

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid

# Epilepsia y Embarazo: revisión bibliográfica



Sandra Casas Serradilla

Tutora: María Isabel Yugueros Fernández

Curso 2023/2024

## ÍNDICE:

1. Introducción	
1.1. Epilepsia en la mujer en edad fértil.....	3
1.2. Impacto del embarazo en la epilepsia.....	3
1.3. Efectos de las crisis epilépticas en la gestación.....	3
1.4. Tratamiento de la epilepsia durante el embarazo.....	4
1.5. Efectos de los fármacos antiepilépticos en el feto.....	4
2. Justificación y objetivos	
2.1. Justificación de la revisión bibliográfica.....	5
2.2. Objetivos.....	5
3. Metodología.....	6
4. Resultados.....	10
5. Conclusiones.....	15
6. Bibliografía.....	16

## 1. Introducción

### 1.1. Epilepsia en la mujer en edad fértil

El periodo fértil de la mujer con epilepsia presenta diferentes aspectos fisiológicos que van a tener influencia sobre la epilepsia y su tratamiento y viceversa<sup>(1)</sup>.

Por una parte, las hormonas esteroideas femeninas (estrógenos y progesterona) pueden afectar a la excitabilidad neuronal. Se considera que los estrógenos tienen un efecto excitatorio a través de la vía de los receptores de glutamato, mientras que la progesterona ejerce un efecto inhibitorio a través de los receptores GABA-A postsinápticos, de modo que las fluctuaciones hormonales a lo largo del ciclo menstrual pueden repercutir en la frecuencia de crisis epilépticas<sup>(1)</sup>.

Por otra parte, el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, responsable de la producción de las hormonas sexuales, mantiene una comunicación directa y recíproca con las vías tèmpero-límbicas, de tal forma que las crisis epilépticas originadas en estas regiones pueden alterar la producción cíclica de estas hormonas. En este sentido, se ha descrito un aumento en la prevalencia de disfunciones en el eje hipotalámico, como son el síndrome de ovario poliquístico, amenorrea, irregularidades menstruales y menopausia precoz en mujeres con epilepsia<sup>(1)</sup>.

### 1.2. Impacto del embarazo en la epilepsia

Las mujeres con epilepsia se incluyen dentro de la categoría de embarazo de alto riesgo debido al aumento de los riesgos obstétricos y fetales<sup>(1)</sup>. Sin embargo, la gran mayoría de las pacientes con epilepsia pueden llevar a cabo un embarazo y parto normales, con el nacimiento de un niño sano, por lo que no existe ninguna razón para contraindicar el embarazo<sup>(2)</sup>.

El riesgo de mortalidad materna es diez veces mayor que en la población general. Las mujeres con epilepsia tienen un riesgo aumentado de aborto espontáneo, hemorragia preparto, hipertensión gestacional, preeclampsia, presentación podálica, inducción del parto, parto por cesárea y parto prematuro<sup>(1)</sup>.

### 1.3. Efectos de las crisis epilépticas en la gestación

El uso de fármacos antiepilépticos (FAE) durante el embarazo va dirigido a evitar la recurrencia de crisis, especialmente crisis epilépticas generalizadas, y sus potenciales consecuencias<sup>(1)</sup>. Las mujeres con epilepsia presentan un aumento en la frecuencia de las crisis en aproximadamente un tercio de los casos<sup>(3, 4, 5)</sup>.

Durante el embarazo, las crisis tónico-clónicas generalizadas pueden causar hipoxia fetal y acidosis<sup>(6,7)</sup>. Además, después de estas crisis se pueden producir hemorragias intracraneales en el feto y muerte fetal en el primer trimestre<sup>(8,9)</sup>.

Se considera poco probable que las crisis focales que no evolucionan a bilateral tónico-clónica tengan un impacto importante en el feto, aunque existen estudios con bajo nivel de evidencia que las han relacionado con sufrimiento fetal transitorio<sup>(1)</sup>.

#### 1.4. Tratamiento de la epilepsia durante el embarazo

Las recomendaciones respecto al tratamiento antiepiléptico durante la gestación se basan en realizar un seguimiento frecuente de la paciente (cada 4-8 semanas) y determinar los niveles de FAE, con el objetivo de mantener los niveles plasmáticos en el límite inferior del rango terapéutico y sin crisis parciales complejas o generalizadas tónico-clónicas. Las crisis parciales simples no suponen un riesgo para el feto o la madre, por lo que su control no resulta estrictamente necesario<sup>(10)</sup>.

También es adecuado realizar una determinación de alfafetoproteína en sangre y una ecografía de alta resolución a las 18-20 semanas para detectar de forma precoz potenciales malformaciones<sup>(10)</sup>.

#### 1.5. Efectos de los fármacos antiepilépticos en el feto

Aunque realmente la mayoría de las mujeres con epilepsia tendrán un embarazo normal e hijos con un desarrollo físico y cognitivo normal, es importante considerar que la exposición a FAE en los primeros meses del embarazo se asocia con un mayor riesgo de malformaciones fetales<sup>(11-17)</sup>. La prevalencia de malformaciones congénitas mayores (MCM) en hijos de mujeres con epilepsia que tomaron FAE durante el embarazo se establece en un 4-10% (incremento de 2-4 veces lo esperado en la población general)<sup>(17)</sup>.

La magnitud del riesgo está influenciada por el fármaco, siendo el más teratogénico, y por tanto considerado de alto riesgo, el valproato (VPA), seguido del fenobarbital (PB) y el topiramato (TPM). La fenitoína (PHT) y la carbamazepina (CBZ) son considerados de riesgo intermedio. El levetiracetam (LEV), la lamotrigina (LTG) y la oxcarbazepina (OXC) son considerados de bajo riesgo<sup>(12, 16, 18-20)</sup>. Otro factor que se ha relacionado con el riesgo teratogénico de los FAE es la dosis (a menor dosis, menor riesgo)<sup>(12, 13, 15, 17, 19-22)</sup>.

Las MCM asociadas con los FAE se limitan a tipos específicos<sup>(11, 13, 15, 16, 20, 21)</sup>, como defectos del tubo neural (espina bífida), de las hendiduras faciales (labio

leporino/paladar hendido), genitourinarios (hipospadias, agenesias renales), cardiopatías congénitas (defectos septales) y malformaciones esqueléticas (agenesias, hipoplasias y pies equinos)<sup>(21)</sup>.

La exposición prenatal a TPM también se ha relacionado con un mayor riesgo de microcefalia, bajo peso al nacer o pequeño para la edad gestacional<sup>(15)</sup>.

## 2. Justificación y objetivos

### 2.1. Justificación de la revisión bibliográfica

Se estima que alrededor del 25 % de pacientes con epilepsia son mujeres en edad fértil. Este dato revela la importancia de considerar de forma especial las dificultades adicionales que supone el manejo de la epilepsia en las mujeres. En su caso, deben tenerse en cuenta el efecto de los cambios hormonales en la evolución de su epilepsia, las dificultades asociadas con la anticoncepción y el embarazo, y el impacto de la epilepsia y los FAE sobre la fisiología reproductiva, aspecto en el que nos centraremos en esta revisión bibliográfica<sup>(2)</sup>.

La decisión de iniciar o mantener un tratamiento antiepiléptico durante el embarazo requiere una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios para la madre y el feto. El control óptimo de la epilepsia en mujeres embarazadas implica un delicado equilibrio entre controlar las crisis y minimizar los potenciales efectos adversos de los FAE en el feto en desarrollo.

### 2.2. Objetivos

El objetivo de esta revisión bibliográfica es examinar y sintetizar la literatura existente sobre epilepsia y embarazo, centrándose en los siguientes aspectos:

- La relación entre la epilepsia y el embarazo, incluyendo la incidencia de crisis durante la gestación y el impacto de la epilepsia en el curso y resultado del embarazo.
- Los riesgos asociados a la epilepsia y su tratamiento farmacológico durante el embarazo, tanto para la madre como para el feto.

Con esta revisión, se busca proporcionar una visión integral de los desafíos clínicos y las consideraciones terapéuticas asociadas con la epilepsia durante el embarazo, así como identificar áreas clave para la investigación y mejorar la atención clínica a las mujeres con epilepsia durante la gestación.

### 3. Metodología

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica realizada a partir de estudios que relacionan la epilepsia y su tratamiento farmacológico con sus efectos en la salud de la madre y el feto durante el embarazo.

Para llevar a cabo esta revisión, se utilizó la base de datos PubMed. La búsqueda de artículos se realizó bajo los términos: (epilepsy[Title]) AND (pregnancy[Title]). Se aplicaron los siguientes filtros: publicado en los últimos 10 años, seres humanos, mujeres y adultos: 19-44 años. Se obtuvieron 70 resultados.

#### **Criterios de inclusión:**

Tipo de artículo:

- Estudios observacionales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Población:

- Mujeres embarazadas con diagnóstico de epilepsia.
- Estudios que incluyan comparaciones entre mujeres embarazadas con epilepsia y sin epilepsia.
- Estudios que incluyan comparaciones entre mujeres epilépticas embarazadas con tratamiento antiepiléptico y sin tratamiento.

Resultados:

- Resultados maternos.
- Resultados obstétricos y neonatales.

Fecha de publicación:

- Estudios publicados en los últimos 10 años para asegurar la relevancia y actualidad de la información.

Idioma:

- Artículos publicados en inglés o español para garantizar la comprensión y análisis adecuado de los estudios.

Acceso al texto completo:

- Artículos con acceso disponible al texto completo para una revisión detallada.

Tras aplicar estos criterios de inclusión, se seleccionaron 12 artículos (Tabla 1) para incluir en la revisión.

**Tabla 1. Características de los estudios incluidos**

<b>Autores</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Metodología</b>
Jiménez M, Grau-López L, Ciurans J, García-Esperón C, Fumanal A, Barambio S, et al. <sup>(23)</sup>	Describir las características clínicas y los resultados perinatales de pacientes embarazadas con epilepsia, analizar los factores asociados a las convulsiones durante el embarazo, describir los fármacos anticonvulsivos más utilizados en estos pacientes y analizar los cambios en las pautas de tratamiento en 2 periodos: 2000-2010 y 2011-2018.	Se realizó un estudio prospectivo observacional de pacientes con epilepsia que notificaron su gestación en el periodo 2000-2018. Se evaluó a las pacientes en el primer y segundo trimestre de gestación, tras el parto y al año. Se recogieron variables demográficas, relacionadas con la epilepsia, perinatales y obstétricas.
Chen D, Hou L, Duan X, Peng H, Peng B. <sup>(24)</sup>	Determinar la influencia de la epilepsia durante el embarazo sobre la restricción del crecimiento fetal.	Se realizaron búsquedas en las bases de datos BIOSIS, Medline, Embase y PubMed entre enero de 2000 y enero de 2016 sin imponer restricciones regionales o de idioma. Se seleccionaron 11 artículos.
Trivedi M, Jose M, Philip RM, Sarma PS, Thomas SV. <sup>(25)</sup>	Determinar el riesgo de pérdida fetal espontánea en mujeres con epilepsia que toman fármacos antiepilépticos y explorar la asociación entre el uso de FAE específicos y el riesgo de pérdida fetal espontánea.	Identificamos todas las pérdidas fetales espontáneas (incluidas las muertes fetales) entre los embarazos registrados en el Registro de Epilepsia y Embarazo de Kerala entre 1998 y 2015. Se compararon las tasas de pérdida fetal espontánea entre los grupos expuestos y los no expuestos a FAE.
Thomas SV, Jose M, Divakaran S, Sankara Sarma P. <sup>(26)</sup>	Estimar el riesgo relativo de malformaciones congénitas mayores en las mujeres con epilepsia del Registro de Epilepsia y Embarazo de Kerala, activo desde abril de 1998.	Se incluyeron todos los embarazos con resultado conocido en este registro hasta diciembre de 2013. El estado de malformación se evaluó mediante ecografía prenatal, examen físico al nacimiento, ecocardiografía y ecografía abdominal a los 3

		meses de edad y una revisión final al año de edad.
Danielsson KC, Borthen I, Morken N-H, Gilhus NE. <sup>(27)</sup>	Estimar el riesgo de complicaciones hipertensivas del embarazo en mujeres con epilepsia, con y sin fármacos antiepilépticos, y evaluar el riesgo asociado con los cuatro FAE más comunes.	A partir de los datos vinculados del Registro Médico de Nacimientos de Noruega y la Base de Datos de Prescripciones Noruega recogidos entre 2004 y 2012, se compararon mujeres con epilepsia, con y sin FAE, con mujeres sin epilepsia.
Zhang Y-Y, Song C-G, Wang X, Jiang Y-L, Zhao J-J, Yuan F, et al. <sup>(28)</sup>	Comparar los patrones de tratamiento con FAE, el control de las convulsiones y la suplementación con ácido fólico entre embarazos planificados y no planificados en mujeres con epilepsia e investigar los efectos del embarazo planificado en los resultados fetales.	Se analizó retrospectivamente una base de datos recopilada prospectivamente que incluye mujeres con epilepsia embarazadas desde febrero de 2010 hasta diciembre de 2018. El embarazo planificado se definió como la supervisión regular de la mujer por epileptólogos desde el momento de la previsión del embarazo hasta el parto. Se compararon las características clínicas y los resultados fetales entre los grupos de embarazo planificado y no planificado.
Danielsson KC, Gilhus NE, Borthen I, Lie RT, Morken N-H. <sup>(29)</sup>	Describir los cambios en las características maternas (edad materna, cesárea, parto inducido) y las complicaciones obstétricas en mujeres con epilepsia a lo largo del tiempo, y evaluar los cambios en los riesgos de complicaciones en mujeres con epilepsia en relación con las mujeres sin epilepsia.	Se obtuvieron los datos de primeros nacimientos del Registro Médico de Nacimientos de Noruega recogidos entre 1999 y 2016. Las principales medidas de resultados maternos fueron trastornos hipertensivos, sangrado durante el embarazo, inducción del parto, cesárea, hemorragia posparto, parto prematuro, tamaño pequeño para la edad gestacional y analgesia epidural.
Artama M, Braumann J, Raitanen J, Uotila J, Gissler M, Isojärvi J, et al. <sup>(30)</sup>	Obtener estimaciones más precisas y generalizables de los riesgos de complicaciones durante el embarazo y el parto entre las mujeres con epilepsia, así como los riesgos para la salud perinatal de los hijos nacidos de mujeres con epilepsia.	Se incluyeron 1737 mujeres que dieron a luz en Finlandia entre 1987 y 2008 y la cohorte de referencia de una muestra aleatoria de 4357 mujeres sin epilepsia. La identificación de las cohortes y la información sobre hospitalizaciones y partos se obtuvieron de los Registros Sanitarios Finlandeses y de las estadísticas de población.



<p>Watila MM, Beida O, Kwari S, Nyandaiti NW, Nyandaiti YW.<sup>(31)</sup></p>	<p>Determinar la prevalencia de epilepsia convulsiva activa, la frecuencia de las convulsiones y el resultado del embarazo entre una cohorte de mujeres embarazadas que asisten a consulta prenatal en dos hospitales terciarios.</p>	<p>Las mujeres embarazadas que asistieron a atención prenatal en el Hospital Universitario de la Universidad de Maiduguri y en el Hospital Estatal Especialista, en el noreste de Nigeria, fueron examinadas para detectar antecedentes de epilepsia convulsiva activa y fueron reclutadas consecutivamente de acuerdo con un protocolo específico. Se administró un cuestionario estandarizado para registrar el historial de embarazo, la naturaleza de la epilepsia y los tratamientos recibidos. Fueron seguidas durante el transcurso del embarazo según el programa de atención prenatal hasta el parto. Se registró el resultado de los embarazos.</p>
<p>AlSheikh MH.<sup>(32)</sup></p>	<p>Determinar la prevalencia de la epilepsia en mujeres embarazadas saudíes y estimar la frecuencia de los tipos de convulsiones en las personas que la padecen y utilizan diferentes modalidades de fármacos antiepilépticos, e informar de los efectos teratogénicos de los FAE en los recién nacidos.</p>	<p>Se incluyeron 68 mujeres embarazadas con diagnóstico de epilepsia seleccionadas en el Hospital Universitario King Fahd. Se registraron los tipos de convulsiones y sus frecuencias junto con las terapias con FAE y su asociación con malformaciones fetales/neonatales.</p>
<p>Bansal R, Suri V, Chopra S, Aggarwal N, Sikka P, Saha S, et al.<sup>(33)</sup></p>	<p>Determinar si hay un cambio en el patrón de prescripción de FAE durante el embarazo en mujeres con epilepsia que asisten a un instituto de atención terciaria en el norte de la India y si este cambio ha dado lugar a mejores resultados fetales y maternos en mujeres con epilepsia.</p>	<p>Se recopilaron datos retrospectivamente de las mujeres con epilepsia que asistieron a la consulta durante el período de 5 años de 2011 a 2015 (Grupo A) (n = 177) y se compararon con datos publicados anteriormente durante el periodo de 1987 a 1994 (Grupo B) (n = 219).</p>
<p>Kuo C-Y, Kuo C-F, See L-C, Chiou M-J, Hung P-C, Lin J-J, et al.<sup>(34)</sup></p>	<p>Evaluar los resultados adversos durante el embarazo para el feto y los recién nacidos, en mujeres con epilepsia, con y sin tratamiento con FAE.</p>	<p>Se seleccionaron embarazos únicos entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2014 utilizando la Base de Datos Nacional de Salud de Taiwán y se clasificaron en un grupo de exposición a FAE, uno de no exposición a FAE y un grupo control</p>

		(compuesto por mujeres sin epilepsia). Se registraron los resultados adversos en recién nacidos y se documentaron las complicaciones del embarazo.
--	--	--

#### 4. Resultados

De los 12 estudios incluidos, 5 son estudios prospectivos, 6 son retrospectivos y 1 es un metaanálisis. El objetivo de este análisis es evaluar y comparar los resultados de los 12 estudios, examinando el impacto de los FAE y de la propia epilepsia en el curso y resultado del embarazo, tanto para el feto y recién nacido como para la madre con epilepsia. Se considerarán los riesgos de complicaciones maternas y fetales, malformaciones congénitas y resultados neonatales adversos.

##### **Tendencias en el uso de FAE**

En los estudios de Jiménez M, et al.<sup>(23)</sup> y Danielsson KC, et al.<sup>(29)</sup>, los FAE más utilizados en monoterapia fueron lamotrigina, carbamazepina, valproato y levetiracetam. Según Jiménez M, et al.<sup>(23)</sup>, en el periodo de 2011 a 2018 disminuyó el uso de carbamazepina y valproato, mientras que el uso de lamotrigina aumentó marcadamente, respecto al periodo de 2000 a 2010. Por otro lado, de 1999 a 2016, Danielsson KC, et al.<sup>(29)</sup> registró un cambio en el patrón de uso de FAE con el tiempo, aumentando el empleo de lamotrigina y levetiracetam, y disminuyendo el de carbamazepina y valproato. Bansal R, et al.<sup>(33)</sup> observó que en el grupo estudiado entre 1987 y 1994, los FAE más usados en monoterapia fueron carbamazepina y fenitoína; y en politerapia, fenitoína y fenobarbital. En cambio, en el grupo estudiado entre 2011 y 2015, los fármacos más usados en monoterapia fueron carbamazepina y levetiracetam; y en politerapia, clobazam, carbamazepina y levetiracetam, con un incremento en el uso de lamotrigina y oxcarbazepina.

##### **Crisis epilépticas durante la gestación**

La revisión muestra un mejor control de las crisis epilépticas en las mujeres con embarazos planificados. En el estudio de Jiménez M, et al.<sup>(23)</sup> se registraron crisis en 40 de las 101 gestaciones que se siguieron (39,6%). Las variables asociadas con la presencia de crisis durante el embarazo fueron el mal control de las crisis el año previo a la gestación (66,7% vs 15,1%,  $p < 0,001$ ), el tratamiento con dos o más FAE (30%

vs 14,8%,  $p < 0,001$ ) y la epilepsia no tratada (25% vs 0%,  $p < 0,001$ ). Estas variables se asocian mayoritariamente con embarazos no planificados. Zhang Y-Y, et al.<sup>(28)</sup> observó una mayor proporción de mujeres libres de crisis durante la gestación en los embarazos planificados (41% vs 22,8%,  $p < 0,001$ ) y una menor incidencia de crisis generalizadas tónico-clónicas ( $p = 0,002$ ). Entre los embarazos planificados, el 66% tomó FAE en monoterapia y el 32,4% recibió politerapia. Entre los embarazos no planificados, el 58,1% no tomó FAE, el 28% tomó FAE en monoterapia y el 12,8% recibió politerapia.

De las 68 mujeres con epilepsia embarazadas incluidas en el estudio de AlSheikh MH.<sup>(32)</sup>, 36 (52,9%) no experimentaron cambios en la frecuencia de las crisis durante el embarazo, 19 (27,9%) sufrieron un aumento en la frecuencia de las crisis y 13 (19,1%) mostraron una disminución de las convulsiones. A su vez, 39 de ellas (57,3%) recibieron monoterapia, 21 (30,9%), politerapia y 8 (11,8%) no tomaron FAE durante el embarazo.

### **Complicaciones maternas**

Varios estudios evidenciaron un aumento del riesgo de complicaciones hipertensivas durante el embarazo en mujeres epilépticas. Danielsson KC, et al.<sup>(27)</sup> advirtió un incremento del riesgo de cualquier trastorno hipertensivo en mujeres con epilepsia (OR 1,2; IC del 95%: 1 - 1,5). La complicación hipertensiva más frecuente fue la preeclampsia leve y el riesgo fue mayor en mujeres con epilepsia (OR 1,4; IC del 95%: 1,1 - 1,8). No hubo un riesgo significativamente mayor de hipertensión gestacional, preeclampsia grave, HELLP o eclampsia cuando se compararon mujeres con epilepsia, con y sin tratamiento antiepiléptico, con mujeres sin epilepsia. Las mujeres en tratamiento con valproato en monoterapia tuvieron un mayor riesgo de cualquier complicación hipertensiva (OR 2,9; IC del 95%: 1,4 - 6,4), hipertensión gestacional (OR 3,3; IC del 95%: 1 - 10,8) y preeclampsia leve (OR 3,3; IC del 95%: 1,2 - 9,4) en comparación con mujeres sin epilepsia. No hubo un mayor riesgo de complicaciones hipertensivas con ningún otro FAE utilizado en monoterapia.

Danielsson KC, et al.<sup>(29)</sup> observó que las mujeres con epilepsia mostraron una mayor incidencia de complicaciones hipertensivas (OR 1,24; IC del 95%: 1,09 - 1,41) y preeclampsia leve (OR 1,35; IC del 95%: 1,13 - 1,61) en comparación con las mujeres sin epilepsia. Entre 1999 y 2016, la proporción de complicaciones hipertensivas y preeclampsia leve en mujeres epilépticas fue disminuyendo con el tiempo ( $p = 0,02$  y  $p = 0,006$ , respectivamente). Sin embargo, el riesgo relativo de estas complicaciones en relación con las mujeres sin epilepsia no cambió a lo largo del tiempo. Sólo el riesgo

de preeclampsia grave en mujeres con epilepsia aumentó significativamente con el tiempo en comparación con las mujeres sin epilepsia ( $p = 0,006$ ).

En el estudio de Kuo C-Y, et al.<sup>(34)</sup>, las mujeres con epilepsia, en comparación con las mujeres sin epilepsia, tenían un riesgo significativamente mayor de hipertensión gestacional (OR 1,80; IC del 95%: 1,24 - 2,62 en expuestas a FAE y OR 1,71; IC del 95%: 1,23 - 2,39 en no expuestas) y de preeclampsia (OR 1,79; IC del 95%: 1,15 - 2,80 en expuestas a FAE y OR 1,87; IC del 95%: 1,27 - 2,77 en no expuestas). A su vez, las mujeres en tratamiento con FAE tenían mayor riesgo de eclampsia (OR 3,02, IC del 95%: 1,06 - 8,61) que las mujeres que no tomaban FAE.

### **Malformaciones congénitas**

Distintos estudios coinciden en que el uso de FAE durante el primer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de malformaciones congénitas. Thomas SV, et al.<sup>(26)</sup> registró una tasa general de malformaciones congénitas en los 1.622 nacidos vivos de mujeres con epilepsia del 6,84% (IC del 95%: 5,71 - 8,18). Las tasas de malformaciones congénitas para el grupo expuesto a FAE en el primer trimestre del embarazo fueron del 6,4% (IC del 95%: 5,03 - 8,03) para la monoterapia y del 9,9% (IC del 95%: 7,37 - 13,13) para la politerapia. En las mujeres con epilepsia no expuestas, la tasa fue del 5,6% (IC del 95%: 3,34 - 9,11) y en el grupo de control (mujeres sin epilepsia), del 3,45% (IC del 95%: 1,94 - 6,07). Las malformaciones más comúnmente observadas fueron anomalías cardíacas, defectos del tubo neural, y malformaciones genitourinarias y esqueléticas. Las dosis altas de FAE y la politerapia se identificaron como factores de riesgo adicionales para las malformaciones congénitas, siendo el valproato y el clobazam los FAE que mostraron mayor riesgo. En cambio, la lamotrigina y el levetiracetam fueron los fármacos más seguros.

Zhang Y-Y, et al.<sup>(28)</sup> observó que los embarazos planificados tuvieron una menor tasa de MCM en comparación con los embarazos no planificados (1,6% de 188 vs 7,5% de 289;  $p = 0,016$ ). Además, el uso de fármacos de mayor efecto teratogénico, como el valproato, fue más frecuente en los embarazos no planificados.

En el estudio de Wabila MM, et al.<sup>(31)</sup>, de las 23 pacientes embarazadas identificadas con epilepsia convulsiva activa, 14 sufrieron alguna crisis en los últimos 6 meses, resultando uno de estos embarazos en la aparición de una malformación congénita. AlSheikh MH.<sup>(32)</sup> advirtió una tasa de malformaciones congénitas en las mujeres epilépticas de 5,88% (4 de 68), 2 de ellas en tratamiento con politerapia.

Kuo C-Y, et al.<sup>(34)</sup> evidenció un aumento de la incidencia de malformaciones del SNC en los hijos de madres epilépticas respecto a los hijos de madres sin epilepsia (OR 3,57; IC del 95%: 1,86 - 6,86 en expuestas a FAE y OR 2,25; IC del 95%: 1,05 - 4,82 en no expuestas).

### **Complicaciones fetales y neonatales**

La mayoría de los estudios incluidos en la revisión coinciden en que el uso de FAE y la epilepsia en sí misma suponen un aumento del riesgo de complicaciones y resultados fetales y neonatales adversos.

En la revisión de Chen D, et al.<sup>(24)</sup>, las mujeres con epilepsia mostraron un riesgo estimado de FGR 1,28 veces mayor que las mujeres sin epilepsia (IC del 95%: 1,09 - 1,50;  $p < 0,05$ ), siendo el riesgo aún mayor en las mujeres expuestas a FAE (OR 1,26; IC del 95% 1,13 - 1,41;  $p < 0,05$ ).

Trivedi M, et al.<sup>(25)</sup>, registró una mayor tasa de SPFL en las mujeres con epilepsia expuestas a FAE (7,4%, 134 de 1809) que en las no expuestas (2,8%, 5 de 178), con una odds ratio de 2,77 (IC del 95%: 1,17 - 6,39). La politerapia también se relacionó con un mayor riesgo de SPFL en comparación con la monoterapia (OR 1,59; IC del 95%: 1,07 - 2,37). Tomando el grupo no expuesto a FAE como referencia, el riesgo de SPFL asociado al levetiracetam fue el más bajo (OR 1,99; IC del 95%: 0,29 - 13,69), mientras que el asociado al topiramato fue el más alto (OR 38,86; IC del 95%: 5,02 - 301,19).

Zhang Y-Y, et al.<sup>(28)</sup> observó que los embarazos planificados en mujeres con epilepsia presentaron menores tasas de abortos inducidos (2,7% vs 13,5%;  $p < 0,001$ ), partos prematuros (3,3% vs 20,4%;  $p < 0,001$ ) y cesáreas (45,1% vs 56,3%;  $p = 0,023$ ) en comparación con los embarazos no planificados. La planificación del embarazo se asoció también con una mayor tasa de nacidos vivos (OR 96,8% vs 83%;  $p < 0,001$ ).

Danielsson KC, et al.<sup>(29)</sup> evidenció un aumento del riesgo de inducción del parto (OR 1,22; IC del 95%: 1,10 - 1,35), cesárea (OR 1,99; IC del 95%: 1,73 - 2,29) y parto pretérmino (OR 1,26; IC del 95%: 1,08 - 1,47) en las mujeres con epilepsia respecto a las sanas. En concreto, la inducción del parto fue más frecuente en las mujeres en tratamiento con lamotrigina y levetiracetam, mientras que las cesáreas se relacionaron con el uso de lamotrigina, carbamazepina, valproato y levetiracetam.

En el estudio de Artama M, et al.<sup>(30)</sup>, las mujeres con epilepsia presentaron una mayor incidencia de contracciones prematuras (6%) que las mujeres sin epilepsia (3,3%), con un riesgo relativo de 1,75 (IC del 95%: 1,36 - 2,23). También tenían mayor riesgo

de inducción del parto (RR 1,24; IC del 95%: 1,09 - 1,41) y cesárea (RR 1,28; IC del 95%: 1,14 - 1,44). El riesgo de ser pequeño para la edad gestacional fue mayor en los hijos de mujeres con epilepsia que en los hijos de mujeres sin la enfermedad (RR 1,57; IC del 95%: 1,23 - 2,01).

Watila MM, et al.<sup>(31)</sup> advirtió que aquellas mujeres que habían sufrido crisis en los seis meses previos a la incorporación al estudio (14) tenían más probabilidades de tener un resultado negativo en el embarazo ( $p = 0,043$ ), entre ellos, un aborto espontáneo, un nacido muerto, una muerte fetal intrauterina y una sepsis neonatal. El análisis de AlSheikh MH.<sup>(32)</sup> de los resultados de los embarazos en mujeres epilépticas mostró 2 (2,9% de 68) muertes fetales intrauterinas. Por otro lado, la tasa de recién nacidos sanos fue mayor en las pacientes tratadas con FAE en monoterapia que en las tratadas con politerapia.

De acuerdo con Bansal R, et al.<sup>(33)</sup>, hubo una incidencia significativamente mayor ( $p = 0,001$ ) de bebés pequeños para la edad gestacional en el grupo de mujeres con epilepsia estudiado de 2011 a 2015 que en el grupo estudiado de 1987 a 1994.

Kuo C-Y, et al.<sup>(34)</sup> registró una mayor incidencia de muerte fetal inexplicable (OR 2,51; IC del 95%: 1,41 - 4,48 en expuestas a FAE y OR 2,37; IC del 95%: 1,37 - 4,09 en no expuestas) y de parto pretérmino (OR 1,38; IC del 95%: 1,06 - 1,81 en expuestas a FAE y OR 1,56; IC del 95%: 1,24 - 1,97 en no expuestas) en los fetos de mujeres con epilepsia que en los de mujeres sanas. Por otra parte, el riesgo de cesárea era mayor en las mujeres en tratamiento con FAE que en las mujeres no tratadas (OR 1,43; IC del 95%: 1,15 - 1,77).

Es importante destacar, en relación con el valproato, que existe una alerta de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) en el año 2014, que indica que además del riesgo ya conocido de malformaciones congénitas, nuevos estudios muestran que el uso de dicho fármaco durante el embarazo puede asociarse a alteraciones en el desarrollo físico y en el neurodesarrollo de los niños expuestos intraútero. Tras la revisión de los datos disponibles, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios no administrar ácido valproico a niñas, mujeres con capacidad de gestación o embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido toleradas o hayan resultado ineficaces. Además, las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con ácido valproico deberán utilizar algún método anticonceptivo eficaz y se les explicarán los riesgos en caso de embarazo. Por otra parte, se debe informar al pediatra y profesional de enfermería encargado de los

controles de salud de los niños prenatalmente expuestos a ácido valproico acerca de esta exposición para que puedan vigilar posibles retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso<sup>(35)</sup>.

El valproato aumenta el riesgo de malformaciones en niños expuestos durante el embarazo<sup>(36, 37)</sup>. Debido a esto, además del retraso en el desarrollo neurológico, la Agencia Europea de Medicamentos ha reforzado el consejo de no prescribir valproato a mujeres con epilepsia en edad fértil<sup>(38)</sup>. La Liga Internacional contra la Epilepsia también ha informado sobre el riesgo de teratogenicidad y anomalías del neurodesarrollo en niños expuestos al VPA en el útero<sup>(39)</sup>.

## 5. Conclusiones

Esta revisión revela un riesgo considerable de aumento en la frecuencia de crisis, complicaciones maternas y resultados neonatales adversos en las mujeres embarazadas con epilepsia.

La monoterapia se asoció con una menor frecuencia de convulsiones en comparación con la politerapia; este hecho puede significar que las pacientes con politerapia son mujeres cuya epilepsia ya presenta un peor control previo al embarazo. La planificación del embarazo también se relacionó con un menor riesgo de crisis durante la gestación. Estas observaciones sugieren que una correcta optimización del tratamiento con FAE y el control de las crisis antes y durante el embarazo probablemente mejorarán la situación clínica de las mujeres epilépticas embarazadas.

Las mujeres con epilepsia tienen un mayor riesgo de complicaciones obstétricas, entre las que destacan la hipertensión gestacional y la preeclampsia, lo que pone en evidencia la importancia de una atención médica especializada en estas pacientes.

Muchos de los estudios coinciden en que el uso de FAE durante el primer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de malformaciones congénitas, siendo el valproato el fármaco considerado de mayor riesgo. Los tratamientos en monoterapia y fármacos como el levetiracetam y la lamotrigina han mostrado reducir, aunque no eliminar, este riesgo.

Entre las complicaciones fetales y neonatales observadas, se incluyen la restricción del crecimiento fetal (FGR), la pérdida fetal espontánea (SPFL), el parto pretérmino, la cesárea, la inducción del parto, las contracciones prematuras, la muerte fetal intrauterina, la sepsis neonatal, los nacidos pequeños para la edad gestacional y la mortalidad perinatal. Muchos de estos resultados neonatales adversos persisten a pesar del cambio hacia FAE más seguros. Para minimizar el riesgo de estas

complicaciones y asegurar un adecuado tratamiento, las mujeres con epilepsia requieren un monitoreo y seguimiento estrecho del embarazo.

La monoterapia y el cambio hacia FAE más nuevos, como el levetiracetam y la lamotrigina, son preferibles para reducir el riesgo de malformaciones congénitas y complicaciones maternas. Esto pone de manifiesto la importancia del asesoramiento preconcepcional y el ajuste del tratamiento antiepiléptico previo a la gestación en las mujeres con epilepsia.

La variabilidad entre los estudios revisados señala la necesidad de un manejo individualizado y personalizado de la epilepsia durante el embarazo, considerando los factores específicos de cada paciente. Aunque la evolución del tratamiento hacia FAE más nuevos ha mostrado algunos beneficios, persisten riesgos significativos para la madre y el feto. Por ello, resulta de gran importancia continuar la investigación en este campo para elaborar recomendaciones más seguras y eficaces en el tratamiento de las mujeres con epilepsia durante el embarazo.

## 6. Bibliografía

1. Arias S, Íñiguez C, Láinez JM. Neurología y mujer. San Sebastián de los Reyes (Madrid): Ediciones SEN; 2023. 117-148.
2. G Campos M, M Kanner A. Epilepsias: Diagnóstico y Tratamiento. Santiago de Chile: Mediterraneo; 2004. 727-743.
3. Yerby MS, Collins SD. Pregnancy and the mother. En: Engel J, Pedley TA. Epilepsy: A comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997.
4. Morrell MJ. General principles antiepileptic drug use in women. En: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E. Antiepileptic Drugs. 5a ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
5. Schmidt D, Canger R, Avanzini G, Battino D, Cusi C, Beck-Mannagetta G, et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 1983;46(8):751-755. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.46.8.751>
6. Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. Neurology. 2000;55:S21-S31.



7. Stumpf D, Frost M. Seizures, anticonvulsants, and pregnancy. *Am J Dis Child* [Internet]. 1978;132(8):746-748. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1978.02120330018002>
8. Zahn CA, Morrell MJ, Collins SD, Labiner DM, Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: a review of the literature: A review of the literature. *Neurology* [Internet]. 1998;51(4):949-956. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.51.4.949>
9. Minkoff H, Schaffer RM, Delke I, Grunebaum AN. Diagnosis of intracranial hemorrhage in utero after a maternal seizure. *Obstet Gynecol*. 1985;65(supl 3):22S-24S.
10. Domínguez Salgado M, Soler Ruiz P, Santiago Gómez R. Interconsulta de ginecología en neurología. Barcelona: Ars Medica; 2006. 18-34.
11. Bui E. Women's issues in epilepsy. *Continuum (Minneap Minn)* [Internet]. 2022;28(2):399-427. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000001126>
12. Marxer CA, Rüegg S, Rauch MS, Panchaud A, Meier CR, Spoendlin J. A review of the evidence on the risk of congenital malformations and neurodevelopmental disorders in association with antiseizure medications during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2021;20(12):1487-1499. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2021.1943355>
13. Moise AC, Gerard EE. Antiseizure medications in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2023;50(1):251-561. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2022.10.014>
14. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord* [Internet]. 2019;21(6):497-517. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1684/epd.2019.1105>
15. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* [Internet]. 2012;78(21):1692-1699. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182574f39>
16. Meador KJ. Effects of maternal use of antiseizure medications on child development. *Neurol Clin* [Internet]. 2022;40(4):755-768. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2022.03.006>

17. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2019;32(2):246-252. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000659>
18. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2014;85(9):1029-1034. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2013-306318>
19. Vajda FJE, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie MJ. Antiepileptic drugs and foetal malformation: analysis of 20 years of data in a pregnancy register. *Seizure* [Internet]. 2019;65:6-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2018.12.006>
20. Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, Bjørk M-H, Leinonen MK, Nørgaard M, et al. Comparative safety of antiseizure medication monotherapy for major malformations. *Ann Neurol* [Internet]. 2023;93(3):551-562. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.26561>
21. Blotière P-O, Raguideau F, Weill A, Elefant E, Perthus I, Goulet V, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology* [Internet]. 2019;93(2):e167-e180. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000007696>
22. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011;10(7):609-617. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70107-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70107-7)
23. Jiménez M, Grau-López L, Ciurans J, García-Esperón C, Fumanal A, Barambio S, et al. Epilepsy and pregnancy. Factors associated with epileptic seizures during pregnancy. *Neurología (Engl Ed)* [Internet]. Marzo 2023;38(2):106-113. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.04.029>
24. Chen D, Hou L, Duan X, Peng H, Peng B. Effect of epilepsy in pregnancy on fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. Septiembre 2017;296(3):421-427. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-017-4404-y>

25. Trivedi M, Jose M, Philip RM, Sarma PS, Thomas SV. Spontaneous fetal loss in women with epilepsy: prospective data from pregnancy registry in India. *Epilepsy Res* [Internet]. Octubre 2018;146:50-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.07.016>
26. Thomas SV, Jose M, Divakaran S, Sankara Sarma P. Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: Results from a pregnancy registry in South India. *Epilepsia* [Internet]. Febrero 2017;58(2):274-281. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13632>
27. Danielsson KC, Borthen I, Morken N-H, Gilhus NE. Hypertensive pregnancy complications in women with epilepsy and antiepileptic drugs: a population-based cohort study of first pregnancies in Norway. *BMJ Open* [Internet]. Abril 2018;8(4):e020998. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020998>
28. Zhang Y-Y, Song C-G, Wang X, Jiang Y-L, Zhao J-J, Yuan F, et al. Clinical characteristics and fetal outcomes in women with epilepsy with planned and unplanned pregnancy: A retrospective study. *Seizure* [Internet]. Julio 2020;79:97-102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2020.05.011>
29. Danielsson KC, Gilhus NE, Borthen I, Lie RT, Morken N-H. Maternal complications in pregnancy and childbirth for women with epilepsy: Time trends in a nationwide cohort. *PLoS One* [Internet]. Noviembre 2019;14(11):e0225334. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0225334>
30. Artama M, Braumann J, Raitanen J, Uotila J, Gissler M, Isojärvi J, et al. Women treated for epilepsy during pregnancy: outcomes from a nationwide population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. Julio 2017;96(7):812-820. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.13109>
31. Wabila MM, Beida O, Kwari S, Nyandaiti NW, Nyandaiti YW. Seizure occurrence, pregnancy outcome among women with active convulsive epilepsy: One year prospective study. *Seizure* [Internet]. Marzo 2015;26:7-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.007>
32. AlSheikh MH. Prevalence of epilepsy in Saudi pregnant women and possible effects of anti-epileptic drugs on pregnancy outcomes. *Neurosciences (Riyadh)* [Internet]. Enero 2020;25(1):32-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17712/nsj.2020.1.20190077>

33. Bansal R, Suri V, Chopra S, Aggarwal N, Sikka P, Saha S, et al. Change in antiepileptic drug prescription patterns for pregnant women with epilepsy over the years: Impact on pregnancy and fetal outcomes. *Indian J Pharmacol* [Internet]. Marzo-Abril 2019;51(2):93-97. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.4103/ijp.ijp\\_78\\_19](http://dx.doi.org/10.4103/ijp.ijp_78_19)
34. Kuo C-Y, Kuo C-F, See L-C, Chiou M-J, Hung P-C, Lin J-J, et al. The impact of epilepsy and antiseizure medications on pregnancy and neonatal outcomes: A nationwide cohort study. *Brain Behav* [Internet]. Diciembre 2023;13(12):e3287. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.3287>
35. Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Octubre 2014. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2014/ni-muh\\_fv\\_16-valproato/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2014/ni-muh_fv_16-valproato/)
36. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;10:CD010236. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010236.pub2>
37. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011;10:609-617. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70107-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70107-7)
38. CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls [Internet]. European Medicines Agency; Noviembre 2014. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/cmdh-agrees-strengthen-warnings-use-valproate-medicines-women-girls>
39. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* [Internet]. 2015;56:1006-1019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13021>

# EPILEPSIA Y EMBARAZO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se estima que alrededor del 25 % de pacientes con epilepsia son mujeres en edad fértil, lo que revela la importancia de considerar de forma especial las dificultades adicionales que supone el manejo de la epilepsia en las mujeres. En esta revisión, nos centraremos en el impacto de la epilepsia y los FAE sobre la fisiología reproductiva.

La revisión, que incluye 12 estudios, pone de manifiesto un riesgo considerable de aumento en la frecuencia de las crisis, complicaciones obstétricas, y resultados fetales y neonatales adversos en las mujeres embarazadas con epilepsia.

## Crisis epilépticas durante la gestación

El mal control de las crisis el año previo a la gestación, la politerapia y la epilepsia no tratada se asociaron con una mayor incidencia de crisis durante el embarazo.

Se observa un mejor control de las crisis en los embarazos planificados, ya que estos factores suelen estar mejor controlados.

## Malformaciones congénitas

El uso de FAE durante el primer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de malformaciones congénitas, siendo el valproato el fármaco considerado de mayor riesgo. Las dosis altas de FAE y la politerapia se identificaron como factores de riesgo adicionales.

En los embarazos no planificados es más frecuente que las mujeres estén en tratamiento con valproato, lo que deriva en un mayor riesgo de malformaciones.

Las malformaciones más comúnmente observadas fueron anomalías cardíacas, defectos del tubo neural, y malformaciones genitourinarias y esqueléticas.

## Complicaciones maternas

Existe un aumento del riesgo de complicaciones hipertensivas durante el embarazo en las mujeres con epilepsia, destacando la hipertensión gestacional y la preeclampsia. El único fármaco que se ha relacionado con un mayor riesgo de estas complicaciones es el valproato.

En el caso de la eclampsia, sí se ha observado un mayor riesgo con los FAE.

## Complicaciones fetales y neonatales

El uso de FAE, la politerapia y las crisis durante la gestación incrementan el riesgo de complicaciones fetales y neonatales.

Los embarazos planificados presentaron menores tasas de resultados neonatales adversos.

Entre las complicaciones más observadas se incluyen la FGR, la SPFL, el parto pretérmino, la cesárea, la inducción del parto, las contracciones prematuras, la muerte fetal intrauterina, la sepsis neonatal, los nacidos pequeños para la edad gestacional y la mortalidad perinatal.

## Conclusiones

La monoterapia y el cambio hacia FAE más nuevos, como el levetiracetam y la lamotrigina, han demostrado reducir el riesgo de malformaciones congénitas y complicaciones maternas. La planificación del embarazo también se asocia con mejores resultados. Esto pone en evidencia la importancia del asesoramiento preconcepcional y el ajuste del tratamiento antiepiléptico previo a la gestación en las mujeres con epilepsia.