

Epilepsia y mujer adolescente

Gabriel J. Arango

RESUMEN La mujer adolescente con epilepsia tiene una serie de características especiales que hacen necesario un enfoque único y personalizado. A esta edad suelen iniciar los tipos más importantes de epilepsias primarias que requieren tratamiento a largo plazo. Los efectos secundarios y las interacciones de los medicamentos antiepilepticos pueden afectar los ciclos reproductivos ocasionando infertilidad secundaria, afectando el equilibrio hormonal (síndrome de ovario poliquístico), generando osteoporosis, produciendo aumento de peso y cambios estéticos, etc. Un menoscabo de la apariencia de las pacientes puede significar un impacto considerable en esta crítica etapa de sus vidas. A pesar de todo es posible formular una terapia adecuada para que éstas pacientes disfruten de una vida normal.

PALABRAS CLAVE: salud de las mujeres, adolescente, epilepsia (*Acta Neurol Colomb 2005;21:18-24*).

SUMMARY. Adolescent women with epilepsy have special characteristics that make their treatment unique and individualized. At this age the principal primary epilepsy syndromes appear and need treatment for long periods time. The adverse reactions and interactions of the antiepileptic drugs would affect the reproductive cycles with secondary infertility, induce hormonal disequilibrium (polycystic ovary syndrome), osteoporosis, weight gain, esthetical changes, etc. These alterations have a considerable impact in the adolescence. Spite of these problems is possible to treat this kind of patients with the opportunity of a normal life.

KEY WORDS: women's health, adolescent, epilepsy (*Acta Neurol Colomb 2005;21:18-24*).

Recibido: 15/11/04. Revisado: 29/11/04. Aceptado: 28/01/05.

Gabriel José Arango Uribe. Instructor de Neurología, Hospital Universitario de San Ignacio/Pontificia Universidad Javeriana, Liga Central Contra la Epilepsia

Correspondencia: gjarango@etb.net.co

INTRODUCCIÓN

La adolescencia es un etapa decisiva en la estructuración del ser humano. Es la etapa final del desarrollo de la personalidad y del cuerpo. Los cambios hormonales típicos de la adolescencia, pueden ocasionar síndromes epilépticos generalizados o focales, que van a tener un fuerte impacto sobre la persona. Si estos síndromes epilépticos son mal manejados, la vida y la funcionalidad de estas personas, se verá limitada.

En cuanto a la mujer adolescente, hay varios aspectos que hacen el manejo de su epilepsia, en general, más difícil. La presencia de ciclos hormonales pueden facilitar las crisis, afectar su fertilidad, la posibilidad de gestaciones y hasta aspectos estéticos que pueden determinar su desarrollo social y psicológico. Este grupo específico requiere de consideraciones terapéuticas especiales y de una consejería adecuada para permitir que las adolescentes logren el principal objetivo

del paciente con epilepsia: llevar una vida lo más normal posible. Hay que recordar que la mujer con epilepsia muchas veces es estigmatizada por la sociedad y por los trabajadores de la salud. Se asume que no puede tener hijos, que es limitada frente a otras personas y le niegan muchos derechos sin razón justificada.

SÍNDROMES EPILÉPTICOS Y ADOLESCENCIA

La pubertad se ha descrito como un factor de riesgo para la aparición de los síndromes epilépticos. Sin embargo, no hay evidencia de que epilepsias iniciadas en la infancia empeoren durante la adolescencia (1) o que los medicamentos alteren su curso. Muchas otras epilepsias pueden estar presentes desde la infancia, no serán consideradas, pero los fundamentos para su manejo en la adolescencia son comunes (Tabla 1).

Número especial

TABLA 1. SÍNDROMES EPILÉPTICOS Y ADOLESCENCIA.

<p>Principales síndromes epilépticos que aparecen en la infancia tardía/adolescencia (2).</p> <ul style="list-style-type: none">• Epilepsias focales (se pueden asociar con alteraciones neurológicas adicionales): epilepsia mesial temporal, epilepsia extrahipocampal, epilepsia primaria de la lectura.• Epilepsias generalizadas: epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia de ausencias juveniles (3), epilepsia de gran mal del despertar, epilepsias fotosensibles y epilepsias mioclónicas progresivas.
<p>Principales síndromes epilépticos de la infancia que usualmente remiten durante la adolescencia: epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales, epilepsia benigna de la infancia con paroxismos occipitales (de inicio temprano, tipo Panayiotopoulos), epilepsia de ausencias infantiles, afasia epiléptica adquirida (Landau-Kleffner), epilepsia Rolándica.</p>
<p>Principales síndromes epilépticos de la infancia que continúan en la adolescencia: epilepsia benigna de la infancia con paroxismos occipitales (de inicio tardío, tipo Gastaut), epilepsia benigna mioclónica de la infancia, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia generalizada con crisis febriles plus, epilepsia con ausencias mioclónicas, epilepsia con ausencias y mioclónias palpebrales, epilepsia astatomioclónica (Doose).</p>

EPILEPSIA MESIAL TEMPORAL

Los pacientes afectados por este tipo de epilepsia pueden tener antecedentes de crisis febres generalizadas en la infancia temprana (4). Luego de varios años sin presentar síntomas aparecen crisis parciales complejas hacia los 10 - 12 años, que pueden comenzar con auras de tipo abdominal, emocional (miedo) o somatosensorial puede que no se presente una pérdida del conocimiento y que esté seguido de una crisis focal compleja con automatismos orofaciales de varios minutos de duración. Si hay compromiso del hemisferio dominante suele observarse un arresto del lenguaje. Estas crisis se generalizan pocas veces; en especial si hay tratamiento anticonvulsivante. En este síndrome las crisis son muy frecuentes y como factores desencadenantes están la privación de sueño, el estrés emocional y los ciclos hormonales en las mujeres (5). Por lo general no hay antecedentes familiares y las crisis pueden ser farmacorresistentes. A largo plazo pueden encontrarse alteraciones cognoscitivas en especial de la memoria. La resonancia magnética, característicamente, muestra una esclerosis del hipocampo, con pérdida del volumen de dilatación ventricular asociada y con una hiperintensidad en el T2 del lado afectado. Cuando no hay control de las crisis, los estudios de telemetría confirman inicio en el temporal afectado y si no hay otras lesiones, estos pacientes pueden ser considerados para lobectomía temporal, luego de valoración neuropsicológica y test de Wada si se considera necesario, obteniendo excelentes resultados en pacientes adecuadamente seleccionados (6).

EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

Es una de las formas más comunes de epilepsia idiopática o primaria, que en nuestro medio está subdiagnosticada por múltiples factores: consulta tardía, falta de acceso al especialista, problemas culturales, entre otros. Tiene una prevalencia del 5 al 10% (7). Puede iniciarse entre los 8 y 26 años, pero en más del 75% de los afectados comienza entre los 12 y 18 años. Su primera manifestación es la aparición de mioclónias que predominan en miembros superiores; son más frecuentes en las mañanas y se desencadenan por privación de sueño, fatiga o consumo de alcohol (8). Posteriormente, aparecen crisis tónico-clónicas generalizadas en el 90% de los afectados y ausencias en el 30%. Es muy común que las crisis tónico clónicas sean precedidas de salvadas de mioclónias. Es frecuente que existan familiares afectados; se ha encontrado un locus genético en el brazo corto del cromosoma 6 (9), y también hay relación con los cromosomas 15q14 y 1p. El electroencefalograma de fondo es normal y se observan complejos de polipunta onda lenta de 4 a 6 Hz, aunque en algunos pacientes pueden ser de 2 a 3 Hz. Por lo menos en la tercera parte de los pacientes hay fotosensibilidad, que puede ser mayor si se hacen fotoestimulaciones prolongadas. Hasta en 38% de los pacientes hay hallazgos focales adicionales y menos del 10% mantiene normal el EEG (10). Si se realiza EEG con privación de sueño se aumenta la sensibilidad del examen hasta en 100%, de acuerdo a algunos estudios (11). En general, hay un buen pronóstico bajo un tratamiento adecuado; más del 90% de los

pacientes responden a monoterapia con valproato (12). Es muy importante tener en cuenta que junto con los otros síndromes generalizados de la adolescencia, la epilepsia puede empeorar o no controlarse cuando se utiliza fenitoína o carbamazepina. En caso de intolerancia al valproato, esta la lamotrigina (13). Otros medicamentos con efectividad reportada son el topiramato y el clobazam. La medicación se debe mantener a largo plazo ya que hay una posibilidad de elevada recaída (14). Es muy importante realizar un manejo ambiental en estos pacientes para evitar que la privación de sueño y la fotoestimulación ocasionan las crisis, sin exagerar en prohibiciones drásticas que deterioren la calidad de vida del adolescente. Por lo general, las siguientes recomendaciones son suficientes: evitar la privación repetitiva de sueño; si hay un periodo de vigilia se debe recuperar sueño al día siguiente; se debe tomar el medicamento ordenadamente; cuando usen el computador, los videojuegos o el televisor se debe hacer en un ambiente iluminado. Por cada hora de uso, se debe descansar de 5 a 10 minutos sin mirar la pantalla.

Puede tomar cantidades bajas de alcohol sin suspender el tratamiento, se debe dormir la necesario para levantarse descansado, se debe adoptar un patrón de vida sano, sin que esto tenga repercusiones sociales, laborales o educativas.

EPILEPSIA DE AUSENCIAS JUVENILES

Este tipo de alteración ocurre en menor frecuencia que la epilepsia mioclónica juvenil y hay autores que creen que estas dos entidades se traslanan o son subtipos clínicos de la misma alteración (15,16). Inicia entre los 10 y 17 años (pico de incidencia entre los 10 y 12). Puede haber historia familiar de epilepsia. Las crisis de ausencia son menos frecuentes que en la epilepsia de ausencias infantiles pero son mucho más comunes las crisis tónico clónicas generalizadas que ocurren generalmente al amanecer. El EEG se caracteriza por la presencia de punta onda lenta de 3,5 a 4 Hz generalizada, con mayor amplitud en las regiones frontales, sobre un fondo normal. Puede precipitarse por hiperventilación, privación de sueño y con menor frecuencia por fotoestimulación. Su tratamiento es muy similar

a la epilepsia mioclónica juvenil y suele tener una tasa elevada de recurrencia al suspender los medicamentos.

EPILEPSIA DE GRAN MAL DEL DESPERTAR

Esta epilepsia puede iniciar entre los 10 y 20 años, sin un pico claro de incidencia. Hay evidencia de que este síndrome puede ser un fenotipo diferente de la alteración genética de la epilepsia mioclónica juvenil (17). Sus crisis son de tipo tónico clónicas generalizadas y ocurren en el alertamiento o durante la madrugada. En ocasiones hay mioclonías y ausencias (18). En el EEG se observan complejos de punta onda lenta o polipunta onda lenta de 2.5 a 4 Hz, y hay fotosensibilidad en el 17% de los afectados. Los principios para formular un tratamiento son similares a los de la epilepsia mioclónica juvenil.

EPILEPSIAS MIOCLÓNICAS PROGRESIVAS

Se definen como la presencia de mioclonías masivas y asimétricas, crisis tónico clónicas generalizadas, deterioro mental (demencia) y alteraciones cerebelosas (19). Dentro de las principales entidades descritas están: la enfermedad de Unverricht-Lundborg, la enfermedad de Lafora, las encefalopatías mitocondriales y las lipofuscinosis ceroideas neuronales. Estas entidades limitan bastante la calidad de vida del adolescente y por lo tanto no son el principal objetivo de esta revisión.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LA MUJER ADOLESCENTE CON EPILEPSIA

Es importante recordar la historia y tener en cuenta que hace poco existían leyes en algunos países que prohibían a la mujer con epilepsia casarse y tener hijos. Muchas de estas creencias se conservan en nuestra cultura, lo que sin estar legislado siempre discrimina y limita los derechos. Actualmente el manejo de la epilepsia ha progresado bastante logrando que estas consideraciones antiguas sean hoy absurdas. La mujer con epilepsia no tiene por

qué tener restricciones, ni perder sus derechos fundamentales. La primera obligación del médico es explicar estos aspectos a la paciente y a su familia para favorecer la mejor calidad de posible vida. Es muy importante recordar que hasta el 25% de las personas con epilepsia son mujeres en edad reproductiva lo que obliga a tener conocimientos adecuados para enfrentar el reto que esto supone (20, 21).

Como objetivos generales del tratamiento de la mujer adolescente se proponen (21,22): un control de las crisis convulsivas; ofrecer una adolescencia sana, evitar un aumento excesivo de peso y los efectos secundarios negativos sobre la apariencia (uso de Fenitoína); una vida sexual y reproductiva sana, y el uso de métodos efectivos de planificación familiar; propiciar los embarazos exitosos; evitar las alteraciones del afecto y las alteraciones cognoscitivas; mantener la integridad ósea.

CONTROL DE CRISIS CONVULSIVAS

Se debe hacer primero un diagnóstico adecuado para poder escoger el medicamento, se debe usar un anticonvulsivante de primera línea. Hoy en día hay estudios donde se demuestra que un 50-63% de los pacientes con epilepsia logran control de sus crisis en monoterapia (23). Para escoger el medicamento se debe tener en cuenta:

- La posibilidad de control de crisis y los efectos negativos del fármaco (Tabla 2). El mejor medicamento es el que controla la condición del paciente con los menores efectos secundarios. Se debe mantener la terapia a largo plazo.
- Siempre es mejor el uso de monoterapia así se requieran dosis altas.
- Una vez se logre el control de las crisis, sin efectos adversos graves, es inaceptable pensar en cambios de medicamento. Esto implica que desde el inicio del tratamiento se debe pensar en sus efectos a largo plazo, las posibles alteraciones de la fertilidad o el impacto sobre futuros embarazos. Es importante recordar que TODAS las medicaciones, en mayor o menor grado, implican riesgos gestacionales. Sin embargo,

TABLA 2. EFECTOS A LARGO PLAZO DE MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVANTES (24).

Medicación implicada	Consecuencia
Fenitoína Fenitoína Valproato	Alteraciones estéticas • Hiperplasia gingival • Hirsutismo • Pérdida de cabello
Fenobarbital, Fenitoína	Cambios en tejido conectivo
Fenobarbital, Fenitoína, Primidona. Valproato y Carbamazepina en estudio	Pérdida de densidad ósea
Valproato (en el 50%), Carbamazepina, Gabapentin	Aumento de peso

estos riesgos son manejables si se planifican los embarazos y se controlan otros factores que no están relacionados con la epilepsia o con el medicamento. En las epilepsias primarias no se debe restringir el uso del Acido Valproico en las mujeres, porque es una medicación con una alta tasa de efectividad, a pesar de sus efectos adversos. Además, estos síndromes no responden bien o incluso empeoran con otras medicaciones de primera línea. Las medicaciones nuevas o de segunda línea no tienen estudios que garanticen su seguridad para una gestación, por lo que no se recomienda su uso masivo (14,23).

Es importante recordar que las epilepsias primarias tienen una alta tasa de recaída. Por lo tanto, a pesar de llevar un buen control por varios años, no es recomendable suspender el medicamento para lograr un embarazo, ya que las crisis también representan un riesgo grave para la mujer embarazada (21).

OFRECER UNA ADOLESCENCIA SANA

Un tratamiento adecuado y consejería, pueden ser decisivos para que la paciente viva una adolescencia normal. Según a cada caso, se debe considerar una asesoría psicológica. El médico tiene la obligación de explicar en forma clara y adecuada la naturaleza del problema para permitir que la paciente se adapte a su condición. Es importante que se indique claramente la forma de llevar un estilo de vida sano como se expuso previamente.

EVITAR ALTERACIONES DE LA FIGURA CORPORAL

Cuando sea necesario usar medicamentos como el Valproato, y en menor medida la Carbamazepina y el Gabapentín, se le debe advertir a la paciente la posibilidad un aumento de peso; estos medicamentos producen sensación de hambre y una dieta estable y una rutina de ejercicios pueden controlar este problema. Si hay un aumento exagerado de peso se debe pensar en otra opción terapéutica para controlar la obesidad y sus consecuencias (25,26): no cumplimiento con la medicación, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia, dislipidemia y enfermedad cerebrovascular, alteraciones psicológicas y apnea del sueño. Aumento del riesgo de cáncer ginecológico.

Por otro lado, el Topiramato se ha asociado a la pérdida de peso, lo cual puede ser beneficio para algunas mujeres.

Además del aumento de peso hay otros efectos secundarios negativos (Tabla 1) que sin importar pueden llegar a ser socialmente más limitantes que la misma epilepsia los efectos que produce el uso crónico de la fenitoína (hirsutismo e hiperplasia gingival) son irreversibles, por eso se recomienda evitarla en mujeres jóvenes. La pérdida de cabello asociada al Valproato en general es transitoria y se debe advertir a la paciente; si es severa y continua se debe cambiar el tratamiento.

MANTENER INTEGRIDAD OSEA

Hasta un 10 % de las mujeres con epilepsia tienen osteoporosis prematura, en especial aquellas que reciben medicamentos que inducen el citocromo P-450 (27), porque pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D. En forma preventiva se deben fomentar el consumo de calcio y vitamina D en las dosis requeridas para cada edad. Si se considera necesario se deben hacer estudios con densitometría ósea cuando se sospeche el problema y siempre estar alerta de la presencia de otros factores de riesgo para osteoporosis.

VIDA SEXUAL Y REPRODUCTIVA SANA

A las adolescentes con epilepsia no se les debe limitar el derecho a ejercer su sexualidad. Al contrario, se les deben dar todas las herramientas (como a cualquier mujer) para que lo hagan de una forma responsable y adecuada.

Se creía que el uso de anticonceptivos orales, incrementaba las crisis convulsivas. La realidad es otra; no hay deterioro de la condición epiléptica. Si se usan anticonvulsivantes con acción sobre el citocromo P-450 (Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Primidona, Valproato y Topiramato) (20), estos inducen el metabolismo de las hormonas, disminuyendo su eficacia (en especial si se utilizan anticonceptivos orales de microdosis). Si se quiere un método hormonal se debe preferir el uso de acetato de medroxiprogesterona o anticonceptivos de macrodosis, haciendo una monitorización de la ovulación hasta confirmar tres períodos anovulatorios. También se recomienda combinar con el método de barrera en los días críticos del ciclo. Es muy importante tener en cuenta que si el ciclo menstrual es irregular se debe sospechar un fallo del método hormonal (20, 24).

En general, las mujeres con epilepsia, sin importar su tratamiento, tienen una fertilidad y una frecuencia de embarazadas algo menor que el de la población general (28,29). Este problema es multifactorial e involucra los problemas sociales asociados a la epilepsia, la epilepsia misma, la disfunción del sistema límbico (crisis focales) y el uso de medicamentos. De acuerdo con un estudio de Morrell (28), las mujeres con epilepsia tienen una tasa de ovulación menor la de los controles sanos (Tabla 3). Es muy importante tener en cuenta que la medicación sólo es un factor de riesgo adicional para la infertilidad.

Las propiedades inductoras de los medicamentos pueden alterar el metabolismo de hormonas del ciclo menstrual. Los ciclos anovulatorios son típicamente irregulares y si están presentes ameritan valoración por ginecología o endocrinología.

El clínico debe tener presente que las causas más importante de alteraciones en el ciclo menstrual en las mujeres con epilepsia son el

ovario poliquístico o el síndrome del ovario poliquístico (Tabla 4).

El ovario poliquístico es una situación estructural independiente de la epilepsia y de las medicaciones utilizadas y requiere tratamiento con suplemento hormonal, ejercicio y dieta. El síndrome de ovarios poliquísticos es una condición potencialmente reversible que puede ser inducida por el Valproato cuando eleva los niveles de andrógenos.

Adicionalmente, en las mujeres en edad fértil (desde la preadolescencia hasta la menopausia) se recomienda considerar la suplementación de ácido fólico para disminuir los riesgos en el embarazo. Esta suplementación se debe iniciar por lo menos un mes antes de la gestación en dosis de 2 a 4 mg/día. Si la medicación que toma la paciente es Acido Valproico se deben usar dosis de 5 mg/día (30).

TABLA 3. TASA ANOVULATORIA EN DIFERENTES POBLACIONES DE MUJERES

Grupo	Tasa de ciclos sin ovulación
Mujeres sin epilepsia (controles)	11%
Mujeres con crisis generalizadas	28%
Uso de anticonvulsivantes diferentes al valproato	18%
Uso de valproato en los 3 años previos	43%
Crisis de inicio generalizado en tratamiento con valproato	55%

TABLA 4. OVARIOS POLIQUÍSTICOS - SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (24).

Ovario poliquístico
• 8 a 10 quistes de 4 a 10 mm de diámetro en una distribución periférica alrededor del ovario
Síndrome de ovario poliquístico
• No requiere presencia de ovarios poliquísticos
• Disfunción Menstrual:
- Menos de 6 a 9 períodos anuales
- Ciclos de menos de 23 días o más de 35
• Hiperandrogenismo: aumento de testosterona, hirsutismo, acné, alopecia andrógena
• Obesidad de distribución central
• Intolerancia a la glucosa con resistencia a la insulina
• Perfil lipídico anormal

Siempre se debe recordar que el medicamento que debe tomar una mujer en edad fértil es aquel que controle sus crisis en forma adecuada, con los menores efectos secundarios, idealmente en las dosis más bajas posibles y en monoterapia. Otras consideraciones asociadas al embarazo serán consideradas en otros capítulos del suplemento.

EVITAR ALTERACIONES DEL AFECTO

Las personas con epilepsia tienen un mayor índice de depresión y de trastornos del afecto que la población general. El grupo de la mujer adolescente es más vulnerable y se debe estar alerta para hacer un diagnóstico temprano y ofrecer asistencia psiquiátrica y psicológica. Luego se definirá si la psicoterapia es suficiente o si se necesitan antidepresivos (31).

EVITAR ALTERACIONES COGNOSCITIVAS

Las medicaciones más antiguas (Fenobarbital, Primidona, Fenitoína) tienen un mayor impacto sobre la función mental de la paciente. Esto conduce al fracaso académico en las adolescentes.

REFERENCIAS

- Diamantopoulos N, Crumrine PK.** The effect of puberty on the course of epilepsy. *Arch Neurol* 1986; **43**: 873-6.
- Medina Malo C, Morillo LE, Arango GJ.** Aspectos Clínicos y clasificación, En: Medina Malo C. Epilepsia, aspectos clínicos y psicosociales, Editorial Médica Panamericana, 2004.
- Wheless JW, Kim HL.** Adolescent seizures and epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2002; **43 Suppl 3**: 33-52.
- French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al.** Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993; **34**: 774-780.
- Serrano-Castro PJ, Sánchez-Alvarez JC, García Gómez T.** Esclerosis Mesial Temporal (II): Manifestaciones Clínicas y estudios Complementarios. *Rev Neurol* 1988; **26**: 592-597.
- Wiebe S., Blume W. T., Girvin J. P., Eliasziw M.** The Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. *N Engl J Med* 2001; **345**: 311-318.
- Montalenti E, Imperiale D, Rovera A, et al.** Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: a series of 63 patients. *J Neurol Sci* 2001; **184**: 65-70.
- Genton P, Gelisse P.** Juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 2001; **58**: 1487-1490.

- 9. Greenberg DA, Durner M, Keddache M, et al.** Reproducibility and complications in gene searches: linkage on chromosome 6, heterogeneity, association, and maternal inheritance in juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2000; **66**: 508-516.
- 10. Lombroso CT.** Consistent EEG foci detected in subjects with primary generalized epilepsies monitored for two decades. *Epilepsia* 1997; **38**: 797-812.
- 11. Dhanuka AK, Jain BK, Daljit S, et al.** Juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and sleep EEG study. *Seizure* 2001; **10**: 374-8.
- 12. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tañan AR.** Juvenile myoclonic epilepsy: a 5 year prospective study. *Epilepsia* 1994; **35**: 285-296.
- 13. Eriksson AS, Negardh A, Hoppu K.** The efficacy of Lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized double blind, cross over study. *Epilepsia* 1998; **39(5)**: 495-501.
- 14. Kwan P, Sander JW.** The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 1376-1381.
- 15. Reutens DC, Berkovic SF.** Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: are the syndromes clinically distinct? *Neurology* 1995; **45**: 1469-76.
- 16. Janz D.** The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset. *Epilepsia* 1997; **38**: 4-11.
- 17. Greenberg DA, Durner M, Resor S, et al.** The genetics of idiopathic generalized epilepsies of adolescent onset: differences between juvenile myoclonic epilepsy and epilepsy with random grand mal and with awakening grand mal. *Neurology* 1995; **45**: 942-946.
- 18. Janz D.** Epilepsy with grand mal on awakening and sleep-waking cycle. *Clin Neurophysiol* 2000; **111(suppl 2)**: S103-110.
- 19. Berkovic SF, So NK, Andermann F.** Progressive myoclonus epilepsies: clinical and neurophysiological diagnosis. *J Clin Neurophysiol* 1991; **8**: 261-274.
- 20. Lizcano IA.** Mujer y Epilepsia. En: Medina Malo C. Epilepsia, aspectos clínicos y psicosociales, Editorial Médica Panamericana, 2004.
- 21. Morrell MJ.** Epilepsy in women. *Am Fam Physician* 2002; **66**: 1489-1494.
- 22. Practice parameter management issues for women with epilepsy (summary statement).** Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 1998.
- 23. Kwan P, Brodie MJ.** Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; **342**: 314-319.
- 24. Penovich PE, Eck KE, Economou VV.** Recommendations for the care of women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004; **71 (Suppl 2)**: S49-57.
- 25. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV.** Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; **39(5)**: 579-584.
- 26. Corman CL, Leung NM, Guberman AH.** Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci* 1997; **24**: 240-244.
- 27. Pack AM, Morrell MJ, Randall A, et al.** Markers of general bone function, bone formation and bone resorption in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 2003; **60 (Suppl 1)**: A432. Abstract.
- 28. Morrell MJ, Giudice J, Flynn KL, et al.** Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002; **52**: 704-711.
- 29. Schupf N, Ottman R.** Likelihood of pregnancy in individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: social and biologic influences. *Epilepsia* 1994; **35**: 750-756.
- 30. Honein MN, Paulozzi LJ, Matthews TJ, et al.** Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; **285**: 2981-2986.
- 31. Kanner A, Rivas J.** Depressive Disorders in Epilepsy. *Neurology* 1999; **53 (Suppl 2)**: S26-S32.