiento, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa con el grupo control.

Al comparar los resultados de Veroniki y col. (35), con los hallazgos del metaanálisis de Bromley y col. (36), llegaron a similares conclusiones, si bien, Bromley y col. (36) concluyeron que no había suficiente evidencia en cuanto a la presencia o ausencia de alteraciones en el neurodesarrollo con la exposición *in utero* o durante la lactancia a MAE de nueva generación como la lamotrigina y el levetiracetam. El uso de lamotrigina no fue relacionado con alteraciones del neurodesarrollo en la revisión de Bromley y Baker (37), así como no se encontraron alteraciones en el puntaje de coeficiente intelectual con lamotrigina en el estudio de cohorte de Baker y col. (38). Tampoco se encontraron riesgo de alteraciones del neurodesarrollo con levetiracetam (39). El uso de ácido valproico en monoterapia y la politerapia (aún con uso de MAE de nueva generación como lamotrigina) están asociados con el

mayor riesgo de presentar alteraciones del neurodesarrollo incluyendo menores puntajes de coeficiente intelectual (35,36).

Entre los factores limitantes de ambos metaanálisis está la falta de disponibilidad de datos en cuanto a edad materna, coeficiente intelectual materno y paterno, uso de alcohol y tabaco, falta de grupos controles o la asociación con otros factores de riesgo obstétricos, como es el caso del crecimiento fetal restringido, trastornos hipertensivos del embarazo o prematuridad, con efectos sobre el neurodesarrollo en gestantes con epilepsia, independientemente del uso del esquema de MAE empleado (35-43). Se debe tomar en cuenta que factores socioeconómicos, pueden favorecer las alteraciones del neurodesarrollo y dar falsas asociaciones con los MAE (11).

El estudio de Blotière y col. (43), no encontró evidencia de riesgo de alteraciones de neurodesarrollo con el uso de MAE, exceptuando el ácido valproico. El puntaje promedio de coeficiente intelectual de niños con exposición *in utero* a MAE los 6 años tiende a ser más bajo en comparación con los que no estuvieron expuestos (38). Se ha encontrado consistentemente disminución de puntaje promedio de coeficiente intelectual en niños con exposición *in utero* a ácido valproico promedio de hasta 10 puntos en comparación con otros MAE (38).

Respecto a las crisis epilépticas durante la gestación se ha encontrado evidencia contradictoria (11,44-46). Los estudios de Emery-Vajda y col. (44), mostró que los niños expuestos a convulsiones maternas durante el embarazo tienen un mayor riesgo de presentar alteraciones del neurodesarrollo, incluyendo retardo cognitivo. En otro estudio de Katz, Pacia y Devinsky (45), esta relación no fue evidente. Li y Meador (41), al igual que Oyen (46), reportan que madres con frecuentes crisis epilépticas durante la gestación de presentar alteraciones del neurodesarrollo.

Se ha planteado cambios en la lateralización del cerebro en base a una discreta disminución del porcentaje de niños con exposición a MAE *in utero* como el ácido valproico y la lamotrigina cuya mano dominante es la derecha, en relación a grupo control (86 versus 93 %), así como mayor tendencia a mediciones desfavorables en habilidades verbales en

comparación con habilidades no verbales (47). El coeficiente intelectual de niños a los seis años de edad con exposición *in utero* a MAE, tuvo mayor puntaje en aquellos que recibieron ácido fólico periconcepcional en comparación con aquellos que no lo recibieron (47-50).

En base a lo previamente reportado, es importante integrar sintéticamente la exposición de fetos de madre epiléptica expuestos a MAE *in utero* con el riesgo de defectos congénitos, los mecanismos de teratogenicidad propuestos y el riesgo de alteraciones del neurodesarrollo (Cuadro 1).

Cuadro 1. Integración de la exposición a medicamentos antiepilépticos de fetos de madre epiléptica, con los, mecanismos de teratogenicidad propuestos, riesgo de defectos congénitos y riesgo de alteraciones del neurodesarrollo.

| Medicamento antiepiléptico | Mecanismos de teratogenicidad propuestos | Riesgo de defectos congénitos | Riesgo de alteraciones del desarrollo |
|---|--|---|--|
| Medicamento convencional o de nueva generación (evitar ácido vaprico) | Compuestos epóxidos | Defectos congénitos mayores (defectos del tubo neural, cardiopatías, que il o s q u i s i s , p a l a t o s q u i s i s urogenitales) | Retraso desarrollo cognitivo |
| | Deficiencia de folatos | | Autismo y/o dispraxia |
| | Hipoxia/reoxigenación embrionaria | | |
| Monoterapia o politerapia | Inducción de apoptosis neural | Defectos congénitos menores (principalmente dismorfismo facial y anomalías músculo esqueléticas) | Retraso en el desarrollo psicomotor |
| Dosis del medicamento antiepiléptico | Susceptibilidad genética | | Retraso en el lenguaje |
| Medición de niveles plasmáticos del medicamento antiepiléptico | Discapacidad en la maduración fisiológica de las sinapsis neuronales | Dismorfismo facial | |
| Uso de ácido fólico 12 semanas preconcepcional o periconcepcional | Activación receptores GABA y/o Bloqueo receptores NMDA | Síndrome anticonvulsivante fetal (Mculoesqueléticas) | Puntaje promedio más bajo de coeficiente intelectual |
| | | Dismorfismo facial | |
| Niveles plasmáticos de folatos | Cambios epigenéticos (trastornos neurosiquiátricos) | Síndrome anticonvulsivante fetal | Cambios en la lateralización del cerebro |

CONCLUSIONES

La epilepsia representa un reto desde el período preconcepcional para el obstetra, debido al riesgo aumentado de complicaciones obstétricas que conllevan incremento de la morbimortalidad materna, fetal y perinatal. Amerita un control prenatal con énfasis en la vigilancia del patrón de crecimiento fetal y el cribado precoz de defectos congénitos, particularmente defectos mayores como los del tubo neural, cardiopatías, queilosquisis, palatosquisis y urogenitales. Los MAE convencionalmente se han relacionado con aumento marcado del riesgo de defectos congénitos y alteraciones del neurodesarrollo.

La dosificación de ácido fólico desde el período preconcepcional con medición de niveles plasmáticos de folatos, evitar el uso de ácido valproico, la monoterapia a la mínima dosis eficaz posible de MAE, preferiblemente de nueva generación como la lamotrigina o el levetiracetam, con mejor perfil de seguridad fetal, la medición de niveles plasmáticos de MAE, disminuyen la ocurrencia y gravedad bajo varios mecanismos de teratogenicidad propuestos de defectos congénitos, así como de alteraciones del neurodesarrollo.

En vista de la ausencia de guías clínicas para el manejo de la gestación en madre epiléptica en los protocolos nacionales para los cuidados prenatales y la atención obstétrica de emergencia, el mejoramiento del resultado perinatal para el feto expuesto a MAE *in utero*, en cuanto a la ocurrencia y gravedad de defectos congénitos y alteraciones del neurodesarrollo, pasa por la revisión crítica de la evidencia y la implementación de las recomendaciones en un trabajo integrado y dirigido del equipo de salud perinatal responsable de la atención de la madre epiléptica, que actúe desde el período preconcepcional con seguimiento a corto, mediano y largo plazo posterior al nacimiento.

DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses durante la realización del presente trabajo.

REFERENCIAS

1. Méndez-Quijada J, Mata-Vallenilla J, Márquez A. Status epilepticus en el embarazo: un estudio en diez casos. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2008 [citado 16 de abril de 2023]; 68(3): 150-4. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322008000300003&lng=es.
2. Méndez-Quijada J, Mata-Vallenilla J, Villarroel W. Estado epiléptico: dos episodios en un embarazo. Reporte de caso. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2006 [citado 16 de abril de 2023]; 66(3):197-199. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322006000300011&lng=es.
3. Sulbarán A, Ferrer-Ocando O, Arteaga de Vizcaíno M, Medina A. Evaluación clínica y conducta terapéutica en pacientes embarazadas con epilepsia. *Multiciencias* [Internet]; 2007 [citado 16 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/904/90470312.pdf>.
4. Etemad L, Moshiri M, Adel-Moallem S. Epilepsy drugs and effects on fetal development: Potential mechanisms. *J Res Med Sci*. 2012;17(9):876-881.
5. Ministerio del Poder Popular para la Salud, Fondo de Población de Naciones Unidas, Organización Panamericana de la Salud, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Protocolos de atención. Cuidados prenatales y atención obstétrica de emergencia. Caracas: UNICEF [Internet]; 2013 [citado 16 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.unicef.org/venezuela/media/801/file/Protocolos%20de%20atenci%C3%B3n.%20Cuidados%20prenatales%20y%20atenci%C3%B3n%20obst%C3%A9trica%20de%20emergencia.pdf>.
6. Hernández S, García-Penche I, Guirado L, Gómez O, Eixarch E, Carreño M, et al. Epilepsia y gestación. Barcelona, España: Hospital Clínic [Internet]; 2021 [actualizado 22 de julio de 2021; citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/epilepsia-y-gestacion.html>.

7. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology*. 2006;66(3):354-360. doi: 10.1212/01.wnl.0000195888.51845.80.
8. Tangenelli P, Ragesta G. Epilepsy, pregnancy and major birth anomalies: An Italian prospective, controlled study. *Neurology*. 1992;42(Suppl 5):89-93.
9. Méndez-Quijada J, Faoro A, Fernández P, Borregales J. Status epilepticus en el embarazo. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Arch Venez Psiquiatr Neurol*. 1988;34:81-86.
10. Méndez-Quijada J, Faoro A, Juvinao N. Status epilepticus in pregnancy. A case report. *J Reprod Med*. 1990;35:289-291.
11. Vélez A, Ortiz P, Sandoval C. Problemas de los hijos de madres con epilepsia. *Acta Neurol Colomb*. 2005;21(1):73-81.
12. Lozano-Vidal M, Carmona Domínguez E. *Ginecol Obstet Mex*. 2023;91(2):109-118. doi: 10.24245/gom.v91i2.8453.
13. Lindhout D, Omtzigt JG. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: Implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia*. 1994;35(Suppl4):S19-28. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb05952.x.
14. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology*. 2003;60(4):575-579. doi: 10.1212/01.wnl.0000044157.28073.dc.
15. Jhaveri MS, Wagner C, Trepel JB. Impact of extracellular folate levels on global gene expression. *Mol Pharmacol*. 2001;60(6):1288-1295. doi: 10.1124/mol.60.6.1288.
16. Afshar M, Moallem SA, Baharara J, Takjo T. The protective role of folic acid on teratogenic effect of Carbamazepine in Balb/c mice. *J Gorgan U Med Sci*. 2010;12(3):1-9.
17. Zhu M, Zhou S. Reduction of the teratogenic effects of phenytoin by folic acid and a mixture of folic acid, vitamins, and amino acids: A preliminary trial *Epilepsia*. 1989;30(2):246-251. doi: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05462.x.

18. Schardein JL, Dresner AJ, Hentz DL, Petrere JA, Fitzgerald JE, Kurtz SM. The modifying effect of folinic acid on diphenylhydantoin-induced teratogenicity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1973;24(1):150-158. doi: 10.1016/0041-008x(73)90190-7.51.
19. Sullivan FM, McElhatton PR. Teratogenic activity of the antiepileptic drugs phenobarbital, phenytoin, and primidone in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1975;34(2):271-282. doi: 10.1016/0041-008x(75)90032-0.52.
20. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1608-1614. doi: 10.1056/NEJM200011303432204.
21. Gos MJ, Szepecht-Potocka A. Genetic basis of neural tube defects. II. Genes correlated with folate and methionine metabolism. *J Appl Genet.* 2002;43(4):511-524.
22. Azarbayjani F, Danielsson BR. Embryonic arrhythmia by inhibition of HERG channels: A common hypoxia-related teratogenic mechanism for antiepileptic drugs? *Epilepsia.* 2002;43(5):457-468. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.28999.x.
23. Dean JC, Moore SJ, Osborne A, Howe J, Turnpenny PD. Fetal anticonvulsant syndrome and mutation in the maternal MTHFR gene. *Clin Genet.* 1999;56(3):216-220. doi: 10.1034/j.1399-0004.1999.560306.x.
24. Jergil M, Forsberg M, Salter H, Stockling K, Gustafson AL, Dencker L, et al. Short-time gene expression response to valproic acid and valproic acid analogs in mouse embryonic stem cells. *Toxicol Sci.* 2011;121(2):328-342. doi: 10.1093/toxsci/kfr070.
25. Chang SI, McAuley JW. Pharmacotherapeutic issues for women of childbearing age with epilepsy. *Ann Pharmacother.* 1998; 32(7-8):794-801. doi: 10.1345/aph.17253.
26. Dean J, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet.* 2002;39(4):251-259. doi: 10.1136/jmg.39.4.251

27. Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson T, Koren G. Malformation rates in children of women with epilepsy. *Drug Saf.* 2004;27(3):197-202. doi: 10.2165/00002018-200427030-00004.
28. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Gen* 2000;37(7):489-497. doi: 10.1136/jmg.37.7.489.
29. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: Congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD010224. doi: 10.1002/14651858.CD010224.pub2.
30. Penovich PE, Eck KE, Economou VV. Recommendations for the care of women with epilepsy. *Cleve Clin J Med.* 2004;71(Suppl 2):S49-57. doi: 10.3949/ccjm.71.suppl_2.s49.
31. Knight R, Wittkowski A, Bromley RL. Neurodevelopmental outcomes in children exposed to newer antiseizure medications: A systematic review. *Epilepsia.* 2021;62(8):1765-1779. doi:10.1111/EPI.16953.
32. Veroniki AA, Cogo E, Ríos P, Straus S, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: A systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med.* 2017;15(1):95. doi: 10.1186/s12916-017-0845-1.
33. Gaily E. Minor anomalies and effects on psychomotor development associated with maternal use of antiepileptic drugs. In: Tomson T GL, Sillanpää M, Johannessen S, editors. *Epilepsy and Pregnancy*. Petersfield, England: Wrightson Biomedical Publishing; 1997.p.63-70.
34. Dean JC, Moore SJ, Turpenny PD. Developing diagnostic criteria for the fetal anticonvulsant syndromes. *Seizure.* 2000;9(3):233-234. doi: 10.1053/seiz.2000.0392.
35. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus S, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: A systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7(7): e017248. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017248.

36. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ. Treatment for epilepsy in pregnancy: Neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10): CD010236. doi: 10.1002/14651858.CD010236.pub2.
37. Bromley R, Baker G. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure.* 2017;44(1):225-231. doi: 10.1016/j.seizure.2016.10.006.
38. Baker G, Bromley R, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology.* 2015; 84(4): 382-90. doi: 10.1212/WNL.0000000000001182.
39. Bromley R, Calderbank R, Cheyne CP, Rooney C, Trayner P, Clayton-Smith J, et al. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology.* 2016;87(18):1943-1953. doi: 10.1212/WNL.00000000000003157.
40. Chen D, Hou L, Duan X, Peng H, Peng B. Effect of epilepsy in pregnancy on fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(3):421-427. doi: 10.1007/s00404-017-4404-y.
41. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2022;28(1):34-54. doi: 10.1212/CON.0000000000001056.
42. Darmawan K, Panelli D. Contemporary management of epilepsy in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2023;35(2):87-93. doi: 10.1097/GCO.0000000000000844.
43. Blotière PO, Miranda S, Weill A, Mikaeloff Y, Peyre H, Ramus F, et al. Risk of early neurodevelopmental outcomes associated with prenatal exposure to the antiepileptic drugs most commonly used during pregnancy: A French nationwide population-based cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(6):e034829. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034829.
44. Emery-Vajda F, O'Brien T, Graham J, Hitchcock A, Lander C, Eadie M. Preexisting illness, fetal malformation, and seizure control rates in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020;103(PtA):106481. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106481.

45. Katz J, Pacia S, Devinsky O. Current Management of Epilepsy and Pregnancy: Fetal Outcome, Congenital Malformations, and Developmental Delay. *Epilepsy Behav.* 2001;2(2):119-123. doi: 10.1006/ebch.2001.0158.
46. Oyen N, Vollset SE, Eide MG, et al. Maternal epilepsy and offspring's adult intelligence: A population-based study from Norway. *Epilepsia* 2007;48(9):1731-1738. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01130.x.
47. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): A prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):244-252. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X.
48. Meador KJ, Pennell PB, May RC, Brown CA, Baker G, Bromley R, et al. Effects of periconceptional folate on cognition in children of women with epilepsy: NEAD study. *Neurology.* 2020;94(7):e729-e740. doi: 10.1212/WNL.00000000000008757.
49. Herzog AG, MacEachern DB, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Davis AR. Folic acid use by women with epilepsy: Findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsy Behav.* 2017;72(1):156-160. doi: 10.1016/j.yebeh. 2017.05.007.
50. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253(1):312-319. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.012.