

ATENCIÓN INTEGRADA A LA MUJER EPILÉPTICA

Resumen. Introducción. El tratamiento de las crisis epilépticas es sólo uno de los aspectos de la atención integrada a la mujer epiléptica. Desarrollo. El tratamiento debe tener en cuenta, aparte del control de las crisis, los efectos secundarios a corto y largo plazo de los fármacos antiepilépticos (FAE), el efecto de las hormonas reproductoras sobre las crisis, el impacto de la epilepsia y de los FAE sobre el bienestar reproductor y también la problemática social y psicológica de estas pacientes. La atención integrada debe proporcionar a la mujer con epilepsia información y educación, lo cual le permitirá participar de forma eficaz en las decisiones a su respecto. Conclusión. Este artículo es una revisión de las peculiaridades del tratamiento de la epilepsia en la mujer y es un resumen de las diferentes guías de consenso al respecto. [REV NEUROL 2002; 34: 471-6]

Palabras clave. Contracepción. Embarazo. Epilepsia. Fertilidad. Hormonas. Lactancia. Malformaciones congénitas. Menopausia.

ATENÇÃO INTEGRADA À MULHER EPILÉPTICA

Resumo. Introdução. O tratamento das crises epilépticas é apenas um dos aspectos da atenção integrada à mulher epiléptica. Desenvolvimento. O tratamento deve ter em conta, à parte, o controlo das crises, os efeitos secundários a curto prazo dos fármacos antiepilépticos (FAE), o efeito das hormonas reproductoras sobre as crises, o impacto da epilepsia e dos FAE sobre o bem-estar reprodutor e também a problemática social e psicológica destas doentes. A atenção integrada deve proporcionar à mulher com epilepsia informação e educação, o que lhe permitirá participar de forma eficaz nas decisões a seu respeito. Conclusão. Este artigo é uma revisão das peculiaridades do tratamento da epilepsia na mulher e é um resumo das diferentes guías de consenso a este respeito. [REV NEUROL 2002; 34: 471-6]

Palavras chave. Contraceção. Epilepsia. Fertilidade. Gravidez. Hormonas. Lactação. Malformações congénitas. Menopausa.

Malformaciones en los hijos de embarazadas con epilepsia. Presentación de un registro internacional de fármacos antiepilépticos y embarazo (EURAP)

D. Battino^a, D. Mamoli^a, S. Messina^b, E. Perucca^b, T. Tomson^c

MALFORMATIONS IN THE OFFSPRING OF PREGNANT WOMEN WITH EPILEPSY.
PRESENTATION OF AN INTERNATIONAL REGISTRY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS AND PREGNANCY (EURAP)

Summary. The interaction between epilepsy and pregnancy has been studied for many years; nonetheless the risk associated with individual antiepileptic drug has not been adequately characterized up to date. Moreover, virtually nothing is known about the possible human teratogenicity of the newer antiepileptic drugs. Because of the complexity of the mechanisms involved, the crucial evidence needed can only come from very large population-based studies, and a collaborative European multicentre investigation has been set up to this purpose. Specific objectives include the evaluation of the risk of major foetal malformations and of delay in prenatal growth following exposure to antiepileptic drugs, assessment of the pattern of congenital abnormalities associated with older and newer antiepileptic drugs and their combinations, and identification of possible relationships with dosage and with a variety of other risk factors. All women exposed to antiepileptic drugs at the time of conception are eligible for entry. The protocol is purely observational and does not entail any change in prescribing pattern or management policies, which are left to the discretion of the treating physician. Data obtained during prospective monitoring for up to 1 year after birth are regularly collected in especially designed forms and entered into Regional Registries prior to transfer to a Central European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP). Evaluations of incidence and prevalence of teratogenic endpoints will be based exclusively on cases enrolled before foetal outcome is known and in any case not after the 16th week of pregnancy. Cases enrolled after birth, after the 16th week of pregnancy or after prenatal diagnosis will only be reported descriptively. The study is being implemented gradually in 19 countries in Western and Eastern Europe. Wide participation from interested physicians is essential for the achievement of the study objectives, which are expected to lead to important advances in pre-pregnancy counselling and overall clinical management of women with epilepsy. [REV NEUROL 2002; 34: 476-80]

Key words. Antiepileptic drugs. Epilepsy. EURAP. Pregnancy. Woman.

MALFORMACIONES EN LOS HIJOS DE EMBARAZADAS EPILÉPTICAS

En una fecha tan temprana como 1968, Speidel y Meadow comunicaron, en un análisis retrospectivo [1], un aumento signifi-

ficativo en la tasa de malformaciones en los hijos de 426 mujeres con epilepsia. Este estudio fue seguido por una serie larga de trabajos publicados que confirmaban el riesgo creciente de que aparecieran defectos al nacer en los hijos de las epilépticas [2]. Estos estudios mayormente retrospectivos sugerían también un retraso en el desarrollo psicomotor de los niños expuestos y que las epilépticas corrían riesgos de deterioro en el control de los ataques durante el embarazo y que tenían un mayor riesgo de complicaciones obstétricas. Estas observaciones condujeron a muchos observadores a comenzar estudios prospectivos a finales de la década de 1970 en varios países.

Unos diez años después, los resultados de tales estudios formaron la base de los lineamientos para la atención a las mujeres de edad fecunda con epilepsia [3,4] y dieron lugar al planteamien-

Recibido: 19.10.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 05.11.01.

^a Instituto Neurológico Carlo Besta. Milán. ^b Unidad de Farmacología Clínica. Universidad de Pavia. Italia. ^c Departamento de Neurología. Hospital Karolinska. Estocolmo, Suecia.

Correspondencia: Dra. Dina Battino. Neurological Institute Carlo Besta. Milan, Italy. E-mail: dbattino@istituto-besta.it

Presentado en el I Congreso de la Liga Española contra la Epilepsia, celebrado en Bilbao del 14 al 17 de noviembre de 2001.

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA

to siguiente: 'Todas las mujeres con epilepsia que se encuentren en edad fecunda deben ser aconsejadas (preferiblemente antes de la concepción) de que la incidencia de las malformaciones en los niños de madres con epilepsia que reciben tratamiento con fármacos antiepilépticos es dos o tres veces mayor que la de los niños de madres que no son epilépticas... No sabemos cuál de los cuatro fármacos antiepilépticos principales (fenitoína, carbamacepina, valproato y fenobarbital) es el más teratogénico' [4].

Los esfuerzos subsiguientes para obtener datos más informativos y confiables han sido realizados mediante la combinación de datos de diferentes cohortes para poder aumentar el tamaño de la muestra. Sin embargo, incluso con estas poblaciones mayores, los datos disponibles son parcialmente conflictivos [5-7]. Así, aunque los primeros estudios se publicaron hace unos cuarenta años y los estudios prospectivos se iniciaron hace más de veinte, quedan muchas cuestiones importantes sin resolver acerca de los riesgos asociados con la epilepsia y los tratamientos con fármacos antiepilépticos durante el embarazo.

Como ejemplo, la incidencia de malformaciones congénitas entre los niños nacidos de madres con epilepsia varía de 2,2 a 25,0% en estudios diferentes, aunque en la mayoría de los estudios prospectivos varía entre 6 y 10%, comparados con un 2% de riesgo entre la población general [8]. Es más, distintos estudios han identificado diferentes fármacos antiepilépticos como los teratogénos más potentes, y han señalado los problemas metodológicos [5,9-13]. El papel de la cantidad y dosis de los fármacos antiepilépticos también es un tema controvertido [9,10,13-17]. En lo que respecta a la especificidad de las malformaciones, parece que el valproato de sodio y, en un menor grado, la carbamacepina, se asocian con un aumento de malformaciones en el sistema nervioso central (espina bífida, mielomeningocele, anencefalia). Algunos estudios notificaron malformaciones cardíacas, principalmente o exclusivamente en niños expuestos a barbitúricos en el útero [9]. Sin embargo, esto no ha sido confirmado por otros.

Ahora sabemos mucho menos acerca de los riesgos fetales potenciales asociados con el uso de fármacos antiepilépticos de nueva generación [18,19].

En años recientes, se han introducido varios fármacos antiepilépticos nuevos (lamotrigina, gabapentina, vigabatrina, oxcarbamacepina, tiagabina, topiramato, zonisamida y felbamato) en la práctica clínica, y se espera que pronto se concedan licencias para comercializar otros más.

Algunos de estos fármacos parecen tener un potencial bajo o ningún potencial para la teratogénesis en los animales que sirven de modelo para los tamizajes. Pero los estudios en animales no son necesariamente aplicables a la situación en los seres humanos. Aunque se usan cada vez más fármacos nuevos en mujeres con potencialidad reproductora, la experiencia clínica es demasiado limitada como para llegar a conclusiones firmes acerca de su potencial teratogénico [18]. El hecho de que los fármacos nuevos se usen frecuentemente en terapias combinadas hace mucho más complicado interpretar la escasa información disponible.

En realidad, carecemos de datos conclusivos sobre el potencial teratogénico comparativo de todos los medicamentos antiepilépticos—nuevos y viejos—y, por lo tanto, acerca de la base de un enfoque racional del tratamiento de las epilepsias durante la edad de concebir.

La causa más importante de esto es que ninguno de los estudios disponibles ha examinado una cantidad suficiente de hijos

de madres que hayan tomado fármacos antiepilépticos durante el embarazo. La epilepsia materna representa 'el denominador común más bajo' y la combinación de riesgos potenciales da lugar a una cantidad virtualmente infinita de subgrupos. Por lo tanto, incluso los estudios de cohorte más grandes, han incluido un grupo relativamente pequeño de pacientes en cada subgrupo, lo que evita una evaluación significativa de la contribución de diferentes factores de riesgo, como el tipo de fármaco o fármacos, dosis, el papel de las combinaciones específicas de medicamentos, su morbilidad conjunta, etc.

Teóricamente, el problema de los pequeños tamaños de las muestras podría abordarse realizando metanálisis de los hallazgos disponibles, pero este enfoque no es posible debido a la amplia variación metodológica a lo largo de los estudios.

La tasa alta de bajas en estos estudios presenta otro problema, que se debe principalmente a los largos intervalos entre la recopilación de los datos y su procesamiento. La falta del control de la calidad en tiempo real, cuando la información acerca del embarazo es aún fácil de obtener, es una limitación adicional de los estudios previos.

La evaluación retrospectiva (por lo menos en algunos estudios), medidas inadecuadas para excluir sesgos de selección, la incapacidad para dar cuenta de las variables de confusión potenciales y la escasa estandarización de los procedimientos de verificación, son problemas adicionales de muchos de los estudios previos.

Dada la cantidad actual de fármacos antiepilépticos y de las combinaciones disponibles, y la complejidad de los mecanismos involucrados, un gran número de embarazadas tienen que ser evaluadas para poder asegurar muestras de tamaño suficiente para las pacientes en monoterapia, las exposiciones menos frecuentes, y las combinaciones y calendarios de dosis específicos.

Un seguimiento prolongado para detectar la aparición de malformaciones retardadas es un segundo requisito previo de una evaluación de riesgos precisa. El tercero son los criterios sólidos de clasificación de las malformaciones.

Estos estudios sólo se pueden llevar a cabo a través de la cooperación internacional.

Las mejoras en la comunicación que han tenido lugar en los años recientes han hecho posible establecer registros internacionales, algo que no podía siquiera ser imaginado hace unos pocos años.

La posibilidad de transmitir datos fácil y rápidamente, en tiempo real, ha cambiado totalmente las perspectivas de la cooperación internacional. Hoy, se pueden establecer grandes registros sobre áreas geográficas ilimitadas, incluida una cantidad mayor de casos que en el pasado, a la vez que se asegura la calidad elevada de la recolección de datos.

REGISTRO INTERNACIONAL DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS Y EMBARAZO (EURAP)

En vista de las consideraciones abordadas arriba, un grupo de investigadores clínicos europeos con experiencia e interés en el bienestar materno y fetal en relación con el empleo de fármacos antiepilépticos durante la gestación, decidieron inicialmente establecer un estudio de colaboración prospectivo de varios centros para examinar el desenlace del embarazo en las mujeres que habían sido tratadas con estos fármacos. Todos los grupos comparten la misma metodología básica y los datos

de todos los participantes contribuirán a la formación del Registro Internacional de Fármacos Antiepilépticos y Embarazo (EURAP). Esta colaboración se ha hecho extensiva posteriormente más allá de Europa para incluir también colaboradores en Asia y Oceanía. Este artículo proporcionará una breve visión general de los objetivos y los procedimientos incluidos en este estudio.

Objetivos

El objetivo principal de la iniciativa EURAP es la evaluación de la seguridad comparativa de fármacos antiepilépticos más nuevos y más viejos (y sus combinaciones) para el feto humano, con referencias especiales al riesgo de malformaciones graves y de retrasos en el desarrollo prenatal. Los objetivos secundarios incluirán una evaluación de: 1. Patrones de anomalía graves o síndromes específicos debido a los fármacos –si los hay–, asociados con medicamentos antiepilépticos suministrados solos o en combinaciones específicas, y 2. La relación entre las anomalías mencionadas arriba y las dosificaciones de los fármacos. Se espera lograr estos objetivos para proporcionar una información crucial para los consejos previos al embarazo y para el desarrollo de lineamientos de manejo.

Etapafinal teratogénica y evaluación de los factores de riesgo

La etapa final teratogénica que se considera en el núcleo central del protocolo del estudio es la presencia o la ausencia de anomalías congénitas graves o el retraso en el desarrollo prenatal.

La evaluación de los factores de riesgo incluirán: 1. Edad de la madre en el momento de la concepción; 2. Tipo, dosis y calendario de dosificación de los fármacos antiepilépticos; 3. Tipo, etiología, comienzo y duración de la epilepsia materna; 4. Tipo y frecuencia de los ataques convulsivos durante el embarazo; 5. Otras enfermedades maternas crónicas y coincidentes; 6. Exposición a otros teratógenos ambientales, y 7. Antecedentes familiares de anomalías congénitas graves, enfermedades hereditarias conocidas y epilepsia entre los familiares de primer grado del feto.

Organización del estudio

La organización del estudio incluye el establecimiento de registros centrales y regionales, bajo la coordinación de la Comisión Central del Proyecto y coordinadores nacionales en los países participantes.

Registros centrales y regionales

Toda la recopilación de los datos se realiza mediante el empleo de formularios de registro de casos (FRC) debidamente diseñados y estandarizados. Se estimula el empleo adicional de un FRC electrónico. Para facilitar la recopilación de los datos y de los procedimientos para asegurar la calidad, primero se envían los FRC al coordinador nacional pertinente y se asientan en un registro regional antes de su transferencia al registro central.

La Comisión Central del Proyecto (CCP)

Las tareas de la Comisión Central del Proyecto incluyen: 1. La coordinación de las actividades de los grupos nacionales; 2. La creación del registro central (EURAP) y la consiguiente actividad de recaudación de fondos financieros; 3. La evaluación, a

intervalos regulares, de los datos registrados; 4. La emisión de informes semestrales a los grupos nacionales, y 5. La publicación de los resultados del estudio.

Los coordinadores nacionales

Las tareas específicas de los coordinadores nacionales incluyen el inicio y el control del estudio dentro de sus regiones a través de su participación en campañas para recaudar fondos, la obtención del compromiso de los investigadores interesados, la distribución y recopilación de materiales de estudio, el control de los procedimientos de estudio, la transferencia de datos al registro central y la emisión de informes actualizados, y el apoyo científico a los grupos individuales.

Protocolo del estudio y procedimientos operativos

Inscripción de los investigadores

Cualquier médico o centro médico que sea capaz de cumplir con el protocolo del estudio puede participar en él. Para obtener más información, por favor vea la nota al final de este artículo. Los investigadores prospectivos serán suministrados con un protocolo detallado, los procedimientos operativos y los FRC.

Criterios de inclusión

Toda mujer expuesta a la acción de fármacos antiepilépticos en el momento de la concepción es elegible para participar en el estudio. El estudio no se limita a las pacientes con epilepsia. Las mujeres que toman fármacos antiepilépticos para otras indicaciones (por ejemplo, trastorno bipolar, neuralgia del trigémino, etc.) también son elegibles. La inscripción de la paciente en el estudio se lleva a cabo llenando un formulario especial, que debe ser devuelto inmediatamente al coordinador nacional.

Las evaluaciones de la incidencia y de la prevalencia de las etapas finales teratogénicas se basarán exclusivamente en casos de seguimiento prospectivo y que se hayan inscrito antes de que se conozca el desenlace fetal y, en ningún caso, después de la semana 16 del embarazo. Los casos inscritos tras la semana 16 o que sean posteriores al diagnóstico prenatal, se comunicarán descriptivamente.

Evaluación de los factores de riesgo

La información acerca de los factores de riesgo que aparecen arriba será recopilada en el FRC.

Procedimientos de evaluación y seguimiento

El protocolo tiene un carácter puramente de observación y no entraña ningún cambio en el patrón de prescripción o en la política de manejo de la paciente, que quedan a cargo de la discreción del médico responsable del tratamiento. Las mujeres deben ser inscritas lo antes posible. Después deben de tener un seguimiento y la información acerca de los progresos de su gestación se debe asentar en los FRC al final de cada trimestre de embarazo. El seguimiento debe continuar hasta que su hijo cumpla un año de edad (el seguimiento al año de edad se puede lograr simplemente a través de una entrevista telefónica con la madre, seguida de un contacto con el médico correspondiente, si fuera adecuado).

No hace falta ningún procedimiento de evaluación especial en ninguna visita. Los datos que se deben asentar en el FRC son parte de la información que debe estar generalmente disponible durante una buena atención médica. En cualquier caso, se deben hacer todos los esfuerzos para proporcionar información acerca

del factor de riesgo que se solicita en el FRC. En el protocolo de estudio detallado, se ofrece información precisa acerca de los datos que se recopilarán y acerca del calendario de la transferencia de estos datos a los registros. Cualquier dato que falte o cualquier falta de consistencia en el FRC será discutida, corregida y solucionada, siempre que sea posible, en colaboración con el coordinador nacional.

Descripción y clasificación de las malformaciones fetales

Todas las malformaciones fetales deben ser descritas en detalle en la sección correspondiente del FRC. La clasificación final de las malformaciones es responsabilidad exclusiva de un comité de clasificación del desenlace, designado específicamente para poder garantizar una clasificación uniforme.

Procesamiento de datos

Las evaluaciones de la incidencia y de la prevalencia de los eventos teratogénicos se basarán exclusivamente en casos seguidos prospectivamente e inscritos antes de que se conozca el desenlace fetal y, en ningún caso, después de la semana 16 del embarazo. Los casos inscritos después de la semana 16 del embarazo o después de un diagnóstico prenatal serán comunicados descriptivamente. Cualquier información adicional recopilada después de completar los subformularios individuales del FRC será registrada en un archivo aparte.

Aspectos reguladores y éticos

El protocolo de estudio se debe someter al comité de ética local, tal como resulta apropiado. La paciente debe firmar un formulario de consentimiento informado. El protocolo incluye requisitos especiales para proteger los derechos de confidencialidad y para la exclusión de problemas relacionados con posibles conflictos de interés durante las fases de recopilación de datos, procesamiento e informe.

Cualquier efecto adverso, incluidas las malformaciones congénitas, se debe comunicar a los cuerpos reguladores u organismos de acuerdo con las regulaciones locales de vigilancia de los fármacos.

Informes y política editorial

Se proporcionarán informes actualizados a los participantes. Los informes se prepararán semestralmente (en noviembre y en mayo) por el CCP y se entregarán a los coordinadores nacionales y a los patrocinadores. Los centros individuales conservarán los derechos de propiedad de sus propios datos y pueden publicarlos sin la aprobación previa del CCP. Sin embargo, cualquier publicación a nombre de EURAP o utilizando el nombre de EURAP en el título o en los datos de los autores o sus afiliaciones, deben contar con la aprobación previa del CCP. Cualquier publicación (incluidos los resúmenes de los casos incluidos en la base de datos de EURAP) debe ser enviada para informar al CCP y así poder evitar el riesgo de que el mismo conjunto de datos recopilados en publicaciones diferentes se interprete erróneamente como datos separados.

Protocolos de extensión

El núcleo del protocolo que se resume en este artículo enfoca principalmente la comprobación óptima con relación a los factores de riesgo antes y durante el embarazo, el transcurso del embarazo y el parto, y el desenlace al nacer y en la vida posnatal temprana. Además del núcleo central del protocolo, se pueden desarrollar protocolos de extensión para investigar aspectos especiales. Resulta esencial que todos los grupos participantes den prioridad a la implantación del núcleo central del protocolo. Si los investigadores individuales desean utilizar la red EURAP para implantar protocolos de extensión, deben someter sus propuestas a la Comisión Central del Proyecto (CCP) para su revisión y normalización.

BIBLIOGRAFÍA

- Speidel BD, Meadow SR. Maternal epilepsy and abnormalities of the foetus and the newborn. *Lancet* 1968; 2: 839-43.
- Janz D. On major malformations and minor anomalies in the offspring of parents with epilepsy: review of the literature. In Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*. New York: Raven Press; 1982. p. 211-22.
- Commission on Genetics, Pregnancy and the Child, International League against Epilepsy. Guidelines for the care of women of child-bearing age with epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 588-9.
- Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology* 1992; 42: 149-60.
- Samren EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy [see comments]. *Epilepsia* 1997; 38: 981-90.
- Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999; 33: 145-58.
- Battino D, Kaneko S, Andermann E, Avanzini G, Canevini MP, Canger R, et al. Intrauterine growth in the offspring of epileptic women: a prospective multicenter study. *Epilepsy Res* 1999; 36: 53-60.
- Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannessen SI. *Epilepsy and pregnancy*. Oxford: Wrightson Biomedical Publishing; 1997.
- Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Guidolin L, Vignoli A, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999; 40: 1231-6.
- Koch S, Losche G, Jager-Roman E, Jakob S, Rating D, Deichl A, et al. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42 (Suppl 5): S83-8.
- Waters CH, Belai Y, Gott PS, Shen P, De Giorgio CM. Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. *Arch Neurol* 1994; 51: 250-3.
- Dravet C, Julian C, Legras C, Magaouda A, Guerrini R, Genton P, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: a French prospective cohort study. *Neurology* 1992; 42: 75-82.
- Kaneko S, Otani K, Kondo T, et al. Malformation in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42 (Suppl 5): S68-74.
- Dansky LV, Rosenblatt DS, Andermann E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology* 1992; 42: 32-42.
- Oguni M, Dansky L, Andermann E, Sherwin A, Andermann F. Improved pregnancy outcome in epileptic women in the last decade: relationship to maternal anticonvulsant therapy. *Brain Dev* 1992; 14: 371-80.
- Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999; 46: 739-46.
- Lindhout D, Meinardi H, Meijer JW, Nau H. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992; 42: 94-110.
- Lindhout D, Omtzigt JG. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of child-bearing age. *Epilepsia* 1994; 35: S19-28.
- Zahn CA, Morrell MJ, Collins SD, Labiner DM, Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: a review of the literature. *Neurology* 1998; 51: 949-56.

MALFORMACIONES EN LOS HIJOS DE EMBARAZADAS CON EPILEPSIA. PRESENTACIÓN DE UN REGISTRO INTERNACIONAL DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS Y EMBARAZO (EURAP)

Resumen. La interacción entre la epilepsia y el embarazo ha sido estudiada durante muchos años. No obstante, hasta la fecha, el riesgo asociado con fármacos antiepilépticos particulares no se ha caracterizado debidamente. Es más, no se sabe prácticamente nada acerca de la posible teratogénesis humana de los fármacos antiepilépticos más nuevos. Debido a la complejidad de los mecanismos que intervienen, la evidencia decisiva necesaria sólo puede venir de estudios basados en grandes poblaciones y se ha programado una investigación cooperativa de varios centros europeos con este propósito. Sus objetivos específicos incluyen la evaluación de los riesgos de graves malformaciones fetales y del retraso del crecimiento prenatal después de su exposición a fármacos antiepilépticos; la evaluación del patrón de anomalías congénitas asociadas con los fármacos antiepilépticos más viejos y más nuevos –y sus combinaciones–; y la identificación de las relaciones posibles con las dosis y con una variedad de otros factores de riesgo. Todas las mujeres expuestas a fármacos antiepilépticos en la fecha de la concepción son elegibles para participar. El protocolo es puramente de observación y no implica ningún cambio en el patrón de prescripción o de las políticas de manejo, que quedan a cargo de médico responsable del tratamiento. Los datos obtenidos durante el control prospectivo hasta un año después de nacimiento son recogidos con regularidad en formularios diseñados especialmente y son anotados en registros regionales antes de su traslado a la Central Europea para el Registro de Fármacos Antiepilépticos y Embarazo (EURAP). Las evaluaciones acerca de la incidencia o prevalencia de puntos máximos teratogénicos se basará exclusivamente en casos incorporados antes que se conozca el desenlace fetal y, en ningún caso, nunca después de la semana 16 del embarazo. Los casos incorporados después del nacimiento, después de la semana 16 del embarazo o después del diagnóstico prenatal, sólo se comunicarán de forma descriptiva. El estudio está siendo implementado gradualmente en 19 países de Europa occidental y oriental. Una participación amplia de los médicos interesados es esencial para lograr los objetivos del estudio, que se espera que conduzca a avances importantes en los consejos a las embarazadas y en el manejo clínico general de las mujeres que padecen epilepsia. [REV NEUROL 2002; 34: 476-80]

Palabras clave. Embarazo. Epilepsia. EURAP. Fármacos antiepilépticos. Mujer.

MALFORMAÇÕES NAS CRIANÇAS DE MULHERES GRÁVIDAS COM EPILEPSIA. APRESENTAÇÃO DE UM REGISTO INTERNACIONAL DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS E GRAVIDEZ (EURAP)

Resumo. A interação entre epilepsia e gravidez tem sido estudada durante muitos anos; no entanto, o risco associado a antiepilépticos individualmente não foi até a data caracterizado adequadamente. Além disso, desconhece-se virtualmente a possível teratogenicidade dos novos antiepilépticos. Dada a complexidade dos mecanismos envolvidos, a evidência crucial necessária pode apenas ser obtida através de ensaios baseados numa população muito vasta. Para este fim foi instituído um ensaio colaborativo multicêntrico Europeu. Os objetivos específicos incluem a avaliação do risco de malformações fetais major e do atraso do crescimento pré-natal após exposição a antiepilépticos, verificação do padrão de anomalias congénitas associadas a antiepilépticos mais antigos e mais recentes e suas combinações, e a identificação de possíveis relações com a dosagem e com uma variedade de outros factores de risco. Todas as mulheres expostas a antiepilépticos no momento da concepção são elegíveis para inclusão. O protocolo é puramente observacional e não requer qualquer mudança na prescrição nem na política de tratamento, as quais são deixadas à discricção do médico assistente. Os dados obtidos durante a observação prospectiva durante e até um ano após o nascimento são regularmente registados em formulários especialmente criados para o efeito e introduzidos nos Registos Regionais antes de serem transferidos para um Registo Central Europeu de Fármacos Antiepilépticos e Gravidez (EURAP). A avaliação da incidência e da prevalência de endpoints teratogénicos basear-se-á exclusivamente em casos incluídos antes de ser conhecido o resultado fetal e em qualquer dos casos nunca após a 16ª semana de gravidez. Os casos incluídos após o nascimento, após a 16ª semana de gravidez ou após diagnóstico pré-natal serão referidos apenas para fins descritivos. O estudo está a ser implementado gradualmente em 19 países da Europa Ocidental e Oriental. A ampla participação dos médicos interessados é essencial para a obtenção dos objetivos do estudo, que se espera conduzirem a avanços importantes no aconselhamento pré-concepção e no tratamento clínico geral de mulheres com epilepsia. [REV NEUROL 2002; 34: 476-80]

Palavras chave. Epilepsia. EURAP. Fármacos antiepilépticos. Gravidez. Mulher.