

**ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON EPILEPSIA: UNA REVISIÓN DE LA
LITERATURA**

María Camila Ballén Castellanos

Laura María Forero Marín

Marilyn Alejandra Gómez Rosero

Daniela Alejandra León Chávez

Iván Leonardo López Cubillos

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Programa de Medicina

Bogotá

2019

ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON EPILEPSIA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

María Camila Ballén Castellanos

Laura María Forero Marín

Marilyn Alejandra Gómez Rosero

Daniela Alejandra León Chávez

Iván Leonardo López Cubillos

Director: Dr. Germán Barón Castañeda

Trabajo De Grado Para Optar Por El Título De Médico Cirujano

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Programa de Medicina

Bogotá

2019



La Universidad EL BOSQUE no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

La realización de este trabajo no hubiera sido posible sin la guía del Doctor Germán Barón, su orientación, su paciencia y el persistente acompañamiento de Catalina Valencia y Ricardo Duarte.

Tabla de contenido

Agradecimientos	2
Resumen.....	5
Abstract	6
Introducción	7
Planteamiento del problema.....	8
Justificación	10
Objetivos	10
General:.....	10
Específicos:	11
Marco teórico	11
Epilepsia:.....	11
Definición.....	11
Epidemiología	11
Fisiopatología.....	12
Embarazo y epilepsia:	12
Tratamiento:	13
Anticonvulsivos y embarazo:.....	13
Anticonceptivos hormonales y embarazo	14
¿Cuál es la efectividad de los métodos anticonceptivos hormonales?:.....	15
Interacción entre fármacos anticonvulsivos y anticonceptivos hormonales:	15
Materiales y métodos	17
Tipo de estudio:.....	17

Pregunta de investigación:	17
Pregunta PICO:	17
Términos MESH/DECS:.....	17
Tabla 1. Términos MESH/DECS.....	17
Parámetros de búsqueda:.....	18
Criterios de elegibilidad	19
Criterios de inclusión y exclusión:.....	19
Tabla 2. Criterios de exclusión	19
Algoritmos de búsqueda:	19
Bases de datos:	19
Estrategias de búsqueda:	20
Figura 1. algoritmo de búsqueda.....	21
Descripción general de los parámetros de evaluación:	21
Resultados	22
Discusión de resultados.....	25
Conclusiones	26
Recomendaciones.....	26
Glosario	27
Bibliografía:	28

Resumen

Los métodos de planificación familiar son derechos que posee un individuo o una pareja de tomar decisiones acerca de la conformación de su familia. Los métodos anticonceptivos hormonales son aquellos a tomar en cuenta en este trabajo y cómo pueden entrar en conflictos con los medicamentos anticonvulsivos, pues estos tienen interacciones farmacológicas que pueden modificar el umbral convulsivo, e incluso, si una paciente se encuentra en estado de embarazo puede haber un detrimento en su bienestar debido a los efectos teratogénicos y de desarrollo del feto durante la gestación. Esto implica un estudio sobre la seguridad del tratamiento de mujeres epilépticas que reciben terapia anticonvulsiva de entre 20 a 40 años cuya decisión es la planificación familiar con métodos anticonceptivos hormonales, e incluso, la decisión de gestar un hijo.

A partir de esta revisión narrativa de literatura se concluyeron por consenso ciertos métodos recomendados por su seguridad como la terapia combinada de estradiol y anticonvulsivos como el ácido valproico y la gabapentina, además del consenso sobre la abstinencia de uso de otros métodos anticonceptivos que tienen menor seguridad, tanto por la disminución de su efectividad como su efecto en la alteración del tratamiento anticonvulsivo.

Existe interacción medicamentosa entre los anticonceptivos hormonales orales que hacen parte de los métodos hormonales más utilizados y los anticonvulsivos inductores de enzimas. En los no inductores de enzimas se encontró que no hay interacción, además de ser seguros y eficaces en su uso combinado con los métodos anticonceptivos hormonales.

Palabras clave: planificación familiar, anticonceptivos hormonales, epilepsia, anticonvulsivantes.

Abstract

Family planning methods are rights which a person or a couple have of making decisions on how to form their family. Hormonal contraceptive methods are the ones to take into account as they tend to have conflicts with anticonvulsory medication, because these methods have pharmacological interactions which can modify the convulsory threshold and even, if a patient is pregnant there can be a wellbeing worsening due to teratogenic effects or even developmental problems in the fetus during gestation. This implies a study about the treatment regarding epileptic women receiving anticonvulsory therapy between 20 and 40 years of age that decide to plan with hormonal contraceptive methods, and furthermore, the decision to have a child.

According to this narrative revision of literature it was concluded as a consensus of certain methods recommended by their safety, such as the combined therapy with estradiol and anticonvulsants such as valproic acid and gabapentin, besides the consensus about abstaining from certain other contraceptive methods which attain less security, both for the decrease in their effectiveness and their effect on the alteration of the anticonvulsant treatment.

There is drug interaction between oral hormonal contraceptives that are part of the most commonly used hormonal methods and enzyme-inducing anticonvulsants. In the non enzyme-inducers it was found that there is no interaction, in addition to being safe and effective in their use combined with hormonal contraceptive methods.

Keywords: family planning, hormonal contraceptives, epilepsy, anticonvulsants.

Introducción

La epilepsia es un desorden neurológico de alta prevalencia a nivel mundial, se estima que afecta hasta al 3% de la población total, y que de este porcentaje al menos un cuarto está conformado por mujeres en edad fértil.

Las mujeres epilépticas que reciben terapia anticonvulsiva requieren que se tomen en cuenta consideraciones específicas al momento de recibir algún método de planificación hormonal, esto es debido a que se conoce que gran parte de los fármacos que se utilizan dentro de una terapia anticonvulsiva, suelen hacer interacciones farmacológicas no deseadas con los métodos de planificación hormonales.

Estas interacciones farmacológicas pueden tener diferentes consecuencias y efectos adversos no deseados para la mujer, puede haber por ejemplo una disminución de la efectividad de ambos grupos farmacológicos y así aumentar la frecuencia de las crisis convulsivas empeorando la enfermedad de base o, por otro lado, que no se logren los efectos anticonceptivos que se desean.

Por otro lado, también es conocido que los medicamentos anticonvulsivantes pueden tener efectos teratogénicos y afectar el desarrollo normal de un feto durante un embarazo, y este es uno de los motivos por los cuales se recomienda a mujeres epilépticas realizar una adecuada planificación familiar.

Como profesionales de la salud sabemos que existe una gran variedad de medicamentos que están disponibles para una terapia anticonvulsiva, y asimismo, que el número de medicamentos que se pueden considerar para iniciar una terapia anticonceptiva es muy amplio, por lo que mediante esta revisión de la literatura nuestro objetivo fue identificar cuál de estos es el más recomendado para su uso en mujeres epilépticas.

Planteamiento del problema

La planificación familiar responde al derecho que tiene un individuo o una pareja de tomar la decisión de cómo conformar su familia, especialmente el número de hijos que se tendrá y en qué momento, esta se diferencia de la autonomía reproductiva, que corresponde a la decisión de la mujer de ser o no una gestante (1). El manejo terapéutico de la planificación familiar corresponde a los métodos anticonceptivos, aunque este no sea el único uso que puede recibir esta terapia (2).

Los métodos anticonceptivos se dividen en dos grandes grupos: hormonales y no hormonales, para este trabajo se tomarán en consideración los del primer grupo, teniendo en cuenta que, después del condón, corresponden al segundo tipo de método anticonceptivo más utilizado y que ofrecen los mejores resultados para la planificación familiar en cuanto a efectividad (2).

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes, que afecta a más de 50 millones de personas, el 80% de estas viven en países en vía de desarrollo (3). Este es el desorden neurológico que más se puede presentar durante el embarazo. En América se encuentran aproximadamente más de un millón de mujeres en edad reproductiva con epilepsia, alrededor del 90% de estas mujeres que utilizan terapia anticonvulsiva pueden llevar un embarazo normal (4). En Norte América esta es una enfermedad con una prevalencia del 0,6-1,0 %, de los cuales alrededor de 800.000 a 1.100.000 son mujeres, y de las cuales 20.000 se embarazan por año (5).

Actualmente, la terapia anticonceptiva en las mujeres con epilepsia se ha convertido en un desafío para los profesionales de la salud, dado que esta enfermedad afecta en un 0,75% a las mujeres en edad fértil a nivel mundial, y que se ha encontrado evidencia que muestra que el efecto adverso más común presentado en estas mujeres que además planifican con métodos hormonales es la disminución del umbral

convulsivo secundario a la interacción que resulta de los dos tipos de medicamentos (3). Adicionalmente como efecto adverso, está documentado que, con la interacción farmacológica de los dos grupos terapéuticos, se pueden presentar fallos en la anticoncepción (6).

En caso de que la terapia anticonceptiva falle en una mujer con diagnóstico de epilepsia y que se encuentre en tratamiento anticonvulsivo, se presentan una serie de dificultades durante el embarazo, puesto que los medicamentos anticonvulsivos tienen importantes efectos teratogénicos y en el desarrollo del feto durante la gestación (7).

Entre los principales efectos adversos de los fármacos anticonvulsivos en el feto, se encuentra el aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Dependiendo del fármaco anticonvulsivo, se pueden asociar altas, moderadas y bajas tasas de malformaciones congénitas (8). En el caso de consumir, por ejemplo, valproato, uno de los fármacos utilizados en convulsiones tónico-clónicas generalizadas o parciales, la tasa de malformaciones puede ser hasta del 10%, entre las que se documentan defectos en el tubo neural, polidactilia y algunas malformaciones orofaciales. Entre los medicamentos anticonvulsivos con moderada tasa de malformaciones se encuentra la carbamazepina, y entre los que tienen una baja tasa se encuentra el Levetiracetam (8).

Con lo anteriormente expuesto, entendiéndose que las mujeres con epilepsia en el rango de edad de 20 a 40 años que se encuentran en manejo con anticonvulsivos tienen derecho a la planificación familiar y que durante un embarazo se pueden producir potenciales riesgos tanto para la mujer como para el feto, se plantea la necesidad de determinar la seguridad de los medicamentos anticonceptivos hormonales orales en mujeres que se encuentran con terapia anticonvulsiva que están dentro de este rango de edad para poder lograr los objetivos de planificación, modificando lo menos posible la acción del anticonvulsivo en el manejo de su enfermedad.

Justificación

En la presente revisión, se busca determinar la seguridad de los medicamentos anticonceptivos hormonales en mujeres que se encuentran bajo terapia anticonvulsiva en un rango de edad de 20 a 40 años por estar en edad fértil, lo que resulta importante teniendo en cuenta que con una adecuada terapia anticonceptiva se evitan los embarazos de alto riesgo dados por los efectos teratogénicos que producen los medicamentos anticonvulsivantes durante la gestación (8).

Este trabajo va dirigido a los profesionales de la salud que realizan consejería en planificación familiar y que tienen contacto asistencial con pacientes con diagnóstico de epilepsia en manejo con anticonvulsivantes, con la intención de que las mujeres en esta condición especial tengan la opción de ejercer su derecho de planificación familiar de manera segura y contando con la información pertinente y conociendo siempre cuáles son los posibles efectos adversos y riesgos que pueden presentar (11).

Se considera que es un trabajo de interés, dado que se busca mostrar al lector la interacción de ambos grupos farmacológicos, y mostrar en base a la revisión de la literatura, cuál es el método anticonceptivo hormonal de preferencia para realizar una terapia en conjunto con los fármacos anticonvulsivos, facilitando la información para que se pueda tomar una conducta adecuada, fundamentada en la descripción de la literatura.

Objetivos

General:

1. Determinar la seguridad de los medicamentos anticonceptivos hormonales en mujeres que se encuentran bajo terapia anticonvulsiva en un rango de edad de 20 a 40 años.

Específicos:

1. Comparar la seguridad entre los métodos anticonceptivos hormonales disponibles para mujeres con diagnóstico de epilepsia que se encuentran bajo terapia anticonvulsiva.
2. Determinar cuál es la interacción entre los anticonceptivos hormonales con los medicamentos utilizados en la terapia anticonvulsiva.

Marco teórico

Epilepsia:

Definición

La epilepsia es una patología cerebral crónica que se caracteriza por crisis recurrentes que pueden derivar de diferentes etiologías. Estas crisis epilépticas son eventos autolimitados y son el resultado de cambios oscilantes de la actividad eléctrica cerebral, tienen manifestaciones clínicas variadas como la pérdida de conciencia, contracciones musculares sostenidas involuntarias, posturas alternantes y/o pérdida del tono muscular. Las crisis epilépticas, según la clasificación de Kyoto, se dividen principalmente en focales (simples y complejas), generalizadas y no clasificables, esto según la zona de la corteza cerebral en la que se generen (12).

Epidemiología

La epilepsia es un desorden neurológico común, pues es prevalente en aproximadamente el 1 al 3% de la población mundial, dentro de este grupo cerca del 50% son mujeres, y de estas, la mitad tienen entre 15 y 49 años (14). Es una enfermedad que puede afectar muchos aspectos de la vida de una mujer, como su ciclo menstrual, la anticoncepción, la fertilidad y el embarazo (15).

Fisiopatología

Respecto a su fisiopatología, la epilepsia se genera como una respuesta eléctrica desregulada secundaria a un desequilibrio entre mecanismos excitatorios e inhibitorios de la despolarización cerebral, dicho desequilibrio se produce en dos situaciones especiales que son:

- **Disminución del mecanismo inhibitorio central:** El principal neurotransmisor a estudiar es el GABA, que regula los estímulos excitatorios, y se constituye por 3 tipos de receptores: los tipo a, b, y c, dispuestos a lo largo de la conducción sináptica, regulando las diferentes interacciones de iones durante el impulso nervioso (16).

- **Aumento del mecanismo excitatorio:** Alteraciones en los receptores NMDA, lo que favorece la apertura de canales iónicos generando una desregulación en la despolarización, que se va a traducir en un patrón de descargas oscilantes que explica la convulsión característica de la epilepsia (17).

Embarazo y epilepsia:

El embarazo en mujeres epilépticas necesita consideraciones especiales por el riesgo a desarrollar complicaciones antes, durante y luego de la gestación, se ha descrito que entre 0.6 y 1% de las mujeres epilépticas en edad fértil en Estados Unidos se encuentran embarazadas, por lo cual prevenir cualquier complicación como teratogenicidad, trastornos convulsivos más frecuentes en la madre y los efectos de la anticoncepción son importantes en el abordaje de estas pacientes (18).

El comportamiento de las crisis convulsivas durante el embarazo es variable y es evidenciado en cada paciente. En el registro de la EURAP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) se identificó que las crisis convulsivas aumentaron en el 17,3% de mujeres embarazadas (18).

Tratamiento:

Anticonvulsivos y embarazo:

El objetivo al iniciar el tratamiento de un paciente con epilepsia es prevenir la aparición de convulsiones (17). Al tratar esta afección a través de fármacos, es debido hacer una distinción. Estos se clasifican según su aparición, por lo que los hay tradicionales (Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina, Clonazepam y ácido Valproico) y recientes (Gabapentina, Lamotrigina, Topiramato y Levetiracetam), que se diferencian de los primeros porque tienen menos efectos secundarios y menos interacción con otros medicamentos (17).

Estos medicamentos, dependiendo del que se utilice en la terapia, pueden tener diversos efectos adversos, entre los que se encuentran la neuropatía periférica, trastornos de la coagulación, anemia, sedación, cefalea, aumento de peso, hirsutismo y acné (17). Además, uno de los mayores efectos adversos relacionados al uso de anticonvulsivantes es la teratogénesis (17), que es definida como la disgenesia de órganos fetales secundaria a una alteración bioquímica, morfológica o funcional. La clasificación del riesgo teratogénico de los medicamentos se divide en cinco grupos (19):

A: medicamentos que han sido extensamente utilizados o en los que hay suficientes datos clínicos que concluyen que no hay riesgo o interferencia con el embarazo.

B: medicamentos en los que los datos clínicos existentes en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer si hay un riesgo teratógeno, por lo que se basa en datos de estudios realizados en animales.

C: medicamentos que pueden tener consecuencias indeseables en el feto.

D: medicamentos de los cuales los estudios realizados en humanos concluyen que hay un aumento en el número de casos de fetos con malformaciones.

X: medicamentos que no deben usarse en el embarazo o cuando hay posibilidades de quedar embarazada, pues tienen un alto riesgo de generar malformaciones o daños permanentes en el feto (19).

Los anticonvulsivos tradicionales: Fenobarbital, Fenitoína, Ácido Valproico, Carbamazepina y Clonazepam, pertenecen a la categoría D, y están relacionados principalmente con malformaciones cardiacas como la tetralogía de Fallot y defectos del tubo neural. Entre los anticonvulsivantes recientes, la Lamotrigina pertenece a la categoría C, con un riesgo aumentado para deformidades orofaciales en el feto (20).

Anticonceptivos hormonales y embarazo

Existen varios tipos de anticonceptivos hormonales, su clasificación se basa en la forma de administración, que puede ser oral, transdérmica, intravaginal, intramuscular o intrauterina, y en la composición farmacológica que puede ser combinada o no entre estrógenos y progestágenos (21).

El uso terapéutico de estrógenos y progestágenos refleja en gran medida su actividad fisiológica. Los usos más comunes de estos fármacos incluyen hormonoterapia para menopausia y anticoncepción en mujeres (22).

Los estrógenos tienen efectos en muchos tejidos (incluso los no reproductivos como hueso, corazón y sistema nervioso central) y por esta razón generan muchas acciones metabólicas en los humanos. (23) Ellos vienen en diferentes formas de presentación. Entre las más comunes se encuentran la inyección intramuscular (cuya aplicación varía entre una vez a la semana y una vez al mes), los parches transdérmicos que se cambian una o dos veces al mes que suelen presentar menor cantidad de efectos adversos al no generar altas concentraciones de medicamento en la circulación, las preparaciones tópicas que se aplican en la porción superior del muslo, la pantorrilla o el brazo y la presentación oral, que puede ser combinada con progestágenos (24).

Los progestágenos se pueden administrar de forma individual (bloquean la ovulación en aproximadamente el 70% de los ciclos) o combinados con estrógenos, estos últimos actúan a nivel de la hipófisis y el hipotálamo, inhibiendo la síntesis de gonadotropinas, y tienen efectos beneficiosos como la acción anticonceptiva, regulación del ciclo menstrual y alivio de la dismenorrea (25), sin embargo, también tienen diversos efectos adversos no deseados, entre los que se encuentran el desarrollo a largo plazo de cáncer de mama, de endometrio y cervicouterino, el aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, cefalea o migraña intensa, náuseas, vómito, trombosis venosa profunda, y, en el caso de las mujeres con epilepsia, disminución del umbral convulsivo (26).

¿Cuál es la efectividad de los métodos anticonceptivos hormonales?:

El índice de Pearl (IP) es una herramienta estadística que se utiliza para medir la eficacia de los métodos anticonceptivos, se expresa en porcentaje y señala el número de embarazos habidos en 100 mujeres que utilizan determinado método anticonceptivo en un período de un año (27).

El IP de los métodos anticonceptivos hormonales es variable entre los mismos: el implante subdérmico tiene un IP de 0,5% haciéndolo el más efectivo de este grupo, seguido de la inyección con un IP de 6% y en último lugar las píldoras y el parche, ambos con un IP de 9% (28).

Interacción entre fármacos anticonvulsivos y anticonceptivos hormonales:

Una interacción farmacológica es la modificación de la respuesta a un fármaco generada por el uso simultáneo de otro fármaco. Algunas interacciones son deseables, como la potenciación del efecto de uno de los medicamentos (sinergismo) y otras son indeseables, como la anulación del efecto de uno de los medicamentos (antagonismo) (29).

En adición, los estrógenos tienen propiedades proconvulsivantes y los progestágenos inhiben o disminuyen la eficacia de los anticonvulsivantes, por lo que su uso junto con estos medicamentos en

mujeres diagnosticadas con epilepsia puede resultar en el aumento de la frecuencia de las convulsiones y/o en embarazos no deseados (30).

Medicamentos anticonvulsivos como la Carbamazepina, la Fenitoína, Fenobarbital son inductores enzimáticos potentes, mientras que otros como el Topiramato son inductores enzimáticos más leves, y esto resulta en el metabolismo aumentado de los anticonceptivos hormonales y por lo tanto, en una disminución de su efectividad, además, estos medicamentos aumentan los niveles séricos de la globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG), una proteína que tiene como consecuencia la disminución de hormonas esteroideas activas (31).

Por otro lado, los anticonceptivos hormonales también afectan a su vez el metabolismo y disminuyen (hasta en un 50%) las concentraciones séricas de medicamentos anticonvulsivantes como la Lamotrigina y el Ácido Valproico, y esto tiene como resultado un aumento en las convulsiones (31).

Seguridad de los medicamentos:

La seguridad de los medicamentos se evalúa y se corrige mediante diferentes programas nacionales que se gestionan como programas de fármaco-vigilancia los cuales tienen como propósito evaluar y notificar todas las características que componen cada medicamento que es utilizado en una población determinada, junto a las características de prescripción y administración que se tienen (32).

Se habla de la seguridad de un medicamento, cuando mediante las notificaciones e investigaciones posteriores al mismo se encuentran los menores efectos adversos, de severidad mínima y sin la presencia de secuelas ante la administración del mismo (32).

En ayuda a lograr los objetivos de la fármaco-vigilancia la OMS ha diseñado un modelo que se adapta a todas las notificaciones a nivel nacional, las cuales tienen como puntos importantes, la identificación

del paciente, el efecto adverso ocurrido, el medicamento a evaluar, en caso de estar consumiendo otros medicamentos, factores de riesgo descritos, la identificación del notificador, la forma y el lugar de acceso al medicamento, la severidad del efecto adverso con o sin la presencia de secuelas (32).

Materiales y métodos

Tipo de estudio:

El estudio por realizar es una revisión narrativa.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es el método anticonceptivo hormonal de mayor seguridad en mujeres diagnosticadas con epilepsia con terapia anticonvulsivante en el rango de edad de 20 a 40 años?

Pregunta PICO:

P: Mujeres con diagnóstico de epilepsia en manejo con terapia anticonvulsiva entre los 20 a 40 años

I: Método anticonceptivo hormonal

C: No aplica

O: Complicaciones y efectos adversos del uso de métodos anticonceptivos hormonales

Términos MESH/DECS:

Tabla 1. Términos MESH/DECS

Epilepsy	Epilepsia
Contraceptive agents	Anticonceptivos hormonales

Fertility, female	mujeres, fertilidad
Contraceptives, Oral, Hormonal	Anticonceptivos hormonales orales
Seizures	Convulsiones
Epilepsy/Drug therapy	Terapia anticonvulsiva
Contraceptive agents, female	Agentes anticonceptivos
	Mujeres

Parámetros de búsqueda:

- Tipos de artículos: Revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, casos y controles, reportes de caso, estudios de cohorte, estudios descriptivos.
- Idioma: Español e inglés
- Fecha de publicación: Rango últimos 22 años (1996-2018)
- Especie: Humanos
- Disponibilidad de texto: Texto completo

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión y exclusión:

En la selección de los artículos no se aplicaron criterios de inclusión dado a que la población y la exploración está definida en la pregunta problema y los criterios de búsqueda por lo cual únicamente se toman criterios de exclusión representados en la siguiente tabla:

Tabla 2. Criterios de exclusión

Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">● Estudios que incluyan uso de anticonceptivos hormonales con propósito diferente al de planificación familiar● Estudios que incluyan pacientes hospitalizadas

Algoritmos de búsqueda:

- 1."Contraceptive Agents, Female"[Mesh] AND "Epilepsy/drug therapy"[Mesh]
2. ("Contraceptive Agents"[Mesh] OR "fertility, female"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]
- 3."Seizures"[Mesh] AND "Contraceptives, Oral, Hormonal"[Mesh]
- 4."Epilepsy"[Mesh] AND "Contraceptive Agents"[Mesh]
- 5.tw:(anticonceptivos y epilepsia) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))

Bases de datos:

Para el desarrollo del trabajo se utilizaron las siguientes bases de datos:

- Pubmed

- Lilacs

- SciELO

Estrategias de búsqueda:

PUBMED: Aplicando el algoritmo No. 1, se obtuvieron 156 artículos. Se aplicaron los parámetros de búsqueda, obteniendo 25 artículos como resultado.

Número de citas identificadas en la búsqueda No.1 aplicado el algoritmo número 1 en Pubmed: 5. Se escogieron 5 artículos, en orden que aparece en la búsqueda: 1, 3, 4, 5,8.

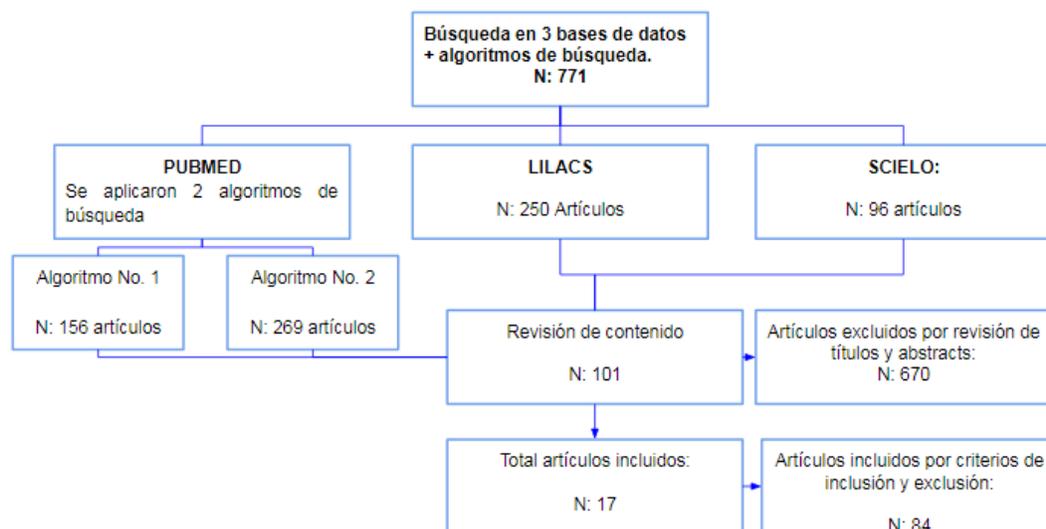
Se aplicó el algoritmo No. 2, obteniendo 269 artículos. Se aplicaron los parámetros de búsqueda mencionados anteriormente, obteniendo 50 artículos como resultado de los cuales por criterios de selectividad se usaron 8.

Número de citas identificadas en la búsqueda No. 2 aplicando el algoritmo número 2 en Pubmed: 8. De esos artículos se escogieron 8 estudios. Orden que aparece en la búsqueda: 3, 5, 8,10,11,20,21,25.

SciELO: Aplicando el algoritmo No 4, se obtienen 96 artículos, al momento de revisar abstract se realizó una selección de 16 artículos los cuales al evaluar los criterios de inclusión y exclusión de cada uno se hace selección de 3 artículos los cuales aparecen en la búsqueda de la siguiente manera: 1,3,7.

LILACS: Aplicando el algoritmo No. 5 se obtuvieron 250 artículos, se realizó el filtro por el tipo de base de datos utilizada, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión y se obtuvieron 10 artículos de los cuales se eligió 1, esté aparece en la búsqueda de la siguiente manera:

Figura 1. algoritmo de búsqueda



Descripción general de los parámetros de evaluación:

Se realizó una revisión de la literatura mediante la consulta y análisis de diferentes artículos encontrados en 3 bases de datos diferentes: PUBMED, LILACS y SciELO, de esta forma se recolectó la mayor información para determinar cuál es el fármaco más seguro para realizar una terapia anticonceptiva hormonal efectiva en mujeres epilépticas que están bajo terapia anticonvulsiva, teniendo en cuenta la interacción de los grupos farmacológicos anticonceptivo y antiepiléptico con la evidencia actual sobre la seguridad y efectos adversos de combinar estos dos grupos farmacológicos.

Se incluyen dentro de esta revisión artículos de revisión narrativa, revisión sistemática, estudios observacionales como de cohorte, casos y controles y ensayos clínicos, que estuvieran entre un periodo de tiempo de 1996 y 2018, con niveles de evidencia para el estudio II-2 y III.

Nuestra estrategia de búsqueda identificó 771 artículos en las siguientes bases de datos utilizadas: Pubmed, Lilacs y SciELO y de esta manera recolectar la información necesaria para determinar la terapia

anticonceptiva hormonal más efectiva y segura en mujeres con diagnóstico de epilepsia que reciben tratamiento farmacológico.

En la base de datos de Pubmed se usaron 2 algoritmos de búsqueda, en el algoritmo #1 se recolectaron 156 artículos y en el algoritmo #2, 269 artículos. En el caso de Lilacs se recolectaron 250 artículos y finalmente en SciELO 96 artículos.

Al realizar la revisión de contenido se excluyeron 101 artículos por revisión de títulos y resúmenes. Posteriormente, se realizó un filtraje por medio de los criterios de inclusión y exclusión para un resultado de 17 artículos incluidos en la revisión. Estos artículos fueron escogidos en un periodo de tiempo entre los años 1996 y 2018.

No se utilizó ninguna herramienta para evaluar la calidad de los artículos seleccionados durante la revisión.

Resultados

-Se ha recomendado utilizar dosis superiores de 50 µg de estradiol en mujeres con terapia anticonvulsiva y tener una anticoncepción definitiva solo en caso de tener una paridad satisfecha (39).

-Se encontró que el anticonvulsivo que mejor responde a la interacción con anticonceptivos combinados orales es el valproato de sodio (40).

-El 33,2% de las mujeres recibieron terapia combinada eficaz entre anticonvulsivos y anticonceptivos combinados orales (45).

-Se encontró que un amplio número de mujeres fueron incorrectamente formuladas para la terapia combinada, lo cual incrementó el fallo del anticonceptivo y produjo mayores efectos adversos como la enfermedad trombótica (48).

-Mujeres en edad fértil que reciben tratamiento con anticonvulsivos inductores de enzimas deben idealmente hacer una terapia combinada con estrógenos en dosis de 20-50 µg para evitar efectos adversos o disminución en la efectividad de la terapia dual sin olvidar la recomendación de utilizar además un método de barrera (53).

-Se encontró que el porcentaje de los casos de embarazo en mujeres que reciben anticonceptivos hormonales orales alcanza el 7% en comparación con las que utilizan únicamente métodos de barrera, que alcanza hasta un 20% (53).

-Se recomienda con el uso de anticonvulsivos inductores enzimáticos hacer un esquema de anticoncepción con 50 µg de estradiol y evaluar la presencia o no de sangrado uterino para aumentar la dosis a 75 -100 µg, aclarando que no hay una eficacia del 100% en la terapia de estas pacientes (55).

-Las mujeres que reciben terapia con anticonvulsivos recientes pueden utilizar sin problema un anticonceptivo combinado oral sin el riesgo de aumentar efectos secundarios, crisis convulsivas o fracaso del tratamiento (59).

-Se encontró que el ácido valproico, la gabapentina y la vigabatrina, fueron los anticonvulsivos con mayor seguridad, para las pacientes que reciben estos medicamentos se recomienda dar estradiol en dosis de 50 µg, dado que la medroxiprogesterona y los dispositivos intrauterinos se asocian a un mayor riesgo de embarazo no deseado (43)

- De las mujeres que se encontraban en terapia anticonvulsivante con inductores enzimáticos, el 40% recibían estradiol en dosis de 50 µg y el 22,5% utilizaban un dispositivo intrauterino o terapia inyectada con una adecuada eficiencia (45).

-La píldora anticonceptiva de etinilestradiol y levonorgestrel en contacto con la vigabatrina, no reduce la eficacia de ninguno de los grupos farmacológicos (50).

-Se describió que la interacción entre los dos grupos terapéuticos refleja un incremento en la falla terapéutica del anticonceptivo combinado oral (43).

-El 10% de las pacientes con terapia dual tuvieron efectos pro-convulsivos (34).

-El uso de anticonceptivos hormonales con anticonvulsivos de inhibición enzimática aumenta la frecuencia de las crisis epilépticas y disminuye la efectividad anticonceptiva (40).

-Entre el 42% y el 80% de mujeres en uso de progestágenos combinados con clobazam durante el periodo peri-menstrual, disminuyen las crisis convulsivas y en 10 de 24 mujeres lograron desaparecer las mismas por completo (41).

-En un estudio de cohorte de 82 casos se concluyó que la interacción de los dos grupos terapéuticos no modifica la frecuencia de las crisis ni la efectividad de los medicamentos (52).

-Se describió que la interacción de los esteroides sexuales y los antiepilépticos no produce efectos adversos secundarios (58).

-La anticoncepción hormonal aumenta 6 veces el riesgo de crisis epilépticas en comparación de la anticoncepción no hormonal, en especial en mujeres que consumen etinilestradiol (60).

-Al iniciar un anticonceptivo combinado oral en mujeres que están en terapia con anticonvulsivos inductores de enzimas, se debe empezar a bajas dosis e ir aumentando, dependiendo de la posibilidad de sangrado uterino, en caso de retirar el anticonvulsivante se deberá iniciar un ciclo de dosis altas para evitar los efectos adversos. (61)

-Se encontró que si bien no está descrita de forma sólida el incremento de las crisis convulsivas en pacientes con una terapia dual, por interacciones farmacológicas de los dos grupos, los anticonceptivos combinados orales con dosis de estradiol se encuentran contraindicados y los progestágenos tienen efectos en el metabolismo de los medicamentos por la CYP450, disminuyendo las concentraciones efectivas y aumentando el riesgo de una crisis (57).

-Los anticonvulsivantes inductores de enzimas tienen mayor potencial de fracaso anticonceptivo por la interacción de los dos grupos farmacológicos (59).

Discusión de resultados

Al hacer la revisión de la seguridad de los anticonceptivos en mujeres que se encuentran en terapia anticonvulsiva se encontró información relevante que podrá facilitar al lector elegir un anticonceptivo sobre otro, sin embargo, es importante aclarar que el presente trabajo cuenta con diferentes limitantes como los son la no evaluación de calidad de los artículos y la toma de estudios con muestras pequeñas.

Durante la búsqueda se halló que el factor común durante las recomendaciones era el uso de estradiol a dosis bajas (50 µg) (39), y se afirmaba que la relación de dicha dosis de hormona con anticonvulsivos que son inductores enzimáticos previene los efectos adversos y disminuye el riesgo de falla terapéutica (53).

Se encontró también que administrando esta dosis de anticonceptivos orales se garantiza un 40% el éxito terapéutico en mujeres que simultáneamente reciben anticonvulsivos en comparación con otros métodos anticonceptivos hormonales que alcanzan tan sólo el 22.3% (45). De esta manera comparando el porcentaje de falla terapéutica de los anticonceptivos, el menor éxito lo tiene la píldora de estradiol alcanzando un valor máximo de 7% (53).

Por otro lado, se encontró que la interacción farmacológica de los dos grupos de medicamentos no se asocia a un fallo terapéutico por sí sola, dado que el 33,4% de las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales y anticonvulsivos pueden alcanzar una terapia efectiva y segura (45), además, una terapia en la cual no se obtiene la meta terapéutica se ve relacionada con un uso inadecuado de la terapia hormonal (48).

Conclusiones

1. Según lo encontrado, los anticonceptivos hormonales orales combinados que contienen progestina con etinilestradiol asociados a anticonvulsivantes que no son inductores enzimáticos, no presentan interacción farmacológica que intervenga con la efectividad terapéutica de ninguno de los dos medicamentos.
2. Se encontró que la píldora anticonceptiva en comparación con otros métodos anticonceptivos hormonales garantiza un éxito de hasta el 40% en la terapia anticonceptiva, siendo muy superior a los demás métodos evaluados.
3. La seguridad de la terapia anticonceptiva depende del tipo de anticonvulsivante que esté prescrito, en casos de anticonvulsivantes inductores enzimáticos se evidenció que presentan interacción farmacológica afectando la eficacia de los anticonceptivos y disminuyendo el umbral convulsivo.

Recomendaciones

1. No se recomienda la prescripción de anticonceptivos hormonales orales combinados en pacientes que estén en terapia anticonvulsivante con Lamotrigina, se encontró que los niveles de anticonceptivos reducen la efectividad anticonvulsiva de este medicamento.
2. Se recomienda el uso de anticonceptivos hormonales orales combinados en pacientes epilépticas que se encuentren en tratamiento con gabapentina, levetiracetam, zonisamida, topiramato o tiagabina, ya

que se demostró que los niveles séricos de las hormonas anticonceptivas no se ven afectadas por el uso de estos anticonvulsivantes.

3. Tener en cuenta que en los estudios incluidos en la revisión no se evaluó la calidad por lo cual esto podría presentar un sesgo en los resultados obtenidos.

Glosario

Anticonvulsivos: fármacos utilizados para el manejo de las crisis convulsivas. No previenen ni curan el proceso de epileptogénesis, solo previenen la aparición de nuevas crisis convulsivas.

Crisis convulsivas: descargas anormales excesivas de un grupo de neuronas, causando anomalías funcionales y transitorias de la función cerebral. Sus características van a estar determinadas por el área específica que se vea afectada.

Despolarización neuronal: evento electrofisiológico que ocurre después de un estímulo neuronal, las cargas eléctricas dentro de la célula se vuelven neutras y como consecuencia se genera un potencial de acción y una excitabilidad celular.

Epilepsia: enfermedad neurológica crónica caracterizada por la aparición de crisis convulsivas secundarias a cambios oscilantes de la actividad eléctrica cerebral.

Estrógenos: hormonas sexuales esteroideas, cuya principal función es la de estimular los órganos reproductores femeninos y el desarrollo de caracteres sexuales secundarios en la mujer.

GABA: ácido gamma-aminobutírico. Es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central.

Globulina fijadora de hormonas sexuales: es una proteína plasmática que se une a los esteroides sexuales y de esta manera regula su acción y determina las concentraciones plasmáticas de los mismos.

Índice de Pearl: herramienta estadística que se utiliza para medir la eficacia de los métodos anticonceptivos, señala el número de embarazos habidos en 100 mujeres que utilizan determinado método anticonceptivo en un período de un año.

Malformaciones congénitas: anomalías estructurales o funcionales producidas durante la vida intrauterina, pueden ser atribuidas a factores ambientales y/o genéticos o pueden tener causa desconocida.

Métodos anticonceptivos: son sustancias, objetos o procedimientos utilizados por una mujer y/o un hombre que disminuyen la posibilidad de que ocurra un embarazo no deseado. Existen principalmente los métodos anticonceptivos de barrera y los hormonales.

NMDA: ácido N-metil-D-aspartico. Es un derivado de aminoácidos que actúa como agonista de los receptores NMDA.

Planificación familiar: es la posibilidad de un individuo o de una pareja de tomar la decisión libre del número de hijos que desean, mediante el uso de los métodos anticonceptivos.

Progestágenos: hormonas secretadas por el cuerpo lúteo en el ovario cuyas funciones son producir cambios en el endometrio, en la musculatura lisa del útero y en el epitelio vaginal para mantener un embarazo.

Receptores NMDA: receptores de glutamato, que es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central.

Teratógeno: agente que puede alterar el desarrollo embrionario y fetal normal, causando malformaciones congénitas.

Tubo neural: tejido del embrión que dará lugar posteriormente al sistema nervioso central.

Bibliografía:

(1) Abecé sobre anticoncepción. Grupo de sexualidad y derechos reproductivos. Dirección de promoción y prevención. Minsalud, Enero de 2016.

(2) Introducción a los métodos anticonceptivos: información general. Dirección general de salud reproductiva. Secretaria de salud . Noviembre del 2002, ed 2

(3) Reddy DS. Do oral contraceptives increase epileptic seizures? Expert review of neurotherapeutics 2017 Feb 17,:129-134

(4) Informe sobre la epilepsia en América Latina y el Caribe. Washington, DC : OPS, 2013

(5) Pack AM, Morrell MJ. Treatment of women with epilepsy. Semin Neurol 2002; 22: 289-297

(6) Gutiérrez A, Ruíz A. La embarazada con epilepsia: recomendaciones para su evaluación y manejo [Internet]. 21st ed. Bogota D.C: Acta Neurologica Colombiana; 2005 [cited 11 December 2018]. Disponible en: http://www.acnweb.org/acta/2005_21_1_66.pdf

(7) Gutiérrez A. Epilepsia y embarazo [Internet]. 21st ed. Bogotá D.C.; 2005. Disponible en: https://www.acnweb.org/acta/2005_21_1_57.pdf

(8) Burgos S N, Parra A M. EPILEPSIA Y ANTICONCEPTIVOS [Internet]. 69th ed. Santiago de Chile; 2004

(9) Herzog AG, Mandle H, Cahill K, Fowler K, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. American Academy of Neurology 2017 Enero 25.

(10) Bistre-Tajfed M, Vázquez-Alfaro R. Epilepsia en el embarazo [Internet]. 18th ed. Ciudad de Mexico: INNN; 2013

(11) Mandle H, Fowler K, Hauser A. Reasons for discontinuation of reversible contraceptive methods by women with epilepsy. Official Journal of the International League Against Epilepsy 2017 Abr 03,:907-914.

(12) Nelson Burgos y Manuel Parra. Epilepsia y anticonceptivos. Revista Chile obstetricia y ginecología .v69.n6 Santiago. 2004

(13) Oscar Gerardo Gonzalez, marvin palma lostalo. Anticonvulsivantes en embarazo. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXVI (588) 117-120. 2019

(14) Javier Torres Zafra. Consenso Colombiano de Epilepsia 2006. Asociación Colombiana de Neurología. 2006 Nov 11.22:365-404

(15) Herrera Vivian, Rodriguez Lourdes, Quintero Mercedes, Flebes Luis, Anticonceptivos Orales en la Consulta de Planificación familiar. Revista Cubana Med Gen Integr; 13(4): 345-351

- (16) Gooneratne I, Wimalaratna S. Update on management of epilepsy in women for the non-neurologist. *Postgraduate Medical Journal* 2016 Julio 13,:554-559
- (17) Fisiopatología de la Epilepsia. *Clinica terapeutica de la ANMM*. n°5. 2016 Sep/Oct. 59,:37-41
- (18) Herzog AG. Contraceptive practices of women with epilepsy: Findings of the epilepsy birth control registry. 2016 Abr.
- (19) Bolaño AR. Epilepsia. Compendio de terapéutica: evidencia actual. 5a ed.: Celsus; 2011. p. 568-569.
- (20) Moises Bistré-Tajfed Rosalia Vazquez. epilepsia en el embarazo. *arch neurociencMex*. vol 18 n°2 82-91. 2013
- (21) Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmacología básica y clínica*. 12a edición. ed. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. de C. V.s; 2013.
- (22) Taylor D, Paton C, Kapur Shitij. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 12a ed.: Wiley Blackwell; 2015.
- (23) Lugones Miguel, Quintana Tania, Cruz Yolanda. Anticoncepción Hormonal. *Revista Cubana Med Gen Integr*. 1997, Feb. Vol 13 N1
- (24) Brunton L, Chabner B, Knollmann B. *Estrógenos y Progestágenos*. Goodman & Gilman: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12a ed.: McGraw-Hill; 2012. p. 1163-1190.
- (25) Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á. *Hormonas sexuales*. *Farmacología humana*. 6a ed.: Elsevier; 2013. p. 803-821.

(26) Salud de la Mujer. Organización Mundial de la Salud. 2013 Sep 30

(27) Cardo E, Baixauli V. Anticonceptivos orales. *Offarm* 2004 Oct;23(9):81-86.

(28) Centers for Disease Control and Prevention. Eficacia de los métodos de planificación familiar. Disponible en: <https://www.cdc.gov/>.

(29) Bustamante CE. Principios básicos de farmacoterapia clínica. Compendio de terapéutica: evidencia actual. 5a ed.: Celsus; 2011. p. 12-13.

(30) Guillemette T, Yount S. Contraception and Antiepileptic Drugs. *Journal of Midwifery and Women's Health* 2012 Mayo 15,:290-295.

(31) Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 2015 Mayo,:66-70.

(32) Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Sistema de notificación para el público en general. Organización mundial de la salud 2012

(33) G.L. Krauss, MD; J. Brandt, PhD; M. Campbell, RN; C. Plate, BS; and M. Summerfield. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology* 1996;46;1534-1539.

(34) Shorvon SD, Tallis RC, Wallace HK. Antiepileptic drugs: coprescription of proconvulsant drugs and oral contraceptives: a national study of antiepileptic drug prescribing practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 114-15.

(35) Vessey M, Painter R, Yeates D. Oral contraception and epilepsy: findings in a large cohort study. *Contraception* 2002; 66: 77-9.

(36) Bartoli A, Gatti G, Cipolla G, et al. A double-blind placebo controlled study on the effect of vigabatrin on in vivo parameters of hepatic microsomal enzyme induction and on the kinetics of steroid oral contraceptives in healthy female volunteers. *Epilepsia* 1997; 36: 702-7.

(37) Haukkamaa M. Contraception by Norplant subdermal capsules is not reliable in epileptic patients on anticonvulsant therapy. *Contraception* 1986; 33: 559-65.

(38) Jorge Enrique Machado-Alba, MD1 , Yeinson Nabor Gallo-Gómez, MD2 , Salomé Hinojosa-Millán, MD. Prevalencia de la prescripción conjunta incorrecta de fármacos anticonvulsivantes y anticonceptivos hormonales, Colombia, 2014. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* Vol. 67 No. 1 • Enero-Marzo 2016. 13-19

(39) Angela M Ruiz. Anticoncepcion y epilepsia. *Acta Neurol Colomb* Vol. 21 No. 1 Marzo 2005.

(40) García García RJ. Sexualidad, fertilidad y anticoncepción en adolescentes epilépticos: estado del arte y propuestas de conducta. *Rev Cubana Neurol Neurocir.* [Internet] 2011 [citado 24, febrero de 2019];1(1):52–8. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu>

(41) Beier CP, Gaist D, Garcia Rodriguez LA, Saez ME. Hormonal contraception is not associated with increased risk for seizures in the general population: results from a cohort study using The Health Improvement Network. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2018 Sep 01,. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29855657>

(42) Gooneratne, I. K., Wimalaratna, M., Ranaweera, A. K. P., & Wimalaratna, S. (2017). Contraception advice for women with epilepsy. *BMJ*, j2010.doi:10.1136/bmj.j2010

(43) Schwenkhagen, A. M., & Stodieck, S. R. G. (2008). Which contraception for women with epilepsy? *Seizure*, 17(2), 145–150. doi:10.1016/j.seizure.2007.11.013

(44) Sabers, A., Buchholt, J. M., Uldall, P., & Hansen, E. L. (2001). Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Research*, 47(1-2), 151–154. doi:10.1016/s0920-1211(01)00305-9

(45) Rosenfeld, W. E., Doose, D. R., Walker, S. A., & Nayak, R. K. (1997). Effect of Topiramate on the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive Containing Norethindrone and Ethinyl Estradiol in Patients with Epilepsy. *Epilepsia*, 38(3), 317–323. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb01123.x

(46) Falcão A, Vaz-da-Silva M, Gama H, Nunes T, Soares-da-Silva P. Effect of eslicarbazepine acetate on the pharmacokinetics of a combined ethinylestradiol/levonorgestrel oral contraceptive in healthy women. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23570863>

(47) G.L. Krauss, MD; J. Brandt, PhD; M. Campbell, RN; C. Plate, BS; and M. Summerfield. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians.

(48) Jorge Enrique Machado-Alba, MD1 , Yeinson Nabor Gallo-Gómez, MD2 , Salomé Hinojosa-Millán, MD. Prevalencia de la prescripción conjunta incorrecta de fármacos anticonvulsivantes y anticonceptivos hormonales, Colombia, 2014.

(49) Hao Wang, Jens H.J. Bos, Lolkje T.W. de Jong-van den Berg, Co-prescription of antiepileptic drugs and contraceptives

(50) Vessey M, Painter R, Yeates D. double-blind placebo controlled study on the effect of vigabatrin on in vivo parameters of hepatic microsomal enzyme induction and on the kinetics of steroid oral contraceptives in healthy female volunteers.

(51) Anne Sabers, Jette M. Buchholt, Peter Uldall, Ejvind L. Hansen. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives

(52) Dutton C, Foldvary-Schaefer N. Contraception in women with epilepsy: pharmacokinetic interactions, contraceptive options, and management. *International Review of Neurobiology* 2008;83:113-134.

(53) Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2008;16(4):263-272.

(54) Mamta B, Ramesha KN, Nirmala C, Sarma P, Thomas S. Knowledge and practice profile of obstetricians regarding epilepsy in women in Kerala state, India. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2011 Sep;14(3):169-171.

(55) Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(9):117-124.

(56) Younus I, Reddy D. Seizure facilitating activity of the oral contraceptive ethinyl estradiol. *Epilepsy Research* 2016;121:29-32.

(57) Reddy D. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2010;3(2):183-192.

(58) Thorneycroft I, Klein P, Simon J. The impact of antiepileptic drug therapy on steroidal contraceptive efficacy. *Epilepsy & Behavior* 2009;9(1):31-39.

(59) Gaffield M, Culwell K, Lee C. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011;83(1):16-29.

(60) Reiter L, Nakken K. Contraception for women taking antiepileptic drugs. *Tidsskriftet* 2016;32(4).

(61) Reimers A. Contraception for women with epilepsy: counseling, choices, and concerns. *Dovepress* 2016;7:69-76.

(62) Herzog A, Mandle H, MacEachern D. Prevalence of highly effective contraception use by women with epilepsy. *Neurology* 2019;92(24).

(63) Herzog A. Differential impact of antiepileptic drugs on the effects of contraceptive methods on seizures: Interim findings of the epilepsy birth control registry. *Seizure - European Journal of Epilepsy* 2015;28:71-75.