

Tratamiento de la epilepsia en torno al embarazo

Management of epilepsy around pregnancy

Xiana Rodríguez-Osorio

Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

Resumen

La epilepsia es la enfermedad neurológica más frecuente que requiere tratamiento durante la gestación. La mayoría de las mujeres con epilepsia (MCE) tiene un embarazo y un parto normales, pero existe un mayor riesgo de complicaciones para la madre y el feto, que se incrementa con la presencia de crisis durante el embarazo. Por ello es fundamental una adecuada planificación previa del embarazo en la consulta para minimizar y anticipar sus posibles consecuencias. Durante el embarazo se producen una serie de modificaciones fisiológicas que pueden afectar a la farmacocinética de los fármacos anticonvulsivos y obligar a la determinación periódica de niveles de fármacos para ir realizando los ajustes de dosis oportunos. Además, los fármacos anticonvulsivos pueden producir teratogenicidad tanto morfológica como del neurodesarrollo. El valproato es el fármaco más teratógeno, con una prevalencia de malformaciones congénitas mayores de un 10% de manera dependiente de la dosis, y también se ha relacionado con alteraciones del neurodesarrollo, como trastornos del espectro autista, lo que ha instado a las autoridades a limitar su empleo en mujeres en edad fértil. Comprender cómo todo esto afecta a la mujer que planifica y logra un embarazo es el objetivo de este artículo.

Palabras clave: Mujer. Epilepsia. Teratogenicidad. Fármacos anticonvulsivos. Gestación. Planificación de embarazo.

Abstract

Epilepsy is the most common neurological disorder requiring treatment during pregnancy. Most women with epilepsy have a normal pregnancy and delivery, but there is an increased risk of complications for both, mother and fetus, which increase with the presence of seizures during pregnancy. Therefore, proper pre-pregnancy out-of-hospital clinical planning is essential to minimize and anticipate potential consequences. During pregnancy a series of physiological changes occur that may affect pharmacokinetics of antiseizure medications and require periodic drug-level determinations to perform appropriate dosage adjustments. Furthermore, antiseizure medications can cause morphological and neurodevelopmental teratogenicity. Valproate is the most teratogenic drug, with a dose-dependent prevalence of major congenital malformations of 10% and has also been associated with neurodevelopmental alterations such as autism spectrum disorders. This has prompted authorities to limit its use in women of childbearing age. Understanding how these circumstances affect women planning and achieving pregnancy is the purpose of the present article.

Keywords: Woman. Epilepsy. Teratogenicity. Antiseizure medication. Pregnancy. Pregnancy planning.

Correspondencia:

Xiana Rodríguez-Osorio

E-mail: xiana.ro@gmail.com

1577-8843 / © 2025. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 26-04-2025

Fecha de aceptación: 03-05-2025

DOI: 10.24875/KRANION.M25000102

Disponible en internet: 18-07-2025

Kranion. 2025;20(2):79-87

www.kranion.es

Introducción

La capacidad reproductiva de una mujer empieza tras la pubertad, alcanza el punto máximo en la tercera década y disminuye progresivamente hasta la menopausia. Este periodo fértil conlleva una serie de cambios fisiológicos cílicos que influyen sobre la epilepsia y su tratamiento, ya que las hormonas esteroideas femeninas (estrógeno y progesterona) afectan a la excitabilidad neuronal, con un efecto excitatorio por parte de los estrógenos a través de los receptores de glutamato e inhibitorio de la progesterona mediante los receptores de ácido gamma-aminobutírico (GABA) A postsinápticos, pudiendo hacer variar la frecuencia de crisis a lo largo del ciclo menstrual.

En el embarazo se producen una serie de cambios hormonales (con la síntesis de gonadotropina coriónica humana y con incremento en la producción de estrógenos y especialmente progesterona), cardiovasculares (con incremento del volumen plasmático y del gasto cardiaco), pulmonares, gastrointestinales, renales y urinarios, hematológicos, metabólicos e inmunitarios que pueden condicionar la farmacocinética de determinados fármacos.

Por otra parte, tanto el blastocisto como la gástrula (momento en el que se forman las tres capas: ectodermo, mesodermo y endodermo) son muy vulnerables a productos tóxicos y, además, entre los días 18 y 58 se produce la organogénesis, el periodo más crítico en la formación del ser humano. Evitar en lo posible la exposición a determinadas sustancias o agentes en estos periodos y tomar suplementos como el ácido fólico y yodo para prevenir defectos del tubo neural y mejorar el neurodesarrollo son fundamentales.

Comprender cómo todo ello afecta a la mujer con epilepsia (MCE) que planifica y que logra un embarazo es el objetivo de este artículo.

Tratamiento crónico de la mujer con epilepsia en edad fértil

En las últimas décadas, el número de fármacos anti-crisis (FAC) disponibles se ha incrementado exponencialmente. La elección del tratamiento para la epilepsia se basa fundamentalmente en el tipo de crisis del paciente (focales o generalizadas) y se adapta en función de las comorbilidades de cada paciente y de su edad¹. Dependiendo de la etiología de la epilepsia, pueden existir tratamientos específicos o más dirigidos.

La elección de los FAC es importante a la hora de garantizar la seguridad en el embarazo. De forma general, el valproato (VPA) debe evitarse en mujeres en edad fértil por su alto riesgo teratogénico tanto por la

aparición de malformaciones congénitas mayores (MCM) como alteraciones en el neurodesarrollo. Si fuese necesaria su prescripción, es menester desde 2018 cumplir los requisitos del Programa de prevención de embarazos cumplimentando un formulario de conocimiento de riesgos al inicio del tratamiento y de forma anual, mientras se mantenga². Recientemente se ha emitido también una alerta sobre el riesgo de VPA en varones en los 3 meses previos al embarazo por parte del comité de seguridad de la Agencia Europea del Medicamento basada en un registro de países escandinavos donde se describe el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños cuyos padres fueron tratados con VPA (en contraposición a lamotrigina [LTG] o levetiracetam [LEV])³. El riesgo acumulativo en el grupo tratado con LTG/LEV fue menor (2,3-3,2%) que para el VPA (4,0-5,6%). Aun así, si la exposición es por vía materna, el riesgo de VPA aumenta hasta un 30-40%. El estudio no incluyó un grupo control no tratado con VPA, así que no se pudo confirmar su papel causal, por lo que estas recomendaciones son de tipo preventivo⁴.

La LTG y el LEV son fármacos de amplio espectro que se pueden emplear tanto en epilepsias focales como generalizadas y son las opciones preferidas en las mujeres con capacidad de gestación, por su bajo potencial teratogénico¹. No obstante, cabe recordar que el VPA es la medicación más efectiva para las epilepsias generalizadas idiopáticas (salvo la epilepsia de ausencias infantiles, donde su eficacia es similar a la de la ethosuximida [ETS]) y para determinados síndromes epilépticos y, en determinados casos, la única capaz de alcanzar la libertad de crisis⁵.

Es importante considerar, por tanto, que la etapa fértil de una mujer comprende varias décadas y que hoy en día la media de hijos por mujer es de 1,12⁶, por lo que la elección de un fármaco debe cumplir el objetivo fundamental de intentar conseguir la libertad de crisis, y si esto no es posible habría que acordar con cada paciente la mejor opción en cada caso independientemente de un potencial embarazo, respetando los deseos y planificaciones de cada mujer respecto a su proyecto vital.

Planificación del embarazo en la mujer con epilepsia

No se debe contraindicar el embarazo en las MCE de forma general, ya que el 90% de los embarazos transcurren con normalidad sin consecuencias para la madre o el feto⁷. Sí se recomienda en la MCE en edad fértil realizar una adecuada planificación del embarazo para evaluar la medicación que recibe y la posible necesidad de modificaciones que permitan mantener un control de

crisis ajustado reduciendo la posible teratogenia y otros riesgos derivados de la epilepsia y su tratamiento.

Es importante considerar, más allá de los efectos de los FAC sobre el feto, que existe un mayor riesgo tanto de la morbilidad y maternidad maternas (preeclampsia grave, embolias, coagulación intravascular diseminada, shock, eventos cerebrovasculares, diabetes gestacional y patología de salud mental grave) como del riesgo perinatal (ingreso en unidades de cuidados intensivos, peso inferior a 2.500 g o nacimiento pretérmino) en las MCE^{8,9}. Vigilar su posible aparición puede ayudar a minimizar sus consecuencias. Por todo ello, se recomienda que las MCE, en lo posible, se controlen por obstetras con interés en epilepsia en centros que dispongan de especialistas en epilepsia y cuidados intensivos¹⁰. Debe facilitarse un mensaje preciso, cuidadoso y no alarmista sobre este incremento de riesgos maternos, perinatales y fetales, aclarando que son manejables, especialmente cuando el embarazo es planificado¹¹.

Para ello es importante abordar de forma periódica en las consultas, independientemente de los deseos gestacionales, información sobre métodos anticonceptivos, el potencial efecto de los FAC que pudieran condicionar fallos en la anticoncepción, los riesgos de los FAC sobre el embarazo y la posibilidad de anticipar cambios para optimizar el tratamiento de cara a una futura gestación, así como la importancia de la suplementación con ácido fólico¹². El objetivo es facilitar la información antes de un posible embarazo, ya que la incidencia de gestaciones no planificadas es superior al 50%¹³.

A la hora de anticipar esta mejor planificación del embarazo es importante considerar los siguientes aspectos:

- Comprobar que el diagnóstico de epilepsia esté bien establecido (si hay dudas diagnósticas es importante realizar estudios confirmatorios mediante registros prolongados de electroencefalografía que recojan los episodios).
- Evaluar la necesidad de tratamiento y tipo de FAC (conociendo el tipo y la etiología de la epilepsia y, cuando corresponda, calculando si ha estado libre de crisis el tiempo requerido para considerar la posible suspensión del tratamiento); estas posibles supresiones o modificaciones se recomendaría realizarlas al menos 6-12 meses antes del embarazo porque es en estos meses cuando el riesgo de recurrencia de crisis es mayor (para poder reiniciarlo si es preciso antes de que la gestación tenga lugar). En la mayoría de los casos, el tratamiento para la epilepsia debe mantenerse.
- Considerar, si se cumplen criterios de refractariedad, la remisión a una unidad médica-quirúrgica de epilepsia, para evaluar las mejores opciones terapéuticas

posibles, especialmente en las MCE a quienes una cirugía podría ofrecer elevadas opciones de libertad de crisis (p. ej., epilepsias en relación con displasias corticales focales de fondo de surco, entre otras).

Una vez establecida la necesidad de mantener el tratamiento con FAC, este debe continuarse durante el embarazo para evitar las crisis durante la gestación, especialmente las convulsiones (crisis tónico-clónicas bilaterales o generalizadas), que son las que suponen un mayor riesgo para la madre y el feto, ya que pueden producir caídas y provocar traumatismos y, además, también asocian un mayor riesgo de muerte súbita en epilepsia en las mujeres gestantes. En el feto pueden producirse daños por hipoxia, por hipoperfusión en las arterias uterinas durante los momentos de intensa contracción muscular. No está claro que las crisis focales que no conlleven caídas o contracciones musculares excesivas, las mioclonías o las ausencias supongan riesgos para el feto. Además, cualquier crisis con alteración de conciencia podría condicionar un traumatismo o accidente y los traumatismos abdominales podrían condicionar, a su vez, una rotura prematura de membranas y un trabajo de parto prematuro¹⁴.

La discusión debería ahondar en la posibilidad de pasar de una politerapia a una monoterapia o en las opciones de reducir dosis, además de revisar los posibles riesgos para el feto por la medicación que recibe la madre. También debe comentarse la importancia de alcanzar un buen control de crisis antes de un posible embarazo, ya que una libertad de crisis en los 9 meses previos a la gestación conlleva unas posibilidades del 84-92% de permanecer libre de crisis durante el embarazo¹⁵.

Existen varios registros prospectivos de embarazos en MCE que ayudan a determinar la seguridad de los FAC en caso de gestación. El más conocido en nuestro medio es EURAP (*International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*), un registro internacional prospectivo que se inició en Europa en 1999 y que incluye en la actualidad a 47 países de todos los continentes¹⁶.

Por otra parte, es importante la suplementación de folato previa a la concepción, ya que la insuficiencia materna de folato entre los días 21 y 28 tras la concepción (cuando la mayoría de las mujeres aún desconoce la existencia de una gestación) se relaciona con la aparición de defectos del tubo neural en el feto, como la anencefalia o la espina bífida¹⁴. En 1991, un ensayo doble ciego presentó evidencias de que el empleo de ácido fólico previno hasta un 70% de los casos de malformaciones del tubo neural en relación con el grupo control que no lo recibió, llevando a la Organización

Mundial de la Salud a recomendar el empleo de concentraciones de folato mayores a 400 ng/ml para la población general para evitar este tipo de malformaciones^{17,18}. En las MCE existe un riesgo mayor de aparición de MCM, especialmente defectos del tubo neural, y los FAC inductores enzimáticos disminuyen los niveles séricos de folato, a la par que el VPA actúa como un antagonista del ácido fólico¹⁹. Además, los requerimientos de folato son entre 5 y 10 veces superiores a los de mujeres no embarazadas. Por ello es importante suplementar con ácido fólico desde las 4 semanas preconcepcionales hasta al menos las 12 semanas posteriores a la concepción para reducir la aparición de malformaciones congénitas graves. Y se recomienda mantener su aporte durante el resto del embarazo y mientras dure la lactancia materna exclusiva. Queda por dilucidar la dosis más adecuada. Para la población general las recomendaciones son de 0,4 mg/día o mayores y se asume que, en casos de riesgo (como la toma de FAC que disminuyen su concentración en suero tales como carbamazepina [CBZ], oxcarbazepina [OXC], VPA o fenitoína [PHT]), se indicarían dosis más elevadas, entre 1-5 mg/día durante el primer trimestre²⁰. Además, parece que esta suplementación periconcepcional conllevaría efectos preventivos para retrasos del lenguaje y trastornos del espectro autista (TEA) relacionados con la exposición a FAC^{21,22}. Y una dosis superior a 400 µg/día se relaciona con mejores puntuaciones en el neurodesarrollo a los 6 años de edad²³. A pesar de ello, la prevalencia de la suplementación de folato preconcepcional es baja (47%)²⁴.

En los últimos años se ha generado algo de controversia porque un estudio observacional retrospectivo ha planteado que las dosis de más de 1 mg/día estaban relacionadas con un incremento del riesgo de cáncer en hijos de MCE²⁵. Se necesitan más estudios y de mayor evidencia científica para establecer de una forma adecuada el posible riesgo de emplear dosis altas de suplementos de ácido fólico durante el embarazo.

A pesar de todo lo mencionado, la tasa de planificaciones de embarazo, el empleo de folato y la lactancia materna eran menores en MCE⁹. Por lo que está en nuestra mano realizar una adecuada planificación con la que la mujer que se plantee un embarazo pueda tomar las decisiones más adecuadas para el correcto desarrollo del embarazo, el parto, el puerperio y el desarrollo global del recién nacido.

Ajustes terapéuticos durante el embarazo

A lo largo del embarazo se producen modificaciones en el cuerpo de la mujer que influyen sobre los niveles

plasmáticos de determinados fármacos al incrementarse su aclaramiento. Por ello es importante monitorizar sus niveles de forma basal preconcepcional y durante las semanas de gestación. En los fármacos que se unen a proteínas plasmáticas interesa especialmente determinar su fracción libre²⁶.

Los fármacos que más aumentan el aclaramiento durante el embarazo son la LTG, el LEV y la OXC (hasta un 40-70%), especialmente la LTG (más de dos veces durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, pudiéndose observar disminuciones en su concentración sérica desde la tercera semana posconcepción)²⁷. Los niveles de LTG se recuperan con rapidez tras el parto y alcanzan el rango preconcepcional tras unas 3 semanas. Además, existe una importante variedad interindividual, ya que hasta un 77% de los pacientes presentan un incremento de su aclaramiento del 220%, mientras que el 23% restante solo depura un 20% de LTG²⁸. Otro fármaco con un aumento importante del aclaramiento es el LEV: sus concentraciones pueden disminuir en plasma hasta un 40-60% ya desde el primer trimestre de gestación por una combinación del incremento tanto de la eliminación renal del fármaco como de la hidrólisis enzimática. De forma moderada también se produce un descenso (entre el 30-60%) en FAC como fenobarbital (PB), PHT, topiramato (TPM) y zonisamida (ZNS). En otros FAC como CBZ o VPA las modificaciones son pequeñas (10-20%)¹³.

Se considera que un descenso de niveles a partir del 35% con respecto a las cifras de referencia para cada paciente (en este caso los niveles basales preconcepcionales) tiene relevancia clínica en forma de empeoramiento del control de crisis²⁹. Por tanto, se recomienda una monitorización de niveles de FAC especialmente para LTG, LEV u OXC, de forma basal y a lo largo de la gestación. El objetivo será mantener un nivel del 65% o superior en relación con el preconcepcional. Para ello se realizaría al menos una determinación trimestral, con una periodicidad que pudiera oscilar entre 1-3 meses en función de los resultados²⁷.

Por lo general, la frecuencia de crisis se mantiene estable durante el embarazo, aunque esto puede diferir en relación con si la epilepsia está bien controlada previamente o es resistente a fármacos (Tabla 1)¹⁴. La falta de cumplimiento terapéutico también puede tener relevancia, por miedo a los efectos de los FAC sobre el feto, lo que subraya la importancia de tratar estos temas de forma anticipada en la consulta. Si la frecuencia de crisis se incrementa, habrá que realizar los pertinentes ajustes terapéuticos considerando el tipo de crisis, el tipo de FAC, la dosis de cada FAC y plantearse una posible

Tabla 1. Efectos del embarazo en la frecuencia de crisis

Efecto del embarazo en la frecuencia de crisis	Sin cambios	Incremento	Disminución
Epilepsia con buen control previo	Mayoría	Ocasional (posible relación con cambios en FAC o disminución de dosis o de concentración sérica)	NA
Epilepsia previamente resistente a fármacos	50%	25% (posible relación con cambios en FAC, disminución de dosis, disminución en la concentración sérica, hiperemesis, problemas de sueño, ansiedad, falta de cumplimiento terapéutico)	25% (especialmente si epilepsia catamenial previa)

FAC: fármacos anticrisis; NA: no aplicable.

Adaptada de Dupont et al., 2021¹⁴.

fragmentación de la dosis total para evitar picos de dosis elevados en fármacos de 1-2 tomas diarias. En todo caso, un adecuado seguimiento, con determinación de niveles de FAC y ajustes terapéuticos consiguientes maximizan el control de crisis¹³. El estrés del parto puede implicar un mayor riesgo de aparición de crisis únicamente en el 1-2% de los casos³⁰. En caso de que sucedan, deben yugularse lo antes posible para evitar la aparición de hipoxia en la madre y en el feto y la acidosis fetal. En estos casos, las benzodiazepinas son los fármacos de elección. La incidencia de estado epiléptico en MCE embarazadas es similar al de la población general.

Riesgo teratógeno relacionado con los fármacos antiepilépticos

La mayoría de las MCE tendrán un embarazo normal y sus recién nacidos estarán sanos. A pesar de ello, la exposición a FAC en el primer trimestre conlleva un riesgo mayor de malformaciones en el feto. La prevalencia de MCM se sitúa en torno a un 4-10% (2-4 veces superior a la población general)^{31,32}. Las más habituales son las cardiacas (defectos septales), las hendiduras faciales (labio leporino), genitourinarias (hipospadias, agenesias renales), esqueléticas (agenesias, hipoplasias,

pies equinos) y defectos del tubo neural (espina bífida). La mayoría suceden entre la cuarta y la décima semana posconcepcional. Es un factor de riesgo la presencia de MCM en un familiar de primer grado³³. Además, la aparición de una MCM en un feto de una mujer expuesta a FAC supone un factor de riesgo para su aparición en futuros embarazos³⁴. En la magnitud del riesgo influyen el tipo de FAC, la dosis empleada o el tratamiento en monoterapia o politerapia.

El fármaco con mayor potencial teratogénico es el VPA, seguido de PHT, PB, TPM y CBZ (en VPA, PB y CBZ de forma dependiente de la dosis) (Tabla 2)³⁵. Determinados tratamientos en politerapia también incrementan este riesgo, especialmente aquellos que incluyen TPM, VPA o PB. La gabapentina (GBP) y la pregabalina (PGB) se consideran de riesgo intermedio para la aparición de MCM y se establece un bajo riesgo para LEV, LTG y OXC. Los datos para otros FAC son muy limitados³⁶. La última actualización del EURAP es de 2024. Se ha visto una tendencia en los últimos años a emplear LTG y LEV y una reducción del empleo de CBZ y VPA, lo que ha supuesto una disminución del 39% en la aparición de estas MCM³⁵. La exposición a fármacos intraútero también incrementa el riesgo de problemas cognitivos y del neurodesarrollo.

Tal como se ha expuesto, el mayor riesgo de MCM se relaciona con la exposición a VPA intraútero³⁷. También es el fármaco con el que el riesgo de trastornos del neurodesarrollo es mayor (déficits cognitivos, TDAH, trastornos conductuales, TEA, etc.), en relación con otros fármacos en monoterapia^{38,39}. Además, este riesgo es dependiente de la dosis¹⁵. Por todos estos motivos, debe intentar evitarse el empleo de VPA a la hora de planificar un embarazo. Hay que considerar, no obstante, que las opciones terapéuticas en las epilepsias generalizadas idiopáticas son más limitadas que en las epilepsias focales, y el VPA es el FAC más efectivo a largo plazo, especialmente en la epilepsia mioclónica juvenil y sin necesidad de emplear dosis elevadas. Hasta un 30% de los pacientes con epilepsia generalizada idiopática solamente consigue controlar las crisis con VPA⁴⁰. Su cambio o retirada puede conllevar la reaparición de episodios. La decisión de evitar o retirar VPA, por tanto, debe individualizarse y ser compartida entre médico y paciente considerando riesgos y beneficios, sobre todo en epilepsias generalizadas idiopáticas y muy especialmente en epilepsia mioclónica juvenil¹².

De forma general, en las guías de tratamiento para la MCE se recomienda el empleo de LTG y LEV por su bajo potencial teratogénico. Sin embargo, este riesgo también es dependiente de la dosis para fármacos

Tabla 2. Riesgo de malformaciones congénitas mayores y alteraciones del neurodesarrollo y fármacos anticrisis

FAC	Riesgo (%)	Dosis de mayor riesgo (mg/día)	MCM y alteraciones del neurodesarrollo
Carbamazepina	2,6-5,5%	> 700	HF, espina bífida, MF cardíacas, MF urogenitales, MF esqueléticas, MF gastrointestinales
Fenitoína	2,9-6,4%	No relación	MF cardíacas, labio leporino, MF esqueléticas
Fenobarbital	5,5-6,5%	> 130	MF cardíacas, paladar hendido, DI
Gabapentina	1,9%	No relación	MF cardíacas
Lamotrigina	1,9-2,9%	> 325	Paladar hendido, MF cardíacas
Levetiracetam	0,7-2,8%	No relación	
Oxcarbazepina	2,2-3,3%	No relación	
Topiramato	4,2-6,8%	> 100	HF, hipospadias, bajo peso al nacimiento, DI
Valproato	6,7-10,3%	> 1450	Espina bífida, MF cardíacas, HF, atresia anorrectal, hipospadias, craneosinostosis, polidactilia, TEA, TDAH, DI, retraso psicomotor, retraso del lenguaje

DI: discapacidad intelectual; HF: hendiduras faciales; MF: malformaciones; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TEA: trastorno del espectro autista.

Adaptada de Castro-Vilanova, 2023³².

considerados «seguros» como LTG, por lo que la dosis en el momento de la concepción influye en este riesgo potencial³³. El EURAP evaluó la exposición en monoterapia a diferentes dosis de cuatro fármacos habituales en el tratamiento de la epilepsia: LTG, CBZ, VPA y PB. Se objetivó que las menores tasas de MCM sucedían con < 300 mg/día de LTG (2%, 17 casos, IC 95%) y < 400 mg/día de CBZ (3,4%, 5 casos, IC 95%) (Tabla 3).

Además del riesgo teratogénico, recientemente los propios FAC también se han relacionado con complicaciones durante el embarazo y el parto, con un mayor riesgo de parto por cesárea, aborto espontáneo y pérdida fetal espontánea, o ingreso en unidades de cuidados intensivos neonatales⁴¹.

Tabla 3. Riesgo de malformaciones congénitas mayores detectadas hasta el año de vida en fetos expuestos a LMT, CBZ, VPA y PB en monoterapia

Fármaco y dosis (mg/día)	Tamaño de muestra (n)	MCM hasta 1 año (n [%])
CBZ < 400 mg	148	5 (3,4%)
CBZ > 399 a < 1.000 mg	1.047	56 (5,3%)
CBZ > 999 mg	207	18 (8,7%)
LTG < 300 mg	836	17 (2,0%)
LTG > 299 mg	444	20 (4,5%)
PB < 150 mg	166	9 (5,4%)
PB > 149 mg	51	7 (13,7%)
VPA < 700 mg	431	24 (5,6%)
VPA > 699 a < 1.500 mg	480	50 (10,4%)
VPA > 1.499 mg	99	24 (24,2%)

CBZ: carbamazepina; LTG: lamotrigina; MCM: malformaciones congénitas mayores; PB: fenobarbital; VPA: valproato.

Adaptada de Tomson et al., 2011³³.

Recomendaciones terapéuticas durante el parto, el puerperio y la lactancia

En general, suele existir temor a que las crisis puedan interferir con el desarrollo normal del nacimiento. Ello supone una posible facilitación por parte del obstetra de la planificación de una cesárea para limitar este riesgo. Es importante considerar que una crisis durante el parto es poco frecuente como causa de complicación de este y sucede únicamente en un 2% de las ocasiones³⁰. Por tanto, la finalización de la gestación debe ser espontánea (vaginal), salvo necesidad por otra patología asociada. Solo se consideraría la posibilidad de cesárea si existe un riesgo elevado de crisis convulsivas o con alteración de la conciencia frecuentes que impidan una adecuada colaboración en el trabajo de parto. Tampoco existiría contraindicación para el empleo de prostaglandinas como método de inducción ni para el empleo de anestesia epidural¹⁰.

De forma previa al parto deben recordarse las principales recomendaciones durante el periodo de puerperio y lactancia a la mujer gestante con epilepsia. Tanto en las pacientes con crisis con alteración del nivel de conciencia como aquellas con componente motor con riesgo de caída que puedan suponer un peligro para el recién nacido es importante tomar determinadas precauciones y que las madres puedan estar acompañadas en el cuidado para evitar riesgos en caso de que ocurra algún

Tabla 4. Mujer con epilepsia y embarazo: consideraciones más destacadas

El embarazo de la MCE debe planificarse con tiempo para posible ajuste de los FAC, ácido fólico preconcepcional, determinación de niveles basales de FAC, anticipación de riesgos y complicaciones.
La mayoría de las MCE no sufren cambios en la frecuencia de crisis durante el embarazo. Un control de los niveles plasmáticos de determinados FAC (especialmente LTG, LEV y OXC) y los ajustes terapéuticos oportunos contribuyen a esta situación.
La mayoría de los embarazos en MCE transcurren con normalidad y el 90% de los niños nacidos de MCE son sanos.
El riesgo de MCM se ha asociado con la exposición a FAC en el primer trimestre de embarazo, la dosis y tipo de fármaco (especialmente VPA), politerapia, bajas concentraciones de folato y un bajo nivel educativo de las madres.
El riesgo de alteraciones del neurodesarrollo se asocia al tipo de FAC (especialmente VPA), frecuencia de crisis tónico-clónicas durante el embarazo, CI materno bajo y nivel educativo materno bajo.
El VPA es el fármaco de mayor riesgo teratogénico tanto estructural como para el neurodesarrollo, por lo que su empleo debería evitarse y, en todo caso, usarse a la menor dosis posible.
Las MCE deberían tomar suplementos de ácido fólico (dosis de 1-5 mg/día).
El diagnóstico de epilepsia en sí mismo no debería ser motivo para una indicación de parto por cesárea, salvo casos particulares.
La lactancia materna parece una opción segura y por tanto recomendada en las MCE.
Hay que vigilar la posible aparición de depresión o ansiedad posparto.

CI: coeficiente intelectual; FAC: fármaco anticonvulsivo; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; MCE: mujeres con epilepsia; MCM: malformaciones congénitas mayores; OXC: oxcarbazepina; VPA: valproato.

episodio, sobre todo en el momento del baño, o traslados en brazos, no recomendándose tampoco el colecho en la misma cama para evitar riesgos de aplastamiento o asfixia. Las primeras 24 horas posparto constituyen un momento de alto riesgo de crisis epilépticas.

Si se incrementó la posología de los FAC durante el embarazo, el tratamiento debería revisarse en los 10 días siguientes al parto (al revertirse los cambios que condicionaban una mayor depuración farmacológica) y reducir progresivamente la dosis de FAC para evitar una posible toxicidad farmacológica.

La lactancia materna conlleva múltiples beneficios para la madre y el recién nacido: se asocia con un menor riesgo de infección y de mortalidad en niños, y menor riesgo de depresión posparto, cáncer de mama

Tabla 5. Manejo de la epilepsia en torno al embarazo: desde su planificación hasta la lactancia materna

Planificación
No debe contraindicarse el embarazo en la mujer con epilepsia
Revisar FAC empleados y su potencial teratogénico
Considerar posibilidad de monoterapia y dosis mínima eficaz para control de las crisis
En lo posible, evitar VPA
Si deseo gestacional, iniciar suplementación con ácido fólico
Determinar niveles preconcepcionales de los FAC
Embarazo
Consultas médicas más frecuentes
Determinación de niveles plasmáticos de FAC, especialmente para LTG, LEV y OXC
Ajuste de dosis de FAC para mantener concentraciones estables en plasma
Parto y puerperio
Bajo riesgo de crisis periparto, pero necesidad de tratamiento rápido para evitar hipoxia y acidosis fetal. Se recomienda empleo de BDZ
Ajuste de dosis de FAC tras 1-2 semanas posparto, sobre todo en FAC con mayores modificaciones durante el embarazo
En algún caso, considerar determinación de niveles de FAC para reajustes posteriores
Vigilar la aparición de depresión o ansiedad posparto
Lactancia materna
No se debe contraindicar la lactancia materna en la mujer con epilepsia
Vigilar la aparición en el neonato de somnolencia excesiva, irritabilidad o dificultades para la alimentación
Evitar PB y ETS, en lo posible, por posible sedación excesiva
Asegurar un adecuado descanso de la madre (apoyo familiar, alimentación nocturna por familiares mediante leche extraída de la madre o lactancia artificial si es preciso)

BDZ: benzodiazepinas; ETS: etosuximida; FAC: fármaco anticonvulsivo; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; VPA: valproato.

y ovario o diabetes tipo 2 en las madres. Para la población general se recomienda lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida.

En las MCE la posible presencia de FAC en la leche materna es una fuente de preocupación. Todos pasan a la leche materna en mayor o menor grado, especialmente aquellos menos ligados a proteínas y más liposolubles. Sin embargo, no debe contraindicarse la lactancia materna en la MCE. Pese a ello y

a los beneficios demostrados para la madre y el bebé, la proporción de mujeres que la practican es baja por temor a la exposición del bebé a fármacos y que estos puedan afectar a su desarrollo psicomotor. Si el bebé ha estado expuesto a determinados FAC intraútero (PB, benzodiazepinas) la lactancia materna incluso es beneficiosa para evitar un síndrome de deprivación en el recién nacido que aparecería a los pocos días del parto. Por esto mismo, también hay que evitar una suspensión brusca de la lactancia materna⁴².

Fármacos como VPA, PB, PHT y CBZ no parecen estar presentes en la leche materna en un nivel relevante clínicamente, al contrario de lo que podría suceder con LTG o LEV⁴³. Debe vigilarse la aparición de efectos adversos relacionados con FAC en el periodo neonatal (como excesiva somnolencia/sedación o dificultades para una correcta alimentación en el recién nacido; PB y ETS se han relacionado con sedación excesiva) y optimizar la posología de los FAC en la madre, recurriendo a lactancia mixta o artificial en casos necesarios (p. ej., en caso de niveles supraterapéuticos de FAC)²⁰. En pacientes en politerapia o tratadas con fármacos muy sedantes, podría considerarse como primera opción la lactancia artificial.

Los beneficios de la lactancia se han comprobado en un estudio que mostró que los bebés con exposición a FAC intraútero (CBZ, LTG, PTH, VPA) presentaban un mayor coeficiente intelectual y mayor capacidad verbal a los 6 años de edad si recibían lactancia materna durante al menos 3 meses en relación con los que no, ajustando por el nivel intelectual de la madre, la situación socioeconómica, el tipo de FAC y el empleo de ácido fólico periconceptual⁴⁴.

Es muy importante intentar asegurar un adecuado descanso nocturno. La privación de sueño o los olvidos o retrasos en las tomas de medicación incrementan el riesgo de crisis. En caso de lactancia materna son más frecuentes el cansancio y el sueño fragmentado, pero no debe contraindicarse la lactancia materna por este motivo. Se deben intentar alargar las horas de sueño facilitando la alimentación del bebé por parte de la pareja o entorno, bien con leche extraída de la madre o alternando con leche artificial²⁰.

Detectar una posible depresión periparto o ansiedad también es relevante, ya que es más frecuente en las MCE y puede tener impacto en el control de crisis, por lo que es importante realizar una anamnesis dirigida sobre factores de riesgo para ansiedad y depresión antes, durante y tras el embarazo, sobre todo en pacientes con alta frecuencia de crisis, tratamiento en

politerapia, historia personal de maltrato/abusos y patología psiquiátrica previa⁴⁵.

Mediante una adecuada planificación del embarazo, elección de FAC, sucesivos controles durante la gestación, y la optimización del estado materno durante el puerperio y la lactancia lo habitual es que el embarazo y el parto de una MCE transcurra con normalidad en la mayoría de las ocasiones (Tablas 4 y 5).

Conclusiones

Es importante un correcto asesoramiento de la MCE en edad fértil en la consulta, anticipando sus deseos en relación con futuras gestaciones, realizando una adecuada planificación del embarazo e informando sobre los métodos anticonceptivos más adecuados.

El VPA debe evitarse durante el embarazo. Los fármacos recomendados son el LEV y la LTG. Hay que realizar un seguimiento especializado de la mujer gestante con epilepsia y una monitorización de los FAC, especialmente LTG, LEV y OXC, por el incremento de su aclaramiento plasmático. La suplementación con ácido fólico periconceptional ayuda a prevenir defectos del tubo neural.

El parto puede llevarse a cabo por vía vaginal y debe recomendarse la lactancia materna. Es importante vigilar la aparición de somnolencia e irritabilidad en el recién nacido como posible efecto de los FAC, así como síndrome de privación, y anticipar la presentación de depresión posparto o ansiedad, más frecuentes en las MCE.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

Conflictos de intereses

La autora no comunica conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. La autora declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

La autora declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- López-González FJ, Villanueva V, Falip M, Toledo M, Campos D, Serratosa J (editores). Tratamiento antiepiléptico crónico en la infancia y en el adulto. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019 [Internet]. Sociedad Española de Neurología; 2019 [actualizado en junio de 2023]. Disponible en: <http://epilepsia.sen.es/wp-content/uploads/2020/06/Recomendaciones-Epilepsia-SEN-2019.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Valproato (Depakine/Depakine Crono): programa de prevención de embarazos [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 24/07/2018 [consulta: 10/04/2025]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguiridad/2018/NI_MUH_FV-10_2018-Valproato-Depakine.htm
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 15/01/2024 [consulta: 10/04/2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/recomendaciones-sobre-el-uso-de-valproato-en-varones-para-evitar-el-possible-riesgo-de-trastornos-del-neurodesarrollo-en-sus-hijos-tras-la-exposicion-paterna/?lang=gl>
- Veiby G, Daltveit AK, Scholberg S, Stoltenberg C, Oyen A-S, Vollset SE, et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia* 2013;54:1462-72.
- Angus-Leppan H, Arkell R, Watkins L, Heaney D, Cooper P, Shankar R. New valproate regulations, informed choice and seizure risk. *J Neurol*. 2024;271:5671-86.
- Movimiento natural de la población / Indicadores demográficos básicos. Año 2023. Instituto Nacional de Estadística. [consulta: 20/05/2025]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177007&menu=ultiDatos&idp=1254735573002
- Borthen I, Eide MG, Veiby G, Daltveit AK, Gilhus NE. Complications during pregnancy in women with epilepsy; population-based cohort study. *BJOG*. 2009;116:1736-42.
- Razaz N, Igland J, Bjork M-H, Joseph KS, Dreier JW, Gilhus NE, et al. Risk of perinatal and maternal morbidity and mortality among pregnant women with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2024;81:985-95.
- Demiral GZ, Akin SB, Günday OK, Sahbaz FG, Börü UT. Maternal and fetal outcomes of antiepileptic treatments during pregnancy: a retrospective study. *Epilepsia Behav*. 2024;158:109937.
- Royal College of Obstetrics and Gynaecologists. Epilepsy in pregnancy [Internet]. Reino Unido: Royal College of Obstetrics and Gynaecologists [consulta 30/04/2025]. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg68>
- Turner K, Piazini A, Franzia A, Canger R, Canevini M, Marconi A. Do women with epilepsy have more fear of childbirth during pregnancy compared with women without epilepsy? A case-control study. *Birth*. 2008;35:147-52.
- 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*. 2019;21:497-517.
- Li Y, Meador KJ. Epilepsy and pregnancy. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2022;28:34-54.
- Dupont S, Cercueil L. Epilepsy and pregnancy: what should the neurologists do? *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177:168-79.
- Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standard Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009;73:126-32.
- EURAP is a prospective observational study of pregnancies with antiseizure medications (ASMs) [Internet]. EURAP [consulta 10/04/2025]. Disponible en: <https://eurapinternational.org>
- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991; 338:131-7.
- Cordero AM, Crider KS, Rogers LM, Cannon MJ, Berry RJ. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects: World Health Organization guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:421-3.
- Herzog AG, MacEachern DB, Manidle HB, Cahill KE, Fowler KM, Davis AR, et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80:506-11.
- Conde-Blanco E. Embarazo, puerperio y lactancia en la mujer con epilepsia. En: Arias S, Iñiguez C, Laínez JM. *Neurología y mujer*. Ediciones SEN; 2023.
- Husebye ESN, Gilhus NE, Riedel B, Spigset O, Daltveit AK, Bjork MH. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: association to maternal folate status. *Neurology*. 2018;91:e811-e821.
- Bjork M, Riedel B, Spigset O, Veiny G, Kolstad E, Daltveit AK, et al. Association of folic acid supplementation during pregnancy with the risk of autistic traits in children exposed to antiepileptic drugs in utero. *JAMA Neurol*. 2018;75:160-8.
- Meador KJ, Pennell PB, May RC, Brown CA, Baker G, Bromley R, et al. Effects on periconceptional folate on cognition in children of women with epilepsy: NEAD study. *Neurology*. 2020;94:e729-e740.
- Herzog AG, MacEachern DB, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Davis AR, et al. Folic acid use by women with epilepsy: findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsy Behav*. 2017;72:156-60.
- Vegrim HM, Dreier JW, Alvestad S, Gilhus NE, Gisele M, Igland J, et al. Cancer risk in children of mothers with epilepsy and high-dose folic acid use during pregnancy. *JAMA Neurol*. 2022;79:1130-8.
- Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol*. 2009;22:157-61.
- Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*. 2013;54:405-14.
- Polepally AR, Pennell PB, Brundage RC, Stowe ZN, Newport DJ, Viguera AC, et al. Model-based lamotrigine clearance changes during pregnancy: clinical implication. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1:99-106.
- Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia Behav*. 2013;29:13-8.
- Sveberg L, Svalheim S, Tauboll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure*. 2015;28:35-8.
- Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2019;32:246-52.
- Castro-Vilanova MD. Riesgo gestacional relacionado con los fármacos anticonvulsivos. En: Arias S, Iñiguez C, Laínez JM. *Neurología y mujer*. Ediciones SEN; 2023.
- 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*. 2011;10:609-17.
- Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia*. 2013;54:181-6.
- Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Perucca E, Sabers A, et al. Risk of major congenital malformations and exposure to antiseizure medication monotherapy. *JAMA Neurol*. 2024;81:481-9.
- Meador KJ. Effects of maternal use of antiseizure medications on child development. *Neurol Clin*. 2022;40:755-68.
- Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Comparative safety of anti epileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012;78:1692-9.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12:244-52.
- Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309:1696-703.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: observations from EURAP. *Epilepsia*. 2016;57:e173-e177.
- Berry-Noronna A, Manolehakul P, Rottler A, McGuiness G, Chen Z, Kuhn R, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes associated with anti seizure medications and their indications: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2025;104:e210233.
- Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador KJ, Pennel PB, et al. Breastfeeding while on treatment with antiseizure medications: a systematic review from the ILAE Women Task Force. *Epileptic Disord*. 2022;24:1020-32.
- Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, Brown C, May RC, Gerard EE, et al. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2020;77:441-50.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr*. 2014;168:729-36.
- Bjork MH, Veiby G, Reiter SC, Berle JA, Daltveit AK, Spieest O, et al. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia*. 2015;56:28-39.