



Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Embarazo y epilepsia en Argentina

Silvia Kochen^{a,b,*}, Constanza Salera^a y Josef Seni^a

^a Centro de Epilepsia, División de Neurología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

^b Laboratorio de Epilepsia, Instituto de Biología Molecular E. de Robertis (IBCN), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, CONICET, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de enero de 2011

Aceptado el 21 de febrero de 2011

On-line el 23 de julio de 2011

Palabras clave:

Epilepsia

Género

Mujeres

Embarazo

FAE

Planificación familiar

Países subdesarrollados

R E S U M E N

Este es el primer estudio prospectivo realizado en Argentina y América Latina que investiga en una población de mujeres embarazadas con diagnóstico de epilepsia, que reciben fármacos antiepilépticos (FAE), el impacto de la epilepsia en el embarazo y en los recién nacidos. Noventa y cuatro mujeres fueron estudiadas prospectivamente en el Centro de Epilepsia. De las 94 mujeres examinadas en este estudio solo el 10% planificó su embarazo y recibió ácido fólico antes de la concepción.

Más de la mitad de las mujeres en nuestro estudio estaban en monoterapia, los fármacos prescritos con mayor frecuencia fueron carbamazepina y ácido valproico. El 90,4% de las mujeres tuvo un embarazo y parto normales. Hubo un 8,5% de abortos espontáneos. Las malformaciones congénitas mayores (MCM) se detectaron en el 10,6% de los recién nacidos en el momento del nacimiento (en la población general varía entre 1,6 a 3,2%). Existe escasa información en nuestra región sobre el grupo de población investigado. Los resultados de esta investigación contribuirán a mejorar el desconocimiento que existe sobre esta población y permitirá implementar conductas diagnósticas y de tratamiento adecuadas.

© 2011 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pregnancy and epilepsy in Argentina

A B S T R A C T

This is the first prospective study carried out in Argentina and Latin America to provide the impact of epilepsy throughout the childbearing years life of women, and pregnancy outcome in a population of pregnant women with diagnosis of epilepsy and AEDs. Ninety-four women were studied prospectively at the Epilepsy Center, the largest in Argentina. Of the 94 women examined in this study only 10% planned their pregnancy and received folic acid before conception.

More than half of women in our study were on monotherapy, with the most frequently prescribed drugs being carbamazepine and valproic acid. In all, 90.4% of the women had a

Keywords:

Epilepsy

Gender

Women

Pregnancy

AEDs

Family planning

Developing country

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: skochen@retina.ar (S. Kochen).

1853-0028/\$ - see front matter © 2011 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.neuarg.2011.02.001

normal pregnancy and delivery. There were 8.5% spontaneous abortions. Major congenital malformations (MCM) was detected in 10.6% of newborns at birth; in the general population it varies between 1.6-3.2%. The results from this study are helpful in the highlighting correct gaps in knowledge in this population group.

© 2011 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La epilepsia es el más común de los trastornos neurológicos serios y una de las enfermedades no transmisibles de mayor prevalencia en el mundo^{1,2}. Más de cuatro quintas partes de los 50 millones de personas diagnosticadas de epilepsia viven en países subdesarrollados. Las personas con epilepsia siguen siendo estigmatizadas y tienen una menor calidad de vida que las personas con otras enfermedades crónicas. La epilepsia tiene diferentes implicaciones para la vida y el bienestar de los hombres y mujeres; una de las principales es el cuidado que debe darse a las mujeres con epilepsia durante el embarazo y durante todas las fases de su vida reproductiva. Un informe reciente de la Organización Mundial de la Salud sobre la desigualdad de género en salud indica que las mujeres tienen una mayor exposición y vulnerabilidad a los riesgos, y un acceso limitado a la atención de la salud y de la información³. Hay escasa información relacionada con el cuidado clínico de las mujeres con epilepsia en Argentina y, en general, en América Latina. En este contexto el objetivo principal de este estudio fue investigar el impacto de la epilepsia a lo largo de los años reproductivos de la vida de las mujeres y en los resultados del embarazo.

Métodos

Población

Esta investigación se realizó en el Centro de Epilepsia, División de Neurología del Hospital Ramos Mejía (CE), que es el centro con mayor número de pacientes registrados en Argentina. Actúa como centro de referencia y los pacientes son referidos al CE por los Servicios de Neurología de diferentes partes del país; una minoría de los pacientes también se asisten en el CE de forma espontánea.

Las mujeres admitidas en este estudio fueron todas examinadas por el mismo grupo de neurólogos que diagnosticó la epilepsia y realizó el seguimiento durante el embarazo y hasta un año después del parto.

A todas las pacientes que participaron en este estudio se les pidió completar un cuestionario autoadministrado, con el objetivo de conseguir más información en aspectos relacionados con cuestiones de género, planificación familiar, uso de anticonceptivos y la información sobre los riesgos de la epilepsia y el potencial de los efectos de los antiepilépticos.

El estudio se llevó a cabo con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Ramos Mejía, de conformidad con las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1964. Todas las participantes firmaron un consentimiento informado.

Selección de las pacientes

Entre diciembre de 2002 y junio de 2009 129 mujeres con diagnóstico de epilepsia y que recibían tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) fueron ingresadas en el consultorio de epilepsia y embarazo (EE), creado en 2002. Desde 2002 el EE ha realizado divulgación de sus actividades en los Congresos Nacionales de Neurología, los Congresos de la Epilepsia, en su página Web y a través de los medios de comunicación. La información del EE también estuvo presente en la sala de espera del CE. En estos anuncios se dejó claro que las pacientes podían asistir al EE sin cita previa si estaban embarazadas o planeaban quedarse embarazadas. El personal de la Unidad de Obstetricia del hospital también fue informado de las actividades del EE.

En este estudio 94 mujeres embarazadas que tomaban FAE en el momento de la concepción se incluyeron de forma prospectiva de acuerdo con los siguientes criterios:

1. Mujeres con edades comprendidas entre los 18-40 años.
2. Diagnóstico clínico de epilepsia.
3. Tratamiento con FAE.
4. Embarazo confirmado.
5. Acuerdo en completar el cuestionario.
6. Seguimiento cada trimestre hasta el parto.

Diagnóstico de epilepsia

Todas las pacientes incluidas en este estudio se sometieron a una evaluación clínica completa que permitió analizar la semiología de las crisis. Estudios adicionales, incluyendo EEG interictal y RM, fueron utilizados para confirmar el tipo de epilepsia, de acuerdo con la normativa de los procedimientos médicos estándar⁴.

Diagnóstico de embarazo

Todas las mujeres incorporadas en el EE siguieron un protocolo prospectivo de acuerdo al EURAP, que es un registro internacional de fármacos antiepilépticos y embarazo⁵. Nuestro EE es el coordinador nacional de EURAP. La mayoría de las pacientes fueron remitidas al EE por un epileptólogo del CE, mientras que otras llegaron de manera espontánea en respuesta a la divulgación. El protocolo del EURAP fue utilizado desde el inicio del estudio. En el mismo se consignan todos los aspectos relacionados con la epilepsia, el embarazo, el parto y el recién nacido (hasta un año de edad) de forma prospectiva, así como la información sobre datos demográficos de la paciente, el tipo de epilepsia, la frecuencia de las crisis, antecedentes familiares de malformaciones, los detalles del tratamiento, el tipo de FAE y la dosis durante el seguimiento, la fecha de inicio de

ácido fólico (AF), los resultados de la ecografía u otros métodos de diagnóstico prenatal como la amniocentesis y se consignan posibles factores de riesgo. Los datos de seguimiento se recogieron una vez por trimestre, en el momento del nacimiento y un año después del parto.

El neonatólogo actuante informa de las anomalías observadas en los recién nacidos. La evaluación final y la clasificación del tipo de malformación se llevó a cabo por la comisión central del proyecto de EURAP, de acuerdo a la codificación de EUROCAT^{6,7}.

Aspectos de género

Con el fin de evaluar los aspectos cualitativos relacionados con el género como la planificación familiar, el uso de anticonceptivos y la información sobre los riesgos potenciales de la epilepsia y los efectos de los FAE, se utilizó un cuestionario autoadministrado que fue diseñado para este fin (tabla 1). En el cuestionario también se abordaron aspectos relacionados con la vida social, el estado civil y el empleo. Todas las pacientes incluidas en este estudio completaron la encuesta.

Análisis estadístico

El test de Student se utilizó para comparar variables cuantitativas y la prueba exacta de Fisher para la comparación de variables cualitativas. La regresión logística binaria, la Odds ratio (OR) y el intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) se aplicó a las variables cualitativas. El programa SPSS para Windows (versión 10.0) se utilizó para el análisis estadístico.

Resultados

Se seleccionaron de forma prospectiva 94 mujeres embarazadas con diagnóstico de epilepsia que estaban recibiendo fármacos antiepilépticos entre diciembre de 2002 y junio de 2009. Siete pacientes fueron excluidas debido a que aún cursaban el embarazo, y 28 de las pacientes no continuaron con el seguimiento.

La encuesta (tabla 1) mostró que el 90% (n=85) de las mujeres estudiadas no había planeado su embarazo; esta tasa es similar a la observada en la población general⁸. Cuando se les preguntó si utilizaban algún método anticonceptivo el 80% (n=75) de las pacientes respondió negativamente; sin embargo, cuando se les preguntó si sus parejas utilizaban algún método anticonceptivo el 60% (n=56) de ellas afirmó que utilizaban métodos de barrera como método anticonceptivo. Esta aparente contradicción puede deberse a la falta de información y educación sexual. En relación con la epilepsia el 90% (n=84) de las mujeres estaban preocupadas por la «salud» de sus hijos y los efectos tóxicos de los FAE utilizados durante el embarazo. Sin embargo, sólo una paciente tenía antecedentes de un embarazo interrumpido voluntariamente, probablemente porque el aborto es ilegal en Argentina.

Información sobre planificación familiar fue recibida por sólo el 60% (n=57) de las pacientes, y la mayoría durante el embarazo. En relación con el empleo el 30% (n=25) de las pacientes estaban empleadas, el 12% (n=11) estaban

Tabla 1 – Cuestionario autoadministrado

Preguntas	Pacientes (porcentaje)
1- La epilepsia es una enfermedad que puede afectar: (marque todas las opciones que le parezcan)	
0- Nada	
1- Embarazo	75 (80%)
2- Su propia salud	-
3- La salud del bebé	84 (90%)
4- El nacimiento	56 (60%)
5- Sexualidad	-
2- Las drogas antiepilépticas, usadas para tratar la epilepsia, pueden afectar: (marque todas las opciones que le parezcan)	
0- Nada	
1- Embarazo	40%
2- Su propia salud	-
3- La salud del bebé	84 (90%)
4- El nacimiento	56 (60%)
5- Sexualidad	-
3- ¿Que clase de método usa para evitar tener hijos?	
1- Profiláctico	10 (9%)
2- Píldoras anticonceptivas	9 (8%)
3- Otro	
4- Ninguno	75 (80%)
4- ¿Usted planificó su embarazo?	
1- Sí	9 (10%)
2- No	85 (90%)
5- ¿Cuándo fue la primera vez que usted habló con su neurólogo sobre la posibilidad de tener hijos?	
1- En la primera visita	
2- Después de varias visitas	10 (10%)
3- Durante el embarazo	47 (50%)
4- Nunca	37 (40%)
6- ¿Ha interrumpido usted alguna vez su embarazo en forma voluntaria?	
1- Sí	1 (1%)
2- No	
7- ¿Su pareja usó algún método anticonceptivo?	
1- Sí	56 p (60%)
2- No	38 p (40%)
8- ¿Tiene usted trabajo?	
1- Sí	28 p (30%)
2- Ama de casa	55 p (58%)
3- No	11 p (12%)
9- ¿Vive usted en pareja?	
1- Sí	70 (75%)
2- No	24 (25%)

desempleadas y el resto de las pacientes se describieron como amas de casa.

En términos de educación el 50% (n=47) de las pacientes había alcanzado un nivel de escuela secundaria, que es similar a la población general⁹. En cuanto al origen étnico el 68% (n=64) de las pacientes eran blancas, el 25% (n=24) eran mixtas y un 6% (n=6) eran indígenas (tabla 2).

En relación con la epilepsia el 70% (n=66) de los pacientes tenían epilepsia focal, el 24,4% (n=23) epilepsia generalizada y el 5,5% (n=5) estaban en la categoría no clasificada (tabla 2).

La frecuencia de crisis durante el segundo y tercer trimestre se comparó con el primer trimestre. Se observó que el 55,3% (n=52) de las pacientes mantuvieron la misma frecuencia de

Tabla 2 – Datos demográficos

	Paciente	Porcentaje
Etnia		
Blanca	64	68%
Mestiza	24	25%
Indígena	6	6%
Nivel de educación		
Primaria	33	35%
Secundaria	47	50%
Terciaria	12	13%
Primaria incompleta	2	2%
Edad gestacional en la admisión		
Primer trimestre	66	70%
Segundo trimestre	24	24%
Tercer trimestre	4	5%
Tipo de epilepsia		
Focal	66	70%
Generalizada	23	24%
No clasificada	5	5%
Frecuencia de crisis		
Igual	52	55%
Mejoría	26	27%
Empeoramiento	16	17%
Tratamiento		
Monoterapia	60	64%
Politerapia	34	36%
Uso de ácido fólico		
Antes del embarazo	9	10%
Después del embarazo	85	90%

crisis, el 27,6% (n = 26) mejoraron y 17% (n = 16) empeoró. Se produjo un caso de estado epiléptico no convulsivo relacionado con una reducción de la dosis de ácido valproico (VPA). El 45% de las pacientes (n = 43) estaban libres de crisis durante todo el embarazo (tabla 2).

Con respecto al tratamiento el 65,9% (n = 62) recibieron monoterapia, el 48,3% (n = 30) fueron tratadas con carbamazepina (CBZ) —el fármaco más utilizado— y el 32,2% (n = 20) fueron tratadas con VPA. En el grupo de pacientes tratadas con politerapia las combinaciones de fármacos más frecuentes fueron VPA y benzodiazepinas (BDZ), CBZ y fenobarbital (PB) y CBZ y VPA. En total el 16% (n = 15) de las pacientes recibió drogas antiepilepticas de «segunda generación» (lamotrigina [LMT], topiramato [TPM], levetiracetam [LVT]: dos pacientes recibieron estos fármacos en monoterapia y 13 pacientes lo recibieron en politerapia. El tratamiento se mantuvo sin cambios en el 54,2% de las pacientes (n = 51), se redujo en un 28,7% (n = 27) de las pacientes que estaban libres de crisis al inicio del embarazo y se aumentó en un 17% (n = 16) de las pacientes que mostraron un incremento en la frecuencia de las crisis.

En el momento de la admisión el 70% (n = 66) de las pacientes estaban en la semana 16 de gestación, el 25,5% (n = 24) estaban en su segundo trimestre y el 4,4% (n = 4) estaban en el tercer trimestre del embarazo. Sólo el 10% (n = 9) recibió suplementos de AF antes de la concepción. Estas mujeres fueron admitidas en el EE para planificación familiar, y esta información se incluyó en el protocolo de cada paciente. Recibió AF durante las primeras 16 semanas de embarazo el 55% (n = 52) de las pacientes.

El 90% (n = 86) de las mujeres tuvieron embarazos y partos normales. Hubo 8 pacientes que presentaron abortos espontáneos. De estas 8 pacientes 4 estaban recibiendo monoterapia con CBZ (1.200 mg/ día, 600 mg/ día, 400 mg/ día y 200 mg/ día), tres estaban recibiendo monoterapia con VPA (800 mg/ día) y la paciente restante recibió politerapia con LMT (450 mg/ día) y clonazepam (CLZ) (2 mg/ d). De las 4 pacientes que recibieron monoterapia con CBZ sólo dos recibieron AF.

En relación con el diagnóstico prenatal solo el 59,6% (n = 56) de las pacientes fueron evaluadas con un examen de ultrasonido de baja resolución, que fue normal en todos los casos analizados. Sólo una paciente fue estudiada para detectar anomalías cromosómicas.

De los 86 nacimientos hubo dos casos de muerte perinatal. Una de las pacientes recibió politerapia con CBZ (1.000 mg/ día) y TPM (200 mg/ día) y la otra fue tratada con CLZ (2 mg/ día). Ninguna de estas pacientes recibió AF, debido a que su embarazo no fue planeado. Las causas de muerte fueron la prematuridad y la aspiración bronquial, respectivamente. No se realizaron autopsias en ninguno de los casos.

MCM se detectaron en el 10,6% (n = 9) de los recién nacidos en el momento del nacimiento. Las ecografías se habían realizado en 8 de las madres de este grupo; todas fueron normales. De estas 9 pacientes tres recibieron monoterapia con VPA, dos pacientes recibieron monoterapia con CBZ, dos pacientes recibieron politerapia con fenitoína y TPM, una paciente recibió politerapia con CBZ y TPM y la última paciente recibió politerapia con CBZ y FB. De este grupo dos pacientes recibieron AF. De todos los nacidos vivos sólo 20 pudieron ser evaluados durante el primer año después del nacimiento. Todos fueron normales.

Conclusiones

Este es el primer estudio prospectivo realizado en Argentina y América Latina para proporcionar información cualitativa sobre las cuestiones de género en una población de mujeres embarazadas con diagnóstico de epilepsia y que reciben FAE.

Noventa y cuatro mujeres embarazadas con diagnóstico de epilepsia que reciben FAE se estudiaron prospectivamente entre diciembre de 2002 y junio de 2009 según el protocolo EURAP, un registro internacional de fármacos antiepilepticos y embarazo⁵. A pesar de que se trató de facilitar el acceso a nuestro EE a las mujeres que estaban embarazadas o planeando quedarse embarazadas, resultó muy difícil convocar a esta población; las razones para esta dificultad no están claras. Una posible causa para esta situación puede obedecer a los temores que la madre puede tener por la salud de su bebé. Como se desprende de las respuestas de la encuesta, muchas mujeres pacientes del CE suspendió el uso de FAE cuando se enteraban de que estaban embarazadas, y regresaban al CE después del parto.

Otra causa posible puede ser un sentimiento de culpa por parte de la madre por no haber planificado el embarazo. Las respuestas al cuestionario indicaron que la mayoría de las mujeres estaban preocupadas principalmente por la «salud» del bebé una vez que se enteraba de su embarazo; sin embargo, sólo el 10% había planificado su embarazo y sólo una paciente reportó la interrupción voluntaria del embarazo.

Los resultados de este estudio son aplicables a otras mujeres no epilépticas de la Argentina, en particular las de la población de menores ingresos, más del 60% de las cuales visitan el hospital. Otros factores que puedan contribuir a estos resultados son la ilegalidad del aborto, la aplicación relativamente reciente de los programas de planificación familiar y el hecho de que sólo un poco más de la mitad de las mujeres habló y recibió información de su neurólogo antes de la concepción y recibió información durante el embarazo. En relación con la epilepsia la mayoría de las pacientes presentaron crisis parciales, al igual que la población del CE⁴. Casi la mitad de las mujeres estuvieron libres de crisis durante todo el embarazo, y la frecuencia de las crisis no cambió durante el mismo. Hubo un caso de estado epiléptico no convulsivo debido a la disminución del FAE. Lo observado en relación con la frecuencia de las crisis es similar a otros trabajos¹⁰⁻¹³. En lo que respecta al tratamiento, un poco más de la mitad de las mujeres estaban en monoterapia y CBZ fue el fármaco más utilizado, seguido de VPA, mientras que en otros trabajos el 77% de las pacientes recibían un solo fármaco⁷. Las combinaciones más frecuentes en el grupo con politerapia fueron VPA y BDZ y CBZ y FB. Recibieron FAE de segunda generación 16% de las pacientes, similar al porcentaje de la población en general del CE. El uso limitado es probablemente debido a su alto coste, y no por consideraciones especiales en relación con el embarazo.

Con relación al embarazo en el momento de la inclusión en el estudio sólo el 10% de las pacientes había planeado su embarazo y recibió suplementación con AF antes de la concepción. El 70% de las mujeres estaban en la semana 16 de gestación o menos. Más de la mitad de las mujeres recibieron AF durante las primeras 16 semanas de embarazo. Una encuesta realizada en 700 mujeres en edad reproductiva en 4 hospitales de Buenos Aires mostró que el 90% no tenía conocimiento de los efectos beneficiosos del AF y no planificaron su embarazo^{14,15}.

De toda la población el 90,4% de las mujeres tuvo un embarazo y parto normal. Hubo un 8,5% de abortos espontáneos. No se pueden sacar conclusiones definitivas por el tamaño de la muestra, sin embargo este hallazgo es similar a los informes de la población general en Argentina¹⁶.

El diagnóstico prenatal fue normal en todos los casos, aunque sólo el 59,6% de las pacientes se realizó un examen de ultrasonido; todos los estudios se llevaron a cabo con equipos de baja resolución. Diferentes investigaciones demostraron que resulta esencial contar con un equipo de ultrasonido de alta definición, para detectar las MCM¹⁷.

Las MCM se detectaron en el 10,6% (n=9) de los recién nacidos en el momento del nacimiento, las evaluaciones por examen de ultrasonido se llevaron a cabo en 8 madres de este grupo. En la serie de EURAP casi el 19% de los casos con MCM fueron detectados por ecografía¹⁰. Según datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas¹⁸, las tasas de MCM en la población general varía entre el 1,6 al 3,2%. El registro EURAP reportó una tasa de malformaciones total del 5,7%. Por el tamaño de la población estudiada este resultado se evaluará en relación con la exposición a fármacos individuales o combinaciones de medicamentos, sólo después de que se disponga de mayor cantidad de datos que permitan un análisis estadístico significativo.

De los 86 nacidos vivos hubo dos casos de muerte perinatal, ninguno de los cuales se puede relacionar con la presencia de MCM. En Argentina la tasa de mortalidad neonatal en 2007 fue de 8,5 por 1.000 nacidos vivos sanos, casi el doble de la cifra que se encuentra en países de Europa y América del Norte¹⁶.

Aunque la muestra es pequeña, dado que el CE es el mayor centro de epilepsia en nuestro país y recibe pacientes de diferentes partes de la nación, creemos que pueden considerarse representativos del comportamiento de las mujeres en Argentina, especialmente la población de bajos ingresos.

Los resultados de este estudio aportan información importante sobre el impacto de la epilepsia en mujeres que están embarazadas o mujeres en edad fértil, y son útiles para corregir las brechas en el conocimiento sobre este grupo de población en particular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr Tomson Torbjörn su contribución en la lectura del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scott A, Lhatoo S, Sander J. The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? *Bull World Health Organ* [online]. 2001;79:344-51.
2. Melcon M, Kochen S, Vergara R. Prevalence and Clinical Features of Epilepsy in Argentina A Community-Based Study. *Neuroepidemiology*. 2007;28:8-15.
3. Sen G, Östlin P, George A. Unequal, Unfair, Ineffective and Inefficient Gender Inequity in Health: Why it exists and how we can change it. Final Report to the WHO Commission on Social Determinants of Health. September 2007, Women and Gender Equity Knowledge Network.
4. Kochen S, Giagante B, Consalvo D, Oddo S, Silva W, Solis P, et al. Análisis retrospectivo (1984-2000): Experiencia en pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia. *Neurol Arg*. 2002;27:41-4.
5. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. EURAP: An International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy. *Epilepsia*. 2004;45:1463-4.
6. Battino D, Mamoli D, Messina S, Perucca E, Tomson T. Malformations in the offsprings of pregnant women with epilepsy. Presentation of an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy (EURAP). *Rev Neurol*. 2002;34:476-80.
7. Tomson T, Battino D, French J, Harden C, Holmes L, Morrow J, et al., for the Epilepsy Therapy Development Project (ETDP) Work Group on Teratogenicity—Anatomical. Antiepileptic drug exposure and major congenital malformations: The role of pregnancy registries. *Epilepsy Behav*. 2007;11:277-82.
8. Rosenstein MG, Romero M, Ramos S. Maternal mortality in Argentina: a closer look at women who die outside of the health system. *Matern Child Health J*. 2008;12:519-24.
9. INDEC, National Institute of Statistics and Census. 2008.

10. EURAP Study Group. Utilization of antiepileptic drugs during pregnancy: Comparative patterns in 38 countries based on data from the EURAP registry. *Epilepsia*. 2009;50:2305-9.
11. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:193-8.
12. Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, Walshaw D, White K, Montgomery TL. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *Br Med J*. 2000;321:674-5.
13. Shorvon S, Tomson T, Cock H. The management of epilepsy during pregnancy—Progress is painfully slow. *Epilepsia*. 2009;50:973-4.
14. Pantelides E, Binstock G, Mario S. *La salud reproductiva de las mujeres en la Argentina 2005. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud*. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2007.
15. Kjær D, Horvath-PuhoïE, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sørensen HT, et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG*. 2008;115:98-103.
16. Health National Ministry. Direction of statistics and Health Information (DEIS), 2008. Disponible en: <http://www.deis.gov.ar/>.
17. Taipale P, Ammala M, Salonen R, Hiilesmaa V. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003;101:273-8.
18. Castilla EE, Orioli LM. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Community Genet*. 2004;7:76-94.