



<https://doi.org/10.24245/gom.v91i2.8453>

Epilepsia y embarazo: particularidades y tratamiento

Epilepsy and pregnancy: particularities and treatment.

Manuel Lozano-Vidal, Eva Carmona-Domínguez

Resumen

ANTECEDENTES: La prevalencia de epilepsia en mujeres embarazadas es del 0.3 al 0.5%. Si bien es una enfermedad de baja frecuencia es importante saber cómo el embarazo modifica el curso de la enfermedad y cómo la enfermedad modifica el curso del embarazo y cuál es la seguridad de los tratamientos durante el embarazo y cuáles son los consensos obstétricos actuales a este respecto.

OBJETIVO: Actualizar los conocimientos acerca de cómo el embarazo modifica el curso de la enfermedad, cómo la enfermedad modifica el curso del embarazo, cuán seguros son los tratamientos durante el embarazo y los consensos obstétricos actuales a este respecto.

METODOLOGÍA: Revisión bibliográfica efectuada en dos bases de datos (PubMed y Scopus) con los siguientes criterios de búsqueda (MeSH): "epilepsy" y "pregnancy" de artículos publicados entre el 2015 y mayo del 2022, escritos en inglés o español: metanálisis, revisiones sistemáticas, narrativas o ensayos clínicos.

RESULTADOS: Se identificaron 310 registros. Después de la eliminación por duplicación y otras causas se seleccionaron 20 artículos, más otros utilizados como complemento del tema.

CONCLUSIONES: El embarazo de una paciente con epilepsia debe considerarse de alto riesgo y, por lo tanto, adecuar su seguimiento. La planificación del embarazo resulta fundamental, con el propósito de indicar el tratamiento antiepiléptico adecuado y el suplemento con ácido fólico, si es necesario.

PALABRAS CLAVE: Epilepsia; embarazo; tratamientos; seguridad; ácido fólico.

Abstract

BACKGROUND: The prevalence of epilepsy in pregnant women is 0.3 to 0.5%. Although it is a low frequency disease, it is important to know how pregnancy modifies the course of the disease and how the disease modifies the course of pregnancy and what is the safety of treatments during pregnancy and what are the current obstetric consensuses in this regard.

OBJECTIVE: To update knowledge about how pregnancy modifies the course of the disease, how the disease modifies the course of pregnancy, how safe are the treatments during pregnancy and the current obstetric consensus in this respect.

METHODOLOGY: Literature review conducted in two databases (PubMed and Scopus) with the following search criteria (MeSH): "epilepsy" and "pregnancy" of articles published between 2015 and May 2022, written in English or Spanish: meta-analyses, systematic reviews, narratives or clinical trials.

RESULTS: 310 records were identified. After elimination for duplication and other causes, 20 articles were selected, plus others used to complement the topic.

CONCLUSIONS: Pregnancy in a patient with epilepsy should be considered high risk and therefore follow-up should be appropriate. Pregnancy planning is essential in order to indicate the appropriate antiepileptic treatment and folic acid supplementation, if necessary.

KEYWORDS: Epilepsy; Pregnancy; Treatments; Safety; Folic acid.

Unidad de Obstetricia y Ginecología,
Hospital Universitario Virgen Macarena,
Sevilla, España.

Recibido: diciembre 2022

Aceptado: enero 2023

Correspondencia

Manuel Lozano Lozano Vidal
manuloviw6@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Lozano-Vidal M, Carmona-Domínguez E. Epilepsia y embarazo: particularidades y tratamiento. Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (2): 109-118.

ANTECEDENTES

La epilepsia se define como la predisposición del sistema nervioso central a producir ataques epilépticos.¹ La prevalencia de epilepsia, según la Organización Mundial de la Salud, es 0.4 a 1%.² Se estima que de 0.3 a 0.5% de los embarazos se producen en madres epilépticas.³

Se ha notificado que las embarazadas con epilepsia tienen mayor riesgo de descompensación de la enfermedad, más complicaciones obstétricas, mayor riesgo de malformaciones congénitas y alteraciones del neurodesarrollo en los recién nacidos.^{4,5}

La bibliografía referente a mujeres embarazadas con epilepsia y su relación con fármacos es abundante y objeto de constantes cambios debido a la aparición de nuevas formulaciones de las que el conocimiento es escaso. El objetivo de esta revisión es conocer cómo el embarazo modifica el curso de la enfermedad, cómo la enfermedad modifica el curso del embarazo, cuán seguros son los tratamientos durante la gestación y los consensos obstétricos actuales a este respecto.

MATERIALES Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica efectuada en dos bases de datos (PubMed y Scopus) con los siguientes criterios de búsqueda (MeSH): "epilepsy" y "pregnancy" de artículos publicados entre el 2015 y mayo del 2022, escritos en inglés o español: metanálisis, revisiones sistemáticas, narrativas o ensayos clínicos (**Figura 1**). Se incluyó un artículo relacionado (Shahla *et al.*) que no cumplía con los criterios de selección pero sí relacionado y relevante para el análisis.

RESULTADOS

Los **artículos identificados mediante la búsqueda bibliográfica fueron 310. Después de la**

eliminación por duplicación y otras causas se seleccionaron 20 artículos, más otros utilizados como complemento del tema.

Etapas previas a la concepción. La percepción, por parte de las pacientes embarazadas y afectadas con epilepsia y su familia, acerca de la asistencia preconcepcional es pobre.⁶ Se ha observado que el aporte de información es una intervención útil a la hora de conocer la relación embarazo-epilepsia y para facilitar la toma de decisiones referentes a la idoneidad de iniciar el embarazo.^{7,8} La optimización de la medicación es otro objetivo de esta etapa, a fin de indicar el tratamiento más efectivo y con menos efectos adversos para la gestación, a la dosis mínima efectiva.⁹

En la etapa previa a la concepción resulta obligado evaluar la necesidad de suplementación con ácido fólico. El tratamiento de la epilepsia se incluye entre los factores ambientales causantes de defectos del tubo neural y otras anomalías sensibles al folato (labio leporino, enfermedad obstructiva del sistema urinario o malformaciones cardíacas).¹⁰ Se proponen, como prevención primaria en embarazadas con epilepsia y en tratamiento, dos opciones de suplementación:

1. De forma rutinaria suplementar con 0.8 a 1 mg cada 24 h a partir de los tres meses previos a la concepción hasta la semana 12 de embarazo y, posteriormente, reducir la dosis a 0.8 mg al día.¹⁰ Otras publicaciones recomiendan suplementar con 0.4 mg cada 24 horas a partir de la etapa previa a la concepción.⁹
2. Practicar un análisis de la concentración sanguínea de folatos antes de la concepción. Se estima que la concentración de folatos que disminuye los defectos del tubo neural se encuentra entre 28 a 30 nmol/L. La dosis se ajusta en función de los desenlaces.¹⁰

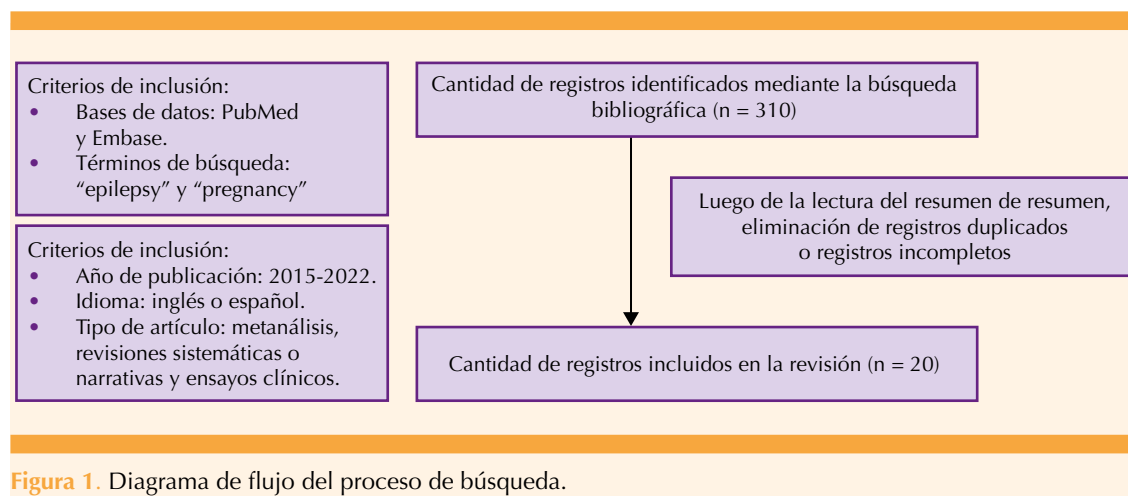


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda.

¿Cómo afecta el embarazo al curso de la enfermedad?

Un ensayo prospectivo estudió a 105 embarazadas con epilepsia. Describió episodios convulsivos en el 72.4% de las pacientes. Entre las pacientes con diagnóstico previo a la gestación, el 30.9% permanecieron sin convulsiones y el 51.1% tuvo un peor control de la enfermedad. Se observó un aumento del abandono del tratamiento antiepiléptico y en este grupo las crisis convulsivas se incrementaron con respecto al grupo que no abandonó el tratamiento de forma estadísticamente significativa. En las pacientes que en el último año no experimentaron convulsiones se notificó un menor riesgo de convulsión durante el embarazo.¹¹

¿Cómo afecta la enfermedad al curso del embarazo?

El estudio de cómo la epilepsia y su tratamiento pueden afectar el desarrollo normal del embarazo ha sido objeto de numerosas publicaciones. En embarazadas con epilepsia se ha notificado un aumento del riesgo de aborto espontáneo, metrorragia anteparto, trastornos hipertensivos del embarazo, restricción del crecimiento intrauterino y parto pretérmino.¹²⁻¹⁵ La bibliografía

acerca del aumento del riesgo de muerte fetal o diabetes gestacional en embarazadas con epilepsia es contradictoria.^{12,14}

Al comparar el aumento del riesgo en función de la toma o no de tratamiento antiepiléptico se describe un mayor riesgo en las embarazadas con epilepsia en tratamiento de restricción del crecimiento, parto pretérmino o ingreso a una unidad de neonatos.^{12,13,15,16} En relación con la diferencia entre el tratamiento con un solo o varios fármacos se ha notificado aumento del riesgo de cesárea¹² y de restricción del crecimiento intrauterino en embarazadas con epilepsia tratadas con más de un medicamento,¹⁵ sin diferencias significativas en cuanto a la aparición de otro tipo de afectación obstétrica durante el embarazo.¹²

La monoterapia con menor riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino es la fenitoína, de parto prematuro es la oxcarbazepina y de pérdida fetal el fenobarbital.¹⁶

Se han descrito múltiples relaciones entre un fármaco antiepiléptico concreto y una afectación obstétrica concreta. **Cuadro 1**

No hay bibliografía disponible con los criterios de búsqueda descritos acerca del seguimiento

Cuadro 1. Patología obstétrica asociada con la toma de fármacos antiepilépticos

	Pérdida fetal	Restricción del crecimiento	Parto prematuro	Aborto primer trimestre
Ácido valproico	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento significativo de riesgo. ¹⁶			
Oxcarbazepina	Athar <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento significativo de riesgo. ²⁴	Tomson <i>et al.</i> Revisión bibliográfica. Fármaco seguro. ²⁶	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Terapia más segura. ¹⁶	
Fenobarbital	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Terapia más segura. ¹⁶	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento significativo de riesgo. ¹⁶		
Topiramato	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento significativo de riesgo. ¹⁶	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento significativo de riesgo. ¹⁶		
Lamotrigina	Pariente <i>et al.</i> Metanálisis. Sin aumento de riesgo. ²²	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Sin aumento de riesgo. ¹⁶ Pariente <i>et al.</i> Metanálisis. No aumento de riesgo. ²² Tomson <i>et al.</i> Revisión bibliográfica. Fármaco seguro. ²⁶	Pariente <i>et al.</i> Metanálisis. No aumento de riesgo. ²²	Pariente <i>et al.</i> Metanálisis. No aumento de riesgo. ²²
Levetiracetam		Tomson <i>et al.</i> Revisión bibliográfica. Fármaco seguro. ²⁶		
Primidona	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento significativo de riesgo. ¹⁶	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento significativo de riesgo. ¹⁶	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento significativo de riesgo. ¹⁶	
Clozabazepam		Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento significativo de riesgo. ¹⁶	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento significativo de riesgo. ¹⁶	
Fenitoína		Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Terapia más segura. ¹⁶		

obstétrico idóneo de mujeres embarazadas con epilepsia.

¿Cómo debe ser la atención del parto en una embarazada con epilepsia?

Se estima que la prevalencia de convulsiones asociadas con la epilepsia en el momento del parto es de entre 1.5 a 2.6%.¹⁷ Se ha observado una mayor tasa de inducción en embarazadas con epilepsia.^{12,14} En cuanto a la vía de nacimiento se ha notificado un aumento de la tasa de

cesáreas (sobre todo en pacientes en tratamiento con varios fármacos),^{12,14} mientras que otras publicaciones notifican una tasa similar de parto y cesáreas en embarazadas con o sin epilepsia.¹⁸ Debido a la baja prevalencia de convulsiones durante el parto y la falta de evidencia se propone la finalización del embarazo por parto, como opción segura siempre que las condiciones materno-fetales lo permitan.¹⁷

Durante el posparto de embarazadas con epilepsia se ha notificado un aumento de he-



morragia,^{12,14} sobre todo entre quienes reciben tratamiento antiepiléptico.¹²

Fármacos antiepilépticos y asociación con malformaciones

Enseguida se describen las malformaciones asociadas con cada uno de los fármacos anti-epilépticos. **Cuadro 2**

Carbamazepina. La prevalencia de malformaciones asociadas con la carbamazepina se estima en 4.93%.¹⁹ Se han descrito numerosas malformaciones asociadas, con algunas contradicciones al respecto en la bibliografía. Se ha notificado un aumento del riesgo de defectos del craneofaciales y malformaciones cardíacas.^{16,19} De la misma manera, un aumento estadísticamente no significativo de malformaciones tubo neural

Cuadro 2. Malformaciones y alteraciones del neurodesarrollo asociadas con la toma de fármacos antiepilépticos (continúa en la siguiente página)

	Malformaciones	Alteraciones del neurodesarrollo
Ácido valproico	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento del riesgo de malformaciones (hipospadias, malformaciones cardíacas, labio leporino, pie equino-varo). ¹⁶ Weston <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento de malformaciones mayores, defectos del tubo neural, craneofaciales, cardíacos y de tipo esquelético. ¹⁹ Tomson <i>et al.</i> Revisión. Aumento de malformaciones. ²⁶	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Asociado a autismo, dispraxia, trastornos del lenguaje, cognitivos y psicomotor. ²³ Tomson <i>et al.</i> Revisión. Aumento de alteraciones del neurodesarrollo. ²⁶
Etosuximida	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento del riesgo de malformaciones (labio leporino, pie equino-varo). ¹⁶	
Fenitoína	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento del riesgo de malformaciones (cardíacas, labio leporino, pie equino-varo). ¹⁶ Weston <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento de malformaciones. ¹⁹	
Carbamazepina	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento de malformaciones (cardíacas). ¹⁶ Weston <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento de malformaciones craneofaciales. Aumento no significativo de malformaciones del tubo neural, cardíacas o esqueléticas. ¹⁹	
Oxcarbazepina	Weston <i>et al.</i> Metanálisis. Sin aumento de malformaciones. ¹⁹ Athar <i>et al.</i> Metanálisis. Sin aumento de malformaciones. ²⁴ Tomson <i>et al.</i> Revisión. Fármaco seguro. ²⁶	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Asociado con autismo y dispraxia. ²³ Knight <i>et al.</i> Revisión. No se ha demostrado asociación. Evidencia escasa. ²⁰
Fenobarbital	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento de malformaciones (malformaciones cardíacas, labio leporino). ¹⁶ Weston <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento del riesgo de malformaciones mayores. ¹⁹	
Topiramato	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento de malformaciones (labio leporino). ¹⁶ Weston <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento de malformaciones. ¹⁹ Alsaad <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento de defectos craneofaciales. ²⁵	
Lamotrigina	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Sin aumento de malformaciones. ¹⁶ Weston <i>et al.</i> Metanálisis. Sin aumento de malformaciones. ¹⁹ Pariente <i>et al.</i> Metanálisis. Sin aumento de malformaciones. ²²	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Asociado con autismo y dispraxia. ²³ Knight <i>et al.</i> Revisión. No se ha demostrado asociación. ²⁰
Levetiracetam	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Sin aumento de malformaciones. ¹⁶ Weston <i>et al.</i> Metanálisis. Sin aumento de malformaciones. ¹⁹ Scheuerle <i>et al.</i> Revisión. Sin aumento de riesgo. ²¹	Knight <i>et al.</i> Revisión. No se ha demostrado asociación. ²⁰

Cuadro 2. Malformaciones y alteraciones del neurodesarrollo asociadas con la toma de fármacos antiepilépticos (continuación)

	Malformaciones	Alteraciones del neurodesarrollo
Gabapentina	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento de malformaciones (hipospadias, malformaciones cardíacas). ¹⁶ Weston <i>et al.</i> Metanálisis. No aumento de malformaciones. ¹⁹	Knight <i>et al.</i> Revisión. No se ha demostrado asociación. Evidencia escasa. ²⁰
Primidona	Veroniki <i>et al.</i> Metanálisis. Aumento de malformaciones (hipospadias, labio leporino, pie equino-varo). ¹⁶ Weston <i>et al.</i> Metanálisis. Sin aumento de malformaciones. ¹⁹	
Zinosamida	Weston <i>et al.</i> Metanálisis. Sin aumento de malformaciones. ¹⁹	

y esqueléticas.¹⁹ En función de la dosis se ha notificado una razón de momios de 2.5 con dosis entre 400 a 1000 mg al día y una razón de momios de 4.6 en dosis superiores a 1000 mg al día.¹⁹

Gabapentina. La prevalencia de malformaciones asociadas con la gabapentina se estima en 1.47%.¹⁹ La tasa de malformaciones en embarazadas controladas con gabapentina en comparación con un grupo control es similar.¹⁹ Algunos estudios sí encuentran un aumento significativo del riesgo de hipospadias y malformaciones cardíacas.¹⁶ La evidencia actual de la asociación entre la exposición intrauterina a la gabapentina y la alteración del neurodesarrollo es escasa, aunque sugiere que no existe.²⁰ No se ha establecido relación entre la dosis y el riesgo de malformaciones o alteraciones del neurodesarrollo.^{19,20}

Levetiracetam. La prevalencia de malformaciones asociadas con levetiracetam se estima en 1.77%.^{16,19} La tasa de malformaciones en embarazadas tratadas con levetiracetam en comparación con el grupo control es similar.^{19,21} No se han descrito alteraciones del neurodesarrollo en neonatos expuestos intraútero,²⁰ ni se ha observado un aumento de malformaciones o alteraciones del neurodesarrollo con el incremento de dosis.^{19,20}

Lamotrigina. La prevalencia de malformaciones asociadas con la lamotrigina se estima en

2.31%.¹⁹ La tasa de malformaciones en pacientes embarazadas tratadas con lamotrigina en comparación con el grupo control es similar.^{16,19,22} La evidencia actual de la asociación entre la exposición intrauterina a la lamotrigina y la alteración del neurodesarrollo es discordante porque se ha relacionado con autismo y dispraxia,²³ mientras que otras publicaciones sugieren que no existe tal relación.²⁰ En función de la dosis se ha notificado una prevalencia de malformaciones del 2% con dosis menores de 300 mg al día y del 4.5% con dosis superiores.¹⁹ No se ha demostrado relación entre la dosis del fármaco y la aparición de alteraciones del neurodesarrollo.²⁰

Oxcarbazepina. La prevalencia de malformaciones asociadas con la oxcarbazepina se estima en 2.39%.¹⁹ La evidencia actual de la asociación entre la exposición intrauterina a la oxcarbazepina y la alteración del neurodesarrollo es escasa;²⁰ se ha relacionado con autismo y dispraxia,²³ mientras que otra publicación sugiere que no existe relación.²⁰ No se ha establecido relación entre la dosis y el riesgo de malformaciones y alteraciones del neurodesarrollo.^{19,20}

Fenobarbital. La prevalencia de malformaciones asociadas con el fenobarbital se estima en 7.10%.¹⁹ Este fármaco se ha asociado con un aumento significativo de malformaciones mayores: cardíacas y defectos orofaciales.^{16,19} En función de la dosis se ha notificado una prevalencia de malformación del 5.4% con dosis menores de



150 mg al día y del 13.7% con dosis mayores a 150 mg al día.¹⁹

Fenitoína. La prevalencia de malformaciones asociadas con la fenitoína se estima en 6.26%.¹⁹ La fenitoína se ha asociado con un aumento significativo de malformaciones mayores: cardíacas, labio leporino o pie equino-varo.^{16,19} No se ha establecido relación entre la dosis y el riesgo de malformaciones.¹⁹

Primidona. La prevalencia de malformaciones asociadas con la primidona se estima en 8.49%.¹⁹ Si bien algunas publicaciones no encuentran aumento de malformaciones,¹⁹ otras informan incremento de hipospadias, labio leporino y pie equino-varo.¹⁶ No se ha establecido relación entre la dosis y el riesgo de malformaciones.¹⁹

Topiramato. La prevalencia de malformaciones asociadas con el topiramato se estima en 4.28%.¹⁹ Este medicamento se ha relacionado con un aumento del riesgo de malformación mayor, como los defectos craneofaciales.^{16,19,25} La evidencia acerca de problemas del neurodesarrollo en recién nacidos expuestos intraútero al topiramato es contradictoria.²⁰ No se ha establecido relación entre la dosis y el riesgo de malformaciones y alteraciones del neurodesarrollo.^{19,20}

Ácido valproico. La prevalencia de malformaciones asociadas con el ácido valproico se estima en 10.93%.¹⁹ Su consumo durante el embarazo se ha asociado con un aumento de malformaciones mayores: defectos del tubo neural, craneofaciales, cardíacos, de tipo esquelético, hipospadias o pie equino varo.^{16,19,26} En el recién nacido, la exposición al ácido valproico intraútero se ha relacionado con autismo, dispraxia, trastornos del lenguaje, cognitivos y psicomotor.^{23,26} Se observa una tasa de malformación significativamente más baja (6.7%) con dosis menores de 600 mg al día en comparación con dosis mayores de

700 a 1500 mg al día (10.4%) y dosis mayores de 1500 mg al día (24.2%).¹⁹

Zonisamida. La prevalencia de malformaciones asociadas con este fármaco se estima en 0.28%.¹⁹ No se ha asociado con un aumento en la tasa de malformaciones.¹⁹

En la actualidad, la polifarmacia es frecuente. Se ha informado que el tratamiento con lamotrigina, levetiracetam en comparación con ácido valproico tiene menor tasa de malformaciones.²³ Otras politerapias estudiadas (fenobarbital y fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, carbamazepina y fenitoína, fenobarbital y valproato, fenitoína y primidona, fenitoína y valproato, carbamazepina y valproato, carbamazepina y clonazepam, fenobarbital y fenitoína y primidona y fenobarbital más primidona) tuvieron un aumento significativo de malformaciones respecto de los grupos control.¹⁶

DISCUSIÓN

El asesoramiento previo a la concepción de pacientes con enfermedades crónicas y con deseo genésico es fundamental. En particular, es necesario explicar la repercusión que el embarazo puede tener en la epilepsia y las consecuencias que la epilepsia y su tratamiento pueden tener en el embarazo.^{27,28,29} En el asesoramiento deben participar el obstetra y un neurólogo con experiencia en el tratamiento de pacientes con epilepsia. La Sociedad Española de Neurología recomienda adaptar el tratamiento previo a la concepción y no retirar o sustituir cuando ya se ha diagnosticado el embarazo.³⁰

Otro elemento decisivo en la etapa prenatal es la suplementación con ácido fólico en pacientes con epilepsia y deseo genésico con el propósito de prevenir defectos del tubo neural y otras malformaciones asociadas con el déficit de folato. Con la bibliografía disponible en esta

revisión, bastarían 0.4 a 1 mg cada 24 h.^{9,10} Sin embargo, el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists recomienda la suplementación con 5 mg cada 24 h antes de la concepción y al menos hasta la semana 12 con el propósito de disminuir malformaciones mayores²⁷ o la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, que recomienda suplementar con 5 mg al día solo si las pacientes con la enfermedad están siendo tratadas con ácido valproico, carbamazepina o tuvieron un hijo con defectos del tubo neural.²⁸ Recientemente se ha notificado que hasta el 34% de la población europea tiene mutaciones del gen MTHFR, implicado en el metabolismo del ácido fólico.³¹ Se ha informado que la acumulación de metabolitos intermedios inactivos tiene un potencial efecto oxidante y deletéreo sistémico.³² Por eso se propuso que el 5-MTHF, metabolito activo obtenido después del metabolismo completo del ácido fólico, como método idóneo de suplementación de ácido fólico.³²

Debido a los potenciales beneficios y los escasos efectos secundarios reportados, parece necesaria la suplementación con ácido fólico desde la etapa preconcepcional. Se necesita más evidencia acerca de la dosis idónea en cada tipo de paciente; así mismo, deberá seguirse investigando acerca de la utilidad del 5-MTHF.

La evidencia disponible acerca de cómo el embarazo puede afectar al curso de la enfermedad es escasa según los criterios de inclusión de esta revisión. El Royal College of Obstetricians and Gynaecologists advierte que en el 66% de las embarazadas con epilepsia no se produce un empeoramiento clínico por la gestación, pero recomienda vigilar de forma estrecha a las embarazadas con epilepsia con un episodio convulsivo en el último año.²⁷ La Sociedad Española de Neurología informa que, en forma general, no se altera la frecuencia de convulsiones durante la gestación, el parto y el puerperio.³⁰

En la revisión no se encontró bibliografía referente al seguimiento idóneo del embarazo. Debido al reporte de una mayor tasa de malformaciones y patología obstétrica, parece lógico un seguimiento más estrecho de la gestación.³⁰ La Sociedad Española de Neurología recomienda una ecografía temprana a las 14 a 16 semanas.³⁰

La bibliografía disponible acerca del efecto de los fármacos antiepilépticos en el embarazo es amplia e incluye estudios de gran calidad. Lamotrigina, levetiracetam y oxcarbazepina quizá se asocien con el riesgo más bajo de efectos fetales adversos cuando se toman durante el embarazo.^{16,26} El ácido valproico y las politerapias deben evitarse debido a la alta tasa de malformaciones y afecciones obstétricas asociadas con estos tratamientos.^{16,27} Asociaciones científicas como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), recomienda no indicar el ácido valproico a pacientes en edad fértil, por sus efectos durante la gestación.²⁹

A pesar de que se ha notificado un aumento en la tasa de inducción y cesárea en embarazadas con epilepsia,^{12,14} el parto parece una opción razonable.¹⁷ El Royal College of Obstetricians and Gynaecologists y la SEGO no recomiendan la inducción del parto en embarazadas con epilepsia asintomáticas y aconsejan el parto siempre que las condiciones obstétricas lo permitan.^{27,28} El Royal College of Obstetricians and Gynaecologists y la SEGO proponen medidas para evitar convulsiones durante el trabajo de parto: proteger en contra de la deshidratación, el insomnio o el dolor y continuar con la toma de medicación.^{27,28}

CONCLUSIÓN

El embarazo de una paciente con epilepsia debe considerarse de alto riesgo y, por lo tanto, adecuar su seguimiento. La planificación del embarazo es decisiva para poder indicar el trata-



miento antiepiléptico adecuado y el suplemento con ácido fólico si es necesario. El conocimiento minucioso de los fármacos y de los efectos adversos de cada uno de ellos es obligado para el obstetra y el neurólogo encargados del seguimiento de la paciente. Esta revisión debe servir para obtener información actualizada del tema, debiéndose actualizar con el paso del tiempo.

REFERENCIAS

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55 (4): 475-82. doi:10.1111/EPL.12550
2. Epilepsia. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
3. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kälviäinen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47 (1): 186-92. doi:10.1111/J.1528-1167.2006.00386.X
4. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50 (5): 1229-36. doi:10.1111/J.1528-1167.2009.02128.X
5. Mauri Llerda JA, Suller Martí A, de la Peña Mayor P, et al. The Spanish Society of Neurology's official clinical practice guidelines for epilepsy. Special considerations in epilepsy: Comorbidities, women of childbearing age, and elderly patients. *Neurol* 2015; 30 (8): 510-17. doi:10.1016/J.NRLENG.2014.08.002
6. Hammarberg K, Stocker R, Romero L, Fisher J. Pregnancy planning health information and service needs of women with chronic non-communicable conditions: a systematic review and narrative synthesis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022; 22 (1). doi:10.1186/S12884-022-04498-1
7. McGrath A, Sharpe L, Lah S, Parratt K. Evaluation of a Decision Aid for Women with Epilepsy Who Are Considering Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Med Decis Making* 2017; 37 (5): 589-99. doi:10.1177/0272989X17697304
8. Whybrow R, Webster LM, Seed PT, Sandall J, Chappell LC. The effectiveness of decision aids for pregnancy related decision-making in women with pre-pregnancy morbidity; systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022; 22 (1). doi:10.1186/S12884-022-04402-X
9. Kashif T, Fathima N, Usman N, Qaseem A, Jayaraj JS. Women with Epilepsy: Anti-epileptic Drugs and Perinatal Outcomes. *Cureus* 2019; 11 (9). doi:10.7759/CUREUS.5642
10. Wilson RD, O'Connor DL. Maternal folic acid and multivitamin supplementation: International clinical evidence with considerations for the prevention of folate-sensitive birth defects. *Prev Med Reports* 2021; 24: 101617. doi:10.1016/J.PMEDR.2021.101617
11. Shahla M, Hijran B, Sharif M. The course of epilepsy and seizure control in pregnant women. *Acta Neurol Belgica* 2018; 118(3):459-464. doi:10.1007/S13760-018-0974-0
12. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 386 (10006):1845-52. doi:10.1016/S0140-6736(15)00045-8
13. 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* 2017; 296 (3): 421-27. doi:10.1007/S00404-017-4404-Y
14. Allotey J, Aroyo-Manzano D, Lopez P, Viale L, Zamora J, Thangaratinam S. Global variation in pregnancy complications in women with epilepsy: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 215: 12-19. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.05.016
15. Lavu A, Vaccaro C, Shouman W, Severini SA, Eltonsy S. Anti-epileptic drug exposure during pregnancy and neonatal birth weight outcomes: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2021; 10 (1). doi:10.1186/S13643-021-01711-8
16. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* 2017; 15 (1). doi:10.1186/S12916-017-0845-1
17. Morton A. Pregnancy complicated by neurological and neurosurgical conditions – The evidence regarding mode of delivery: <https://doi-org.bvsspa.idm.oclc.org/101177/1753495X211000176>. 2021;15(1):11-18. doi:10.1177/1753495X211000176
18. McElrath TF, Druzin ML, Van Marter LJ, et al. The obstetrical care and delivery experience of women with epilepsy in the MODEAD Study. *Am J Perinatol* 2022. doi:10.1055/A-1788-4791
19. Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: Congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016 (11). doi:10.1002/14651858.CD010224. PUB2/MEDIA/CDSR/CD010224/IMAGE_N/NCD010224-CMP-019-04.PNG
20. Knight R, Wittkowski A, Bromley RL. Neurodevelopmental outcomes in children exposed to newer antiseizure medications: A systematic review. *Epilepsia* 2021; 62 (8): 1765-79. doi:10.1111/EPL.16953
21. Scheuerle AE, Holmes LB, Albano JD, et al. Levetiracetam Pregnancy Registry: Final results and a review of the impact of registry methodology and definitions on the prevalence of major congenital malformations. *Birth defects Res* 2019; 111 (13): 872-87. doi:10.1002/BDR2.1526

22. Pariente G, Leibson T, Shulman T, Adams-Webber T, Barzilay E, Nulman I. Pregnancy outcomes following in utero exposure to lamotrigine: A systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2017; 31. doi:10.1007/s40263-017-0433-0
23. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2017; 7 (7): e017248. doi:10.1136/BMJOPEN-2017-017248
24. Athar F, Ehsan M, Farooq M, et al. Adverse Fetal and Neonatal Outcomes following in-utero exposure to Oxcarbazepine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2022. doi:10.1111/BCP.15413
25. Alsaad AMS, Chaudhry SA, Koren G. First trimester exposure to topiramate and the risk of oral clefts in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2015;53:45-50. doi:10.1016/J.REPROTOX.2015.03.003
26. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of anti-epileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2019; 32 (2): 246-52. doi:10.1097/WCO.0000000000000659
27. Gynaecologists RC of O and. Epilepsy in pregnancy. https://www.rcog.org.uk/media/rzldnacf/gtg68_epile.
28. Epilepsia y embarazo Guía práctica de asistencia publicada en 2008. <https://sego.es/Buscador>
29. Epilepsies in children, young people and adults NICE guideline. Published online 2022. Accessed June 7, 2022. www.nice.org.uk/guidance/ng217
30. Mauri Llerda JA, Suller Marti A, de la Peña Mayor P, et al. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. *Epilepsia en situaciones especiales: comorbilidades, mujer y anciano*. *Neurología* 2015; 30 (8): 510-517. doi:10.1016/J.NRL.2014.08.002
31. Yadav U, Kumar P, Gupta S, Rai V. Distribution of MTHFR C677T Gene Polymorphism in Healthy North Indian Population and an Updated Meta-analysis. *Indian J Clin Biochem* 2016; 32 (4): 399-410. doi:10.1007/S12291-016-0619-0
32. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 253: 312-319. doi:10.1016/J.EJOGRB.2020.06.012

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Yang M, Guo ZW, Deng CJ, Liang X, Tan GJ, Jiang J, Zhong ZX. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;25(11):239-42. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04..0015>*

* El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).