

Actualización de parámetro de práctica; manejo de mujeres con epilepsia, enfoque en el embarazo (revisión basada en la evidencia): Las complicaciones obstétricas y del cambio en la frecuencia de crisis

Reporte del subcomité de estándares de calidad y del subcomité de terapéutica y tecnología de la Academia Americana de Neurología y la Sociedad Americana de Epilepsia

C.L. Harden
J. Hopp
T.Y. Ting
P.B. Pennell
J.A. French
W.A. Hauser
S. Wiebe
G.S. Gronseth
D. Thurman
K.J. Meador
B.S. Koppel
P.W. Kaplan
J.N. Robinson
B. Gidal
C.A. Hovinga
A.N. Wilner
B. Vazquez
L. Holmes
A. Krumholz
R. Finnell
C. Le Guen

RESUMEN

Objetivo: Reevaluar la evidencia para cuestiones de manejo relacionadas al cuidado de las mujeres con epilepsia (MCE) durante el embarazo, incluyendo el riesgo de complicaciones del embarazo u otros problemas médicos en comparación con otras mujeres, el cambio en frecuencia de las crisis, el riesgo de estado epiléptico y la tasa de permanencia libre de crisis durante el embarazo.

Métodos: Un comité de 20 miembros, incluyendo neurólogos generales, epileptólogos y doctores en farmacia, evaluó la evidencia disponible con base en una revisión estructurada de la literatura y clasificación de los artículos relevantes publicados entre 1985 y febrero de 2008.

Resultados: Para las MCE tomando fármacos antiepilépticos (FAE), es probable que no haya un riesgo sustancial incrementado (más de dos veces lo esperado) de parto por cesárea o sangrado en el embarazo tardío, ni tampoco hay riesgo moderadamente alto (más de 1.5 veces lo esperado) de contracciones prematuras o labor y parto prematuros. Posiblemente, existe riesgo incrementado de contracciones prematuras, labor y parto prematuros durante el embarazo para las MCE que fuman. La libertad de crisis por al menos 9 meses previos al embarazo se asocia con gran probabilidad (84%–92%) de permanecer libre de crisis durante el embarazo.

Recomendaciones: Las mujeres con epilepsia deben ser asesoradas en cuanto a que la libertad de crisis de por lo menos 9 meses previos al embarazo se asocia con una tasa alta de una permanencia libre de crisis (84%–92%) durante el embarazo (nivel B). Las que fuman deben ser asesoradas en cuanto al riesgo incrementado de contracciones prematuras, labor prematura y parto prematuro durante el embarazo (nivel C). *Neurology*® 2009;73:126–132

GLOSARIO

AAN = Academia Americana de Neurología; **IC** = intervalo de confianza; **RM** = razón de momios; **RR** = riesgo relativo; **MCE** = mujeres con epilepsia.

Estimaciones recientes sobre la población de Estados Unidos¹ y la prevalencia de epilepsia² indican que aproximadamente medio millón de mujeres con epilepsia (MCE) están en edad reproductiva. Se ha estimado que de 3–5 nacimientos/1000 serán de MCE.³ La epilepsia está definida por la presencia de crisis recurrentes, no provocadas y el tratamiento típico es un régimen con fármacos antiepilépticos (FAE) diariamente, a largo plazo. La mayoría de las personas con epilepsia tienen crisis controladas y con esta excepción son saludables por tanto esperan participar en las experiencias de la vida, incluyendo la maternidad.

Supplemental data
at www.neurology.org

Disclosure: Author disclosures are provided at the end of the article.

e-Pub ahead of print on April 27, 2009, at www.neurology.org.

Published simultaneously in *Epilepsia*.

Authors' affiliations are listed at the end of the article.

The Mission Statements of the Quality Standards Subcommittee (QSS) and Therapeutics and Technology Assessment (TTA) Subcommittee, Conflict of Interest Statement, QSS members, TTA members, AAN classification of evidence, Classification of recommendations (appendices e-1 through e-5), as well as tables e-1 through e-4, are available as supplemental data on the *Neurology*® Web site at www.neurology.org.

Approved by the Quality Standards Subcommittee November 5, 2008; by the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee November 15, 2008; by the Practice Committee December 18, 2008; and by the AAN Board of Directors March 25, 2009.

Supported by The Milken Family Foundation.

Address correspondence and reprint requests to the American Academy of Neurology, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116 guidelines@aan.com

The American Academy of Neurology Institute and its publisher thank the Mexican Academy of Neurology for translating this guideline.



Este parámetro y los dos que lo acompañan son actualizaciones del parámetro de práctica previo de 1998.⁴ Ellos emplean una metodología mejorada para el desarrollo de parámetros de práctica para analizar un gran número de nuevos estudios sobre el manejo clínico de MCE embarazadas o que planean embarzarse.

Este parámetro resume la evidencia para dos amplias preguntas clínicas:

1. En comparación con mujeres sin epilepsia, ¿Están las MCE en mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el embarazo, como a) parto por cesárea; b) preeclampsia; c) hipertensión inducida por el embarazo; d) contracciones prematuras o labor y parto prematuro; e) complicaciones de sangrado, y f) aborto espontáneo?
2. Para MCE que se embarazan, ¿Cuál es el riesgo de complicaciones relacionadas con epilepsia durante el embarazo, incluyendo a) cambio en la frecuencia de las crisis; b) riesgo de estado epiléptico, y c) probabilidad de crisis recurrentes si las MCE están libres de crisis durante 9 meses previos al embarazo?

DESCRIPCIÓN DEL PROCESO ANALÍTICO **Formación del panel.** La Academia Americana de Neurología (AAN) reunió un panel de expertos incluyendo epileptólogos, neurólogos generales y farmacólogos con experiencia en FAE. También fueron incluidos miembros del panel con experiencia en obstetricia, enfermería obstétrica y teratología. Este esfuerzo fue apoyado por un financiamiento de la Fundación *Milken Family*.

Revisión de la literatura y selección de artículos. Una búsqueda de la literatura fue realizada empleando *Medline*, *medline-in-process*, *Current contents*, *Biologic abstracts* y *BIOSIS previews* por artículos relevantes publicados entre 1985 y diciembre de 2005. Una búsqueda actualizada fue realizada desde diciembre de 2005 a junio de 2007 con búsquedas manuales en algunos temas hasta febrero de 2008. La fecha arbitraria de corte de 1985 fue elegida porque se pensó que estos artículos relativamente recientes reflejan la práctica actual y los patrones de uso de FAE y por tanto son más aplicables y confiables para esta evaluación que los reportes más tempranos.

Los términos de búsqueda usados fueron: convulsiones/epilepsia, epilepsia catamenial, embarazo, anticonvulsivos, FAE, teratogénesis, defectos de nacimiento, registro de embarazo, desenlace cognitivo, vitamina K, folato/ácido fólico, lactancia, anticonceptivos orales, síndrome de ovario poliquístico, terapia de reemplazo hormonal, menopausia, perimenopausia y fertilidad. La búsqueda fue enfocada a los artículos con humanos e incluyó todos los idiomas que tuvieron un resumen en

inglés. Una búsqueda secundaria por referencias perdidas fue realizada revisando las bibliografías de los artículos y los metaanálisis identificados en la búsqueda primaria.

La búsqueda en la literatura arrojó un total de 876 resúmenes. Para encontrar artículos relevantes, dos miembros del panel seleccionaron cada uno de los resúmenes. Si cualquier miembro del panel pensaba que el artículo era potencialmente relevante se obtuvo el texto completo para revisarlo. En general, los resúmenes fueron excluidos de un siguiente análisis si ellos se relacionaban con eclampsia más que con crisis debidas a epilepsia, relacionados con mecanismos básicos como teratogénesis o metabolismo de los FAE en la placenta, o si no estaban relacionados con las preguntas formuladas por el panel.

De estos resúmenes, un total de 285 fueron seleccionados para revisión completa. Cuatro miembros del panel revisaron el texto completo de los artículos e identificaron los que eran relevantes para cada pregunta clínica. Los artículos fueron incluidos en el análisis de este artículo si determinaban la frecuencia de complicaciones relacionadas con el embarazo o relacionadas con la epilepsia en una cohorte de MCE embarazadas. Los artículos relevantes para las preguntas clínicas de los artículos acompañantes fueron incluidos en el artículo apropiado y son descritos allí.

Clasificación del estudio y mediciones del efecto. Con excepción de la pregunta relacionada con las crisis recurrentes en MCE libres de crisis, los artículos fueron clasificados de acuerdo con la clasificación pronóstica de la AAN del esquema de evidencia (apéndice e-4A en el sitio web de *Neurology* en www.neurology.org). Los relacionados con las crisis recurrentes en MCE libres de crisis fueron clasificados de acuerdo con la clasificación de tamizado de la AAN del esquema de evidencia (apéndice e-4B). Este esquema fue elegido porque el riesgo absoluto de recurrencia de crisis, más que el RR, fue determinado como el más relevante clínicamente para esta pregunta. Los artículos fueron clasificados de manera separada por cuatro miembros del panel. Los desacuerdos en la categorización fueron resueltos por medio de discusión y consenso.

Para las complicaciones relacionadas con el embarazo, a los artículos se les dio una evidencia de clase menor cuando no compararon las frecuencias de complicaciones en MCE embarazadas con mujeres sin epilepsia. Para las complicaciones relacionadas con epilepsia, se dio a los estudios una evidencia de clase menor cuando no compararon la frecuencia de complicaciones en MCE embarazadas con MCE no embarazadas.

Adicionalmente, los estudios fueron calificados más bajo debido a una falta de evaluación enmascarada del desenlace, o si no proporcionaban suficiente información para determinar el riesgo relativo (RR) o las razones de momios (RM). El requerimiento de una evaluación enmascarada del desenlace fue descartada para desenlaces

objetivos, como parto por cesárea, preeclampsia, hipertensión inducida por el embarazo, aborto espontáneo y estado epiléptico (EE). No se realizaron metaanálisis debido a la heterogeneidad de los estudios.

Cuando fue posible, las asociaciones entre la epilepsia y las complicaciones relacionadas con el embarazo o el parto y las complicaciones relacionadas con epilepsia fueron determinadas usando RM. Para el único artículo clase I,⁵ los autores fueron contactados personalmente para proporcionar mayor detalle en los datos del artículo. Para permitir el cálculo de la RM cuando una de las celdas de la tabla dos por dos fue cero, 0.5 fue añadido a cada celda.⁶

Para propósitos de este parámetro, un riesgo moderadamente incrementado se define por una RM > 1.5 y < 2.0 y un riesgo altamente incrementado por una RM \geq 2.0r.

Los intervalos de confianza a 95% (IC95%) de las RM fueron usados como medida de precisión. Los estudios negativos fueron juzgados como suficientemente sensibles para excluir un riesgo incrementado, con base en el límite superior de los IC95%. Así, un estudio que fallara en mostrar un riesgo aumentado de complicación con base en una RM de 1.2 con IC95% de 0.6–1.7 sería catalogado como muy insensible para excluir un riesgo moderadamente incrementado de la complicación. La fuerza de las recomendaciones de práctica estuvo directamente ligada a la clase de evidencia usando el esquema descrito en el apéndice e-5.

ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA ¿Tienen las MCE un riesgo incrementado de complicaciones relacionadas con el embarazo? Veinticinco artículos cumplieron con los criterios de inclusión; varios incluyeron información pertinente a más de una pregunta. De estos 25 artículos, 9 fueron calificados clase III o mayor (tabla e-1).

Parto por cesárea. Un estudio clase I⁵ no mostró riesgo significativo incrementado de parto por cesárea en MCE que tomaban FAE, en comparación con mujeres sin epilepsia (RM 1.04, IC95% 0.71–1.52). Un estudio clase II⁷ no mostró un riesgo significativo incrementado de parto por cesárea en las MCE *vs.* mujeres sin epilepsia (RM 1.24, IC95% 0.99–1.55). Sin embargo, ambos estudios no fueron suficientemente sensibles para excluir un riesgo moderadamente incrementado.

Tres estudios clase III (RM 17.88, IC95% 4.73–67.58⁸; RM 1.58, IC95% 1.10–2.25⁹; y RM 2.2, IC95% 1.42–3.41¹⁰) demostraron un riesgo significativo incrementado.

Aparte del riesgo incrementado de sesgo e imprecisión estadística de algunos estudios, existe poca información para explicar la tasa incrementada de parto por cesárea observada en los estudios clase III comparados con los clase I y II.

Conclusión. Con base en la evidencia de un estudio clase I y un estudio clase II, es probable que las MCE

tomando FAE no tengan un riesgo sustancialmente incrementado de parto por cesárea. Debido a la falta de precisión estadística en los estudios clase I y II y la evidencia de múltiples estudios clase III, es posible un riesgo moderadamente incrementado de parto por cesárea.

Preeclampsia. Un estudio clase I⁵ no mostró un riesgo significativo incrementado de preeclampsia en las MCE que tomaron FAE, en comparación con mujeres sin epilepsia (RM 1.4, IC95% 0.66–3.15). Sin embargo, este estudio no fue suficientemente sensible para excluir un riesgo incrementado.

Dos estudios clase II (RR: 0.8; IC95% 0.2–2.9¹¹ y RM 1.24, IC95% 0.77–1.99⁷) no observaron un incremento significativo en el riesgo de preeclampsia en las MCE *vs.* mujeres sin epilepsia. Estos estudios no fueron suficientemente sensibles para excluir riesgo incrementado.

Conclusión. La evidencia no es suficiente para apoyar o refutar riesgo incrementado de preeclampsia en MCE que toman FAE.

Hipertensión inducida por el embarazo. Un estudio clase II (RM 1.4, IC95% 1.1–1.9)⁷ mostró riesgo incrementado de hipertensión inducida por el embarazo en las MCE *vs.* mujeres sin epilepsia. Otro estudio clase II (RM 0.7, IC95% 0.3–1.6)¹¹ no mostró riesgo significativo incrementado, pero no fue muy sensible para excluir riesgo moderadamente incrementado.

Dos estudios clase III (RM 7.8, IC95% 0.8–76.9⁸ y RM 1.2, IC95% 0.7–2.1¹⁰) no mostraron riesgo significativo incrementado. Éstos no fueron suficientemente sensibles para excluir riesgo incrementado.

Conclusión. Con base en los resultados de dos estudios clase II conflictivos, la evidencia no es suficiente para apoyar o refutar riesgo incrementado de hipertensión inducida por embarazo en las MCE.

Contracciones prematuras, labor prematura y parto prematuro. Un estudio clase I⁵ no mostró riesgo incrementado de contracciones prematuras o labor y parto prematuros en las MCE con FAE *vs.* mujeres control sin epilepsia (RM 0.51, IC95% 0.19–1.36).

Un estudio clase II¹² mostró un riesgo incrementado para las MCE fumadoras *vs.* mujeres control que también fumaban (RM 3.4, IC95% 1.8–6.5) [datos no dados para todas las MCE *vs.* controles]. También un estudio clase III¹³ mostró un riesgo incrementado ($p < 0.05$); otro clase III⁸ no mostró riesgo significativo incrementado, pero no fue suficientemente sensible para excluir el riesgo sustancialmente incrementado (RM 0.24, IC95% 0.92–70.32). Un estudio clase III¹¹ no mostró un riesgo significativo incrementado pero no fue suficientemente sensible para excluir un riesgo incrementado (RM 0.7, IC95% 0.3–1.4). En un categórico, estadístico χ^2 se reportó que las tasas de nacimientos prematuros no fueron diferentes a las de los controles ($p = 0.3$),⁹ y otro estudio no encontró diferencias en las edades gestacionales

en la descendencia de las MCE *vs.* controles (MCE: 38.06, SD 1.42 *vs.* controles: 38.17, DE 3.58 semanas).¹⁰

Conclusiones. Con base en la evidencia de un estudio clase I, es probable que las MCE en terapia con FAE no tengan riesgo moderadamente incrementado de contracciones prematuras, labor prematura y parto prematuro durante el embarazo. Sin embargo, con base en la evidencia de un estudio clase II es posible que las MCE fumadoras tengan riesgo sustancialmente incrementado de contracciones prematuras, labor prematura y parto prematuro durante el embarazo *vs.* mujeres sin epilepsia que fuman.

Complicaciones de sangrado relacionadas con el embarazo. Un estudio clase I⁵ no mostró riesgo significativo incrementado de sangrado en el embarazo tardío, en las MCE tomando FAE *vs.* mujeres sin epilepsia (RM 1.18, IC95% 0.70–1.97). Un estudio clase III¹¹ también demostró que no hay riesgo incrementado (RR 0.9, IC95% 0.4–2.0). Sin embargo, ningún estudio fue suficientemente sensible para excluir riesgo moderadamente elevado.

Conclusión. Con base en la evidencia de un estudio clase I y un estudio clase II es probable que las MCE que toman FAE no presenten riesgo sustancialmente incrementado de complicaciones de sangrado relacionadas con el embarazo tardío. Sin embargo, debido a una falta de precisión estadística en estos estudios, no puede excluirse un riesgo moderadamente incrementado.

Aborto espontáneo. Un estudio clase III¹⁴ mostró riesgo disminuido de aborto espontáneo en las MCE *vs.* controles (6.9% *vs.* 7.5%, respectivamente). No se proporcionó ningún denominador para el grupo control que permitiera el cálculo de la RM.

Conclusión. Los datos son inadecuados para apoyar o refutar un riesgo incrementado de aborto espontáneo en las MCE.

¿Tienen las MCE un riesgo incrementado de complicaciones relacionadas con la epilepsia durante el embarazo? Veinticinco artículos cumplieron con los criterios de inclusión para complicaciones relacionadas con el embarazo en MCE.

Cambio en la frecuencia de las crisis. Ningún estudio comparó el cambio en la frecuencia de las crisis en las MCE embarazadas *vs.* las MCE no embarazadas, por lo que no estuvo disponible un grupo de comparación estándar de oro apropiado. Todos los estudios fueron calificados como clase IV (tabla e-2); tres^{15–17} usaron la frecuencia de crisis de cada paciente no embarazada como su propio control. En un estudio, que evaluó 154 embarazos,¹⁵ la frecuencia de crisis permaneció sin cambios en 54% (IC95% 0.46–0.62) [incluyendo 48 (31%) de los pacientes libres de crisis], disminuyó en 14% (IC95% 0.10–0.21) e incrementó en 32% (IC95% 0.25–0.40), en comparación con la frecuencia de crisis en el embarazo. En este estudio, las dosis de FAE fueron incrementadas cuando la frecuencia de crisis aumentó.

En otro estudio que evaluó 78 embarazos,¹⁶ la frecuencia de crisis permaneció sin cambios en 72% (IC95% 0.61–0.81) para crisis mayores (prueba de Wicoxon $p > 0.50$ para diferencias significativas), disminuyó en 14% (IC95% 0.08–0.24) e incrementó en 14% (IC95% 0.08–0.24) comparada con la línea basal del embarazo. También en este estudio las dosis de FAE fueron incrementadas cuando la frecuencia de las crisis incrementó.

En un tercer estudio clase IV que evaluó 93 embarazos,¹⁷ la frecuencia de crisis como un todo no fue diferente en el embarazo en comparación con la línea base ($p = 0.42$). Los números exactos no fueron proporcionados, pero el cambio en el porcentaje fue reportado como sigue: 61% sin cambios, 24% disminuido y 15% incrementado. El aumento en las crisis fue más probable en crisis parcial (29%) que en la idiopática (7%). Las dosis de FAE no fueron cambiadas en este estudio.

Otro estudio clase IV¹⁸ usó ambos el recuerdo retrospectivo y la frecuencia prospectiva posparto como los comparadores. En este estudio de 74 pacientes cumpliendo con el tratamiento de un FAE, la frecuencia de crisis no tuvo cambios en 80% (IC95% 0.69–0.87), disminuyó en 4% (IC95% 0.01–0.11) y se incrementó en 16% (IC95% 0.01–0.26). Las dosis de FAE no fueron cambiadas en este estudio.

Otro artículo¹⁹ usó la frecuencia de crisis posparto como comparador. En este estudio de 138 embarazos, la frecuencia de crisis no cambió en 80% (IC95% 0.72–0.86), disminuyó en 3% (IC95% 0.01–0.07), y se incrementó en 17% (IC95% 0.12–0.25). El manejo de FAE no fue declarado en este estudio.

El porcentaje de pacientes con frecuencia de crisis sin cambios varió de 54%–80%. La tasa más alta de frecuencia de crisis sin cambios fue 80% en pacientes que cumplían con el tratamiento de un FAE, documentado por niveles séricos.¹⁸ La tasa de disminución en crisis varió de 3%–24%. La tasa de incremento en crisis varió de 14%–32%.

Desafortunadamente, ninguno de estos estudios incluyó un grupo comparador apropiado de las MCE no embarazadas, para proporcionar información sobre la estabilidad natural de la frecuencia de crisis entre MCE. Sin esta información, es imposible determinar si los cambios en la frecuencia de las crisis se relacionaron con el embarazo mismo.

Conclusión. Hay evidencia insuficiente para determinar el cambio en la frecuencia de crisis en MCE embarazadas.

Estado epiléptico. Ningún estudio comparó el riesgo de EE en MCE no embarazadas con MCE embarazadas. Por lo tanto, todos los estudios fueron calificados como clase IV (tabla e-3). Tres estudios basados en población reportaron una frecuencia de EE en MCE durante el embarazo de 0%–1.3% (0/154, 0%, IC95% 0.00–0.3¹⁵; 1/78 EE convulsivo, 1.3%, IC95% 0.00–0.07¹⁶;

y 0/89, 0%, IC95% 0.00–0.04¹⁷). De forma similar, un estudio prospectivo grande, pero no basado en la población, de casi 2,000 embarazos²⁰ encontró EE en 36/1956 (1.8%, IC95% 0.01–0.03) embarazos. Doce de estos 36 episodios de EE fueron convulsivos y 24 no fueron convulsivos.

Aunque no hay información precisa en una población similar de personas con epilepsia para usar como un comparador histórico, estos estimados se aproximan cercanamente a una frecuencia anual de 1.6% para EE reportado en una serie grande de pacientes con varios tipos de epilepsia.²¹ Esta comparación sugiere que el EE no ocurre más frecuentemente durante el embarazo. Sin embargo, la ausencia de un grupo de comparación de MCE no embarazadas dentro de estos estudios hace imposible determinar el RR de EE durante el embarazo.

Conclusión. La evidencia es insuficiente para apoyar o refutar un riesgo incrementado de EE en MCE embarazadas.

Recurrencia de crisis en MCE previamente libres de crisis. Dos artículos clase II^{16,17} mostraron que las MCE que estaban libres de crisis durante 9 meses previos al embarazo 84%–92% permanecieron libres durante el embarazo (tabla e-4). En un estudio, 38 de 45 MCE embarazadas permanecieron libres de crisis (84%, IC 0.71–0.92),¹⁶ y en el otro estudio, 47 de 51 MCE embarazadas permanecieron libres de crisis (92%, IC 0.82–0.97).¹⁷

Un artículo clase III más grande²² mostró que 80% de un grupo de MCE ($n = 450$) libres de crisis al menos un año previo al embarazo permanecieron así durante el embarazo (número exacto no proporcionado). Un artículo clase III mostró que de 72 MCE libres de crisis por 10 meses, 74% permaneció libre de crisis durante el embarazo (IC95% 0.62–0.82).¹⁸ Un segundo artículo clase III mostró que de 54 MCE libres de crisis por 9 meses, 94% continuó libre de crisis durante el embarazo (IC95% 0.85–0.98), y de 48 MCE libres de crisis por un año, 92% permaneció así durante el embarazo (IC95% 0.80–0.98).¹⁹ Estos resultados son bastante consistentes a lo largo de la clase de evidencia y tamaño de muestra de los estudios.

Conclusión. Dos artículos clase II muestran que la tasa de permanencia libre de crisis durante el embarazo si las MCE estaban libres de crisis por al menos 9 meses a un año previo al embarazo es probablemente de 84%–92%.

RECOMENDACIONES La asesoría para MCE embarazadas o que están contemplando el embarazo debería reflejar lo siguiente:

- Probablemente no hay un riesgo sustancial incrementado (>2 veces el esperado) de parto por cesárea para las MCE que toman FAE (nivel B). Sin embargo, es posible que existe un riesgo

moderadamente incrementado (hasta 1.5 veces el esperado) de parto por cesárea para MCE con FAE (nivel C).

- Probablemente no hay un riesgo significativo incrementado (>2 veces el esperado) de sangrado en el embarazo tardío para MCE tomando FAE (nivel B).
- Probablemente no hay un riesgo moderadamente incrementado (>1.5 veces el esperado) de contracciones prematuras o labor y parto prematuro para MCE tomando FAE (nivel B).
- Posiblemente existe riesgo significativo incrementado de contracciones prematuras y labor y parto prematuros durante el embarazo para MCE que fuman (nivel C).
- El no tener crisis por al menos 9 meses previos al embarazo probablemente se asocia con alta probabilidad (84%–92%) de permanecer libre de crisis durante el embarazo (nivel B).
- No hay suficiente evidencia para apoyar o refutar un riesgo incrementado de preeclampsia, hipertensión relacionada con el embarazo, aborto espontáneo, cambio en la frecuencia de crisis, o EE (nivel U).

CONTEXTO CLÍNICO Algunos de los hallazgos más importantes de este parámetro de práctica son los que ellos no demuestran. No hubo evidencia concluyente de un riesgo incrementado de muchas complicaciones obstétricas que han sido frecuentemente discutidas y asociadas con MCE durante el embarazo. Esto plantea la posibilidad de que no hay una verdadera diferencia en las tasas de complicaciones obstétricas en MCE *vs.* la población general.

Incluso, los hallazgos no sugieren altas tasas de incremento de crisis o EE durante el embarazo o un riesgo incrementado de reaparición de crisis para MCE sin crisis. Los datos disponibles para determinar la suerte de las MCE sin crisis durante el embarazo indican que es probable que ellas permanezcan así, lo que proporciona a los practicantes otra razón para luchar por la ausencia de crisis en sus pacientes que planean embarazarse.

Se espera que esta información anuncie una nueva visión para el paciente y el profesional médico sobre cuán alto (o bajo) es en realidad el riesgo para complicaciones de salud en MCE que se embarazan, y puede servir para disminuir la ansiedad, y tal vez el estigma, producidos por esta situación clínica.

RECOMENDACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN FUTURA Mayor evidencia es necesaria para determinar si existe riesgo incrementado de preeclampsia, hipertensión inducida por el embarazo y aborto espontáneo en MCE.

Estos riesgos deberán ser evaluados en estudios grandes, prospectivos, usando grupos control bien pareados. El efecto de FAE específicos sobre los desenlaces obstétricos también permanece inexplorado y merece

estudio futuro. Las bases de datos existentes para evaluar los desenlaces de los embarazos expuestos a FAE potencialmente podrían proporcionar una fuente de tal información. Una mayor evaluación de los riesgos de incremento de crisis durante el embarazo debe ser realizada, usando información prospectiva de la línea basal, cuando sea posible. Este tipo de análisis ayudaría a revelar más información sobre las causas del incremento de las crisis durante el embarazo que podría ser más complicado que el incumplimiento del FAE, niveles reducidos debido al metabolismo del embarazo o falta de sueño. Por ejemplo, el efecto de los cambios hormonales durante el embarazo sobre la frecuencia de las crisis podría ser evaluado en un estudio prospectivo cuidadoso.

AFILIACIONES DE LOS AUTORES

De la Universidad de Miami (C.L.H.), Miami, FL; Universidad de Maryland (J.H., T.Y.T., A.K.), Baltimore; Universidad Emory (P.B.P., K.J.M.), Atlanta, GA; Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York (J.A.F.), Nueva York; Universidad Columbia (W.A.H.), Nueva York, NY; Universidad de Calgary (S.W.), Alberta, Canadá; Centro Médico de la Universidad de Kansas (G.S.G.), Kansas City; Centros para Control y Prevención de Enfermedad (D.T.), Atlanta, GA; Colegio Médico de Nueva York (B.S.K.), Nueva York; Universidad Johns Hopkins (P.W. K.), Baltimore, MD; Escuela Médica de Harvard (J.N.R., L.H.), Boston, MA; Escuela de Farmacia de la Universidad de Wisconsin-Madison (B.G.); Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Tennessee (C.A.H.), Memphis; práctica privada (A.N.W.), Newport, RI; Universidad de Nueva York (B.V.), Nueva York; Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas A&M (R.F.); Universidad de Pennsylvania (C.L.), Filadelfia.

RECONOCIMIENTO

Los autores agradecen a Laura Moses y Julia Cumming por la asistencia en la preparación del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores reportan los siguientes conflictos de interés: la Dra. Harden ha servido en la junta científica de asesoría de Cyberonics, GlaxoSmithKline (GSK), UCB Pharma, Valeant, y SK Pharmaceuticals y en la oficina de voceros de GSK, Pfizer, UCB Pharma, y Abbott. Ella funge como editora de *Epilepsy Currents* y recibe regalías de publicación de Elsevier. La Dra. Harden ha recibido fondos para investigación de Forest, UCB Pharma, Ortho McNeil, y NIH/NINDS. La Dra. Harden atiende a mujeres con epilepsia en su consultorio. La Dra. Hopp recibe regalías de la revista médica electrónica UpToDate.com. Ella ha estado en el panel de conferencistas de UCB Pharma y GSK. La Dra. Hopp ha dado testimonio en un caso médico-legal. La Dra. Ting sirvió en el comité científico de asesoría de UCB Pharma y ha recibido honorarios de la Epilepsy Foundation of America. La Dra. Pennell ha servido en el Panel de Expertos del Registro de Embarazos Keppra patrocinado por UCB Pharma. Ella ha recibido fondos para viajes del Grupo de Epilepsia Regional del Noreste para hablar en su Simposio de Epilepsia del 2008, del Consejo de Investigación del Reino Unido para hablar en el Taller Internacional de Expertos del Reino Unido de Investigación en Epilepsia, por UCB Pharma para asistir a la reunión del Panel Ejecutivo para el Registro del Embarazo, por la Sociedad Americana de Epilepsia para asistir a la reunión de la Junta de Directores, por la Fundación para la Epilepsia para asistir a las reuniones de la Junta de Directores y reuniones de orientación, por el Hospital Judío de Long Island para enseñar en Neurology Grand Rounds, por la Universidad Duke para enseñar en Neurology Grand Rounds, por el Hospital Brigham y de las Mujeres para enseñar en la Conferencia de Investigación en Epilepsia, por la Fundación Milken para asistir a las reuniones del Registro de Embarazos, y por el Hospital General de Massachusetts para hablar en el Curso Anual de Teratógenos. Ella ha recibido honorarios del *Journal Watch Neurology* por contribuir con artículos pagados por la Sociedad Médica de Massachusetts, *NEJM*, por revisión de *Lancet*

Neurology, el grupo Regional de Epilepsia del Noreste por hablar en el simposio de Epilepsia del 2008, sistema Judío de Salud de la Costa Norte de Long Island, la Universidad Duke, la Universidad de Maryland, el Hospital General de Massachusetts por hablar en el curso de posgrado en teratógenos humanos, y la AAN por hablar y dirigir cursos anuales. La Dra. Pennell ha servido como editora contribuyente para *Epilepsy Currents* y está en el comité editorial de *Epilepsia*. La Dra. Pennell ha recibido apoyo de investigación de UCB Pharma, Marinus Pharmaceuticals, NIH, NINDS, NIMH, CDC, y el Consejo de Investigación de la Universidad Emory. La Dra. French ha servido en el consejo científico de asesoría de UCB Pharma, Johnson and Johnson, Eisai, Novartis, Valeant, Icagen, Intranasal, Sepracor, y Marinus. Ella ha recibido fondos para viajar para presentar hallazgos o dar pláticas de UCB Pharma, Kyowa, Eisai, Johnson and Johnson, Valeant y GSK. Ella ha servido como editora asociada para *Epilepsy Currents* y editor suplementario para *Epileptic Disorders*. La Dra. French es la presidenta del Consorcio de Estudio de Epilepsia, que recibe dinero de múltiples compañías farmacéuticas (incluyendo GSK, UCB Pharma, Johnson and Johnson, Cyberonics, Schwarz Pharma, Ortho McNeil, Eisai, Jazz Pharmaceuticals, Ovation Pharmaceuticals, Endo Pharmaceuticals, Bial Pharmaceuticals, Neurovista, Valeant Pharmaceuticals, Icagen, Supernus, Intranasal, SK Pharmaceuticals, Taro Pharmaceuticals, Neurotherapeutics, Sepracor, y Novartis) y ella es consultora en beneficio del consorcio. La Dra. French ha recibido fondos para investigaciones de Johnson and Johnson, Eisai, UCB Pharma, SK Pharmaceuticals, Valeant, Pfizer, NIH, la Fundación para Investigación en Epilepsia. El Dr. Hauser ha servido en el comité científico de asesoría de Ovation y Valeant. Él ha servido en el comité editorial de *Acta Neurologica Scandinavica*, *Neuroepidemiology*, y *Epilepsy Research*. Él ha recibido honorarios del simposio en epilepsia de la Universidad Cornell y ha actuado como consultor para Pfizer. El Dr. Hauser ha recibido apoyo para la investigación de AAMC/CDC, NIH/NINDS, FAA, la Clínica Mayo, y el Instituto Neurológico Hotchkiss, y ha dado testimonio experto en su papel como consultor de FAA. El Dr. Wiebe sirve en el comité editorial de *Neurology*, *Epilepsia*, *Epilepsy & Behavior*, y *Canadian Journal of Neurological Sciences*. El Dr. Gronseth sirve como editor de *Neurology Now* y está en el comité de voceros de Boehringer-Ingelheim. Él recibe compensación de la AAN por trabajo consultivo. El Dr. Thurman es empleado del CDC. El Dr. Meador sirve como editor de revista para *Neurology*, *Journal of Clinical Neurophysiology*, *Cognitive and Behavioral Neurology*, *Epilepsy & Behavior*, *Epilepsy Currents*, y *Epilepsia*. Él ha recibido fondos para investigaciones de NIH/NINDS, GSK, Eisai, Marius, Myriad, Neuropeace, SAM Technology, y UCB Pharma. El Dr. Meador estima que 30%–40% de su esfuerzo clínico es empleado en EEGs y el cuidado clínico de pacientes con epilepsia. El Dr. Koppel no reporta revelaciones. El Dr. Kaplan ha servido en la oficina de voceros de UCB Pharma, GSK, y Ortho McNeil. Él sirve como editor asociado para *Neurophysiologie Clinique*, *Journal of Clinical Neurophysiology*, y *Epilepsia*. Él recibe regalías de Publicaciones Demos por los libros *Neurological Disease in Women*, *Epilepsy A to Z*, *Imitators of Epilepsy*, y *Nonconvulsive Estado epiléptico*. Él ha recibido honorarios como presentador del Colegio Médico de Sur de Carolina, la Universidad Duke, y el Colegio Médico de Virginia, ha recibido fondos para investigaciones de NIH, Schwarz, Ortho McNeil, y Pfizer, y ha actuado como consultor para Schering-Plough e Infinite Biological Technologies. El Dr. Robinson no reporta revelaciones. El Dr. Gidal ha servido en el comité científico de asesoría para GSK, UCB Pharma, y Abbott Labs y ha servido como editor para *Epilepsy & Behavior*, *The Annals of Pharmacotherapy*, y *Pharmacist's Letter*. El Dr. Gidal ha recibido apoyo para investigaciones de UCB Pharma. El Dr. Hovinga estima que menos de 10% de su esfuerzo clínico es empleado en consultas farmacológicas. El Dr. Wilner ha servido en el comité científico de asesoría y ha recibido fondos de GSK para viajar. Él recibe regalías de publicaciones Demos por *Epilepsy: 199 Answers* y *Epilepsy in Clinical Practice*; también recibe compensación por servir en la junta de directores de GSK. La Dra. Vázquez ha servido en el comité científico de asesoría de Eisai, UCB, GSK, y Ortho McNeil. Ella ha recibido honorarios de UCB, GSK, Ortho McNeil y Eisai. La Dra. Vázquez ha servido en la oficina de voceros para Eisai, GSK, Ortho McNeil, UCB y Novartis. El Dr. Holmes recibe apoyo para investigación de Abbott Labs, Eisai, Novartis, Ortho McNeil y Pfizer. El Dr. Krumholz ha servido en el Panel de Expertos del Departamento de Transportación en Conductores Comerciales y Epilepsia y ha servido en el comité editorial de *The*

Neurologist y Clinical EEG and Neuroscience. Él ha recibido honorarios de la Escuela Médica Robert Wood Johnson por pases de visita exhaustivos. El Dr. Finnell ha servido en el comité científico de asesoría del estudio NEAD en la Universidad Emory, el Centro para Tecnología de Ciencias de la Vida de la Universidad de Houston, los NIH y el Consejo Nacional de Asesoría en Ciencias Ambientales y de la Salud del NIEHS. Él ha recibido fondos de la Fundación BBVA para viajar, el Consejo Nacional de Asesoría en Ciencias Ambientales y de la Salud del NIEHS, el Comité Directivo de IKMC, la Reunión Europea sobre Epilepsia, NIH y AES. El Dr. Finnell ha servido como editor de revista para *Birth Defects Research Part A* y tiene una patente de un ensayo para autoanticuerpos contra el receptor de folatos. Él ha recibido honorarios de la Universidad McGill-Instituto Neurológico de Montreal y ha recibido fondos para investigación de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades para el Estudio Nacional de la Prevención de Defectos del Nacimiento y el Instituto de Investigación del Hospital Metodista. Dr. Finnell ha dado testimonio experto, ha preparado declaraciones juradas y ha actuado como testigo relacionado con los procedimientos legales relacionados con el tópic de este manuscrito. Ms. Le Guen no reporta conflictos de interés.

RENUNCIA DE RESPONSABILIDAD

Esta declaración es proporcionada como un servicio educativo de la Academia Americana de Neurología. Está basada en una evaluación de la información científica y clínica actual. No pretende incluir todos los métodos apropiados posibles de cuidado para un problema neurológico particular o todos los criterios legítimos para elegir usar un procedimiento específico. Tampoco pretende excluir ninguna metodología alternativa razonable. La AAN reconoce que las decisiones específicas de cuidado del paciente son la prerrogativa del paciente y del médico cuidando del paciente, basadas en todas las circunstancias involucradas. La sección de contexto clínico se hace disponible a fin de colocar los lineamientos basados en evidencia en perspectiva con los hábitos y retos actuales de la profesión. No deberían inferirse recomendaciones formales de administración de servicios médicos. Los hallazgos y conclusiones en el reporte son aquellos de los autores y no necesariamente representan la posición oficial de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades.

Received December 19, 2008. Accepted in final form March 23, 2009.

REFERENCIAS

1. United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, Bridged-Race Population Estimates, United States. July 1st Resident Population by State, County, Age, Sex, Bridged-race, and Hispanic Origin on CDC WONDER On-line Database. Available at: <http://wonder.cdc.gov>. Accessed June 2008.
2. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, et al. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 2007;68:326–337.
3. Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology* 2000;55:S21–S31.
4. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). *Neurology* 1998;51:944–948.
5. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kalviainen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcomes of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:186–192.
6. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335–371.
7. Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:371–379.
8. Laskowska M, Leszczyrska-Gorzela B, Oleszczuk J. Pregnancy in women with epilepsy. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51:99–102.
9. Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1998;39:887–892.
10. Sawhney H, Vasishtha K, Suri V, Khunnu B, Goel P, Sawhney IMS. Pregnancy with epilepsy: a retrospective analysis. *Int J Gynecol Obstet* 1996;54:17–22.
11. Hiilesmaa VK, Bardy A, Teramo K. Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:499–504.
12. Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birth weight. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:896–902.
13. Wilhelm J, Morris D, Hotham N. Epilepsy and pregnancy: a review of 98 pregnancies. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1990;30:290–295.
14. Martin PJ, Millac PAH. Pregnancy, epilepsy, management and outcome: a 10-year perspective. *Seizure* 1993;2:277–280.
15. Bardy AH. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 1987;75:356–360.
16. Gjerde IO, Strandjord RE, Ulstein M. The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases. *Acta Neurol Scand* 1988;78:198–205.
17. Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 1994;35:122–130.
18. Otani K. Risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and puerperium. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1985;39:33–41.
19. Tanganelli P, Regesta G. Epilepsy, pregnancy, and major birth anomalies: an Italian prospective, controlled study. *Neurology* 1992;42(4 suppl 5):89–93.
20. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy. *Neurology* 2006;66:354–360.
21. Janz D. Die Epilepsien. Spezielle pathologie und therapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1969.
22. Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008;49:172–175.