



RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Epilepsia en personas de 15 años y más

A. PREGUNTA CLÍNICA

La pregunta originalmente planteada por el panel elaborador de la guía se fue precisando en conjunto con el equipo metodológico con la intención de ir seleccionando la evidencia que más se ajustaba a la incertidumbre clínica del panel. Por lo mismo, se decidió enfocar la pregunta en seguridad.

En mujeres con epilepsia en edad fértil ¿Se debe “usar ácido valproico” en comparación a “usar otro FAE”?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Mujeres con epilepsia en edad fértil.

Intervención: Ácido valproico.

Comparación: Otro FAE.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad perinatal, aborto, parto prematuro, malformaciones congénitas, desarrollo cognitivo, retraso del crecimiento.

B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre epilepsia (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas analizando estudios que evalúen mujeres con epilepsia que reciben ácido valproico en comparación a mujeres que reciben otro fármaco antiepiléptico durante el embarazo. Se identificaron 9 revisiones sistemáticas que incluyeron 48 estudios primarios, de los cuales ninguno corresponde a un ensayo aleatorizado. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Riesgo asociado al uso prenatal de ácido valproico](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	9 [1-9]
Estudios primarios	48 observacionales [10-57]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que todas las revisiones sistemáticas y estudios son relevantes, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existen 4 de las revisiones sistemáticas [1-4] que en conjunto:

1. Incluyen la mayoría de los estudios posiblemente relevantes [11-33, 35-38, 40-57].
2. Entregan un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

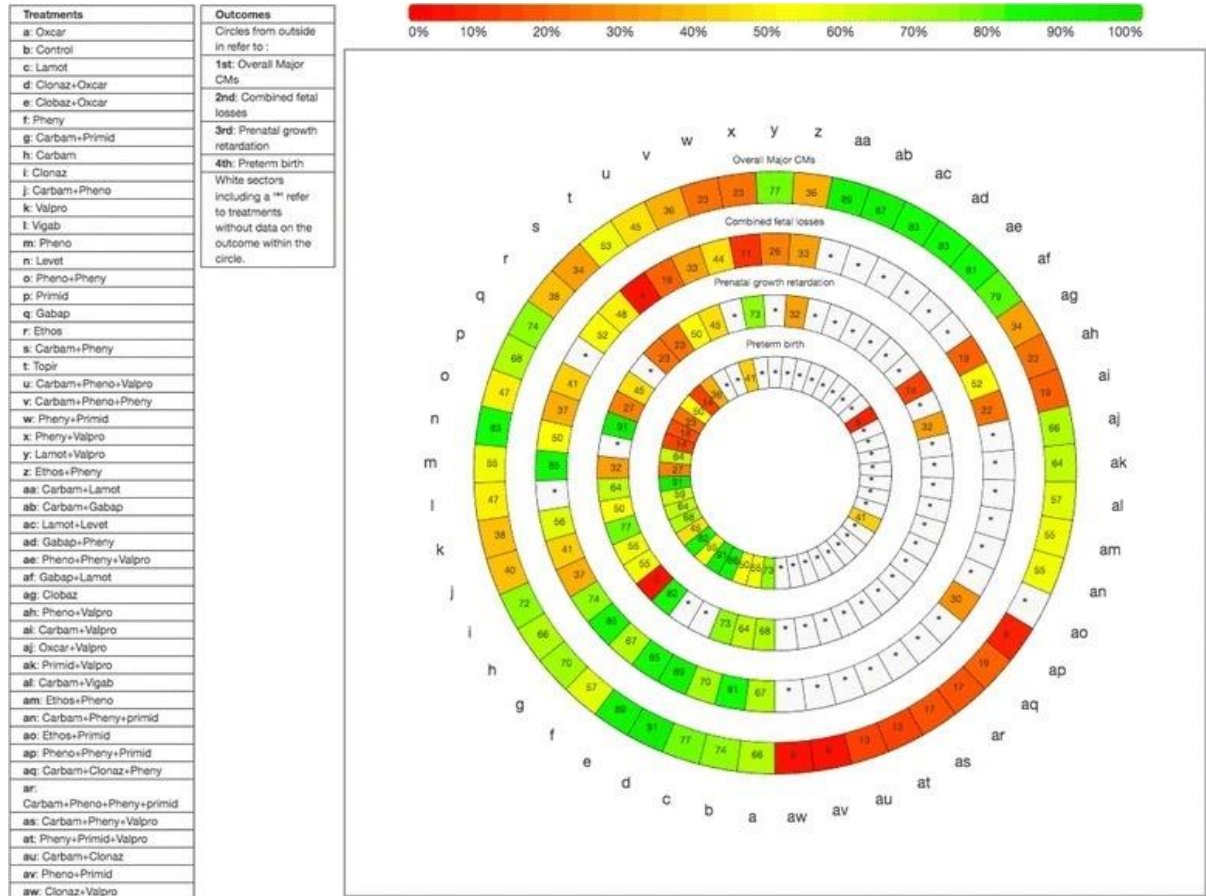
Por lo tanto, se decidió utilizar la información entregada por éstas para construir la tabla de resumen de resultados.

Los datos de tres estudios no pudieron ser incorporados en el análisis [10, 34, 39].

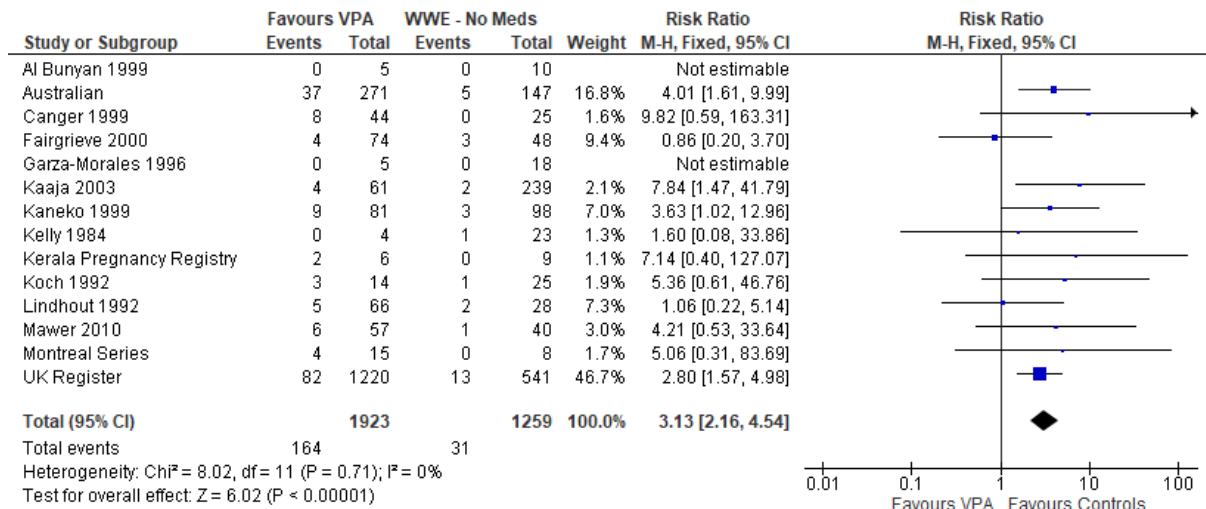
¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Metanálisis

SUCRA test del metanálisis en red [3]

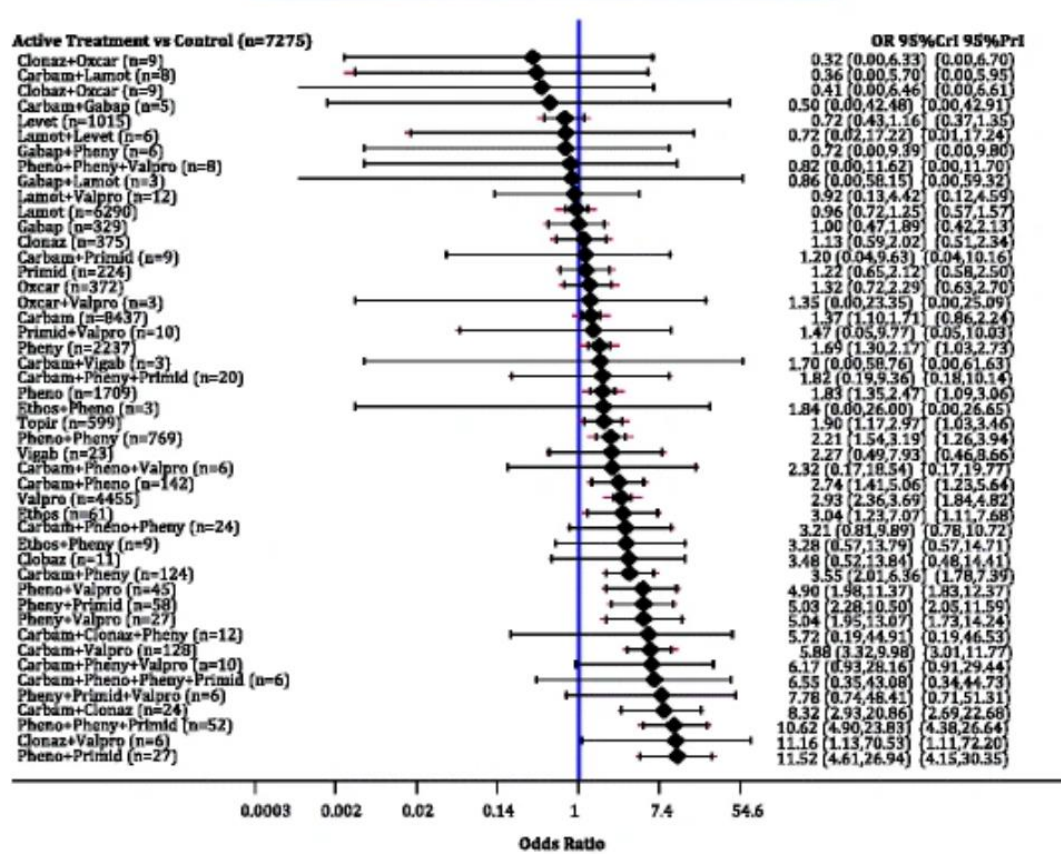


Malformaciones congénitas a partir de una revisión sistemática [2]



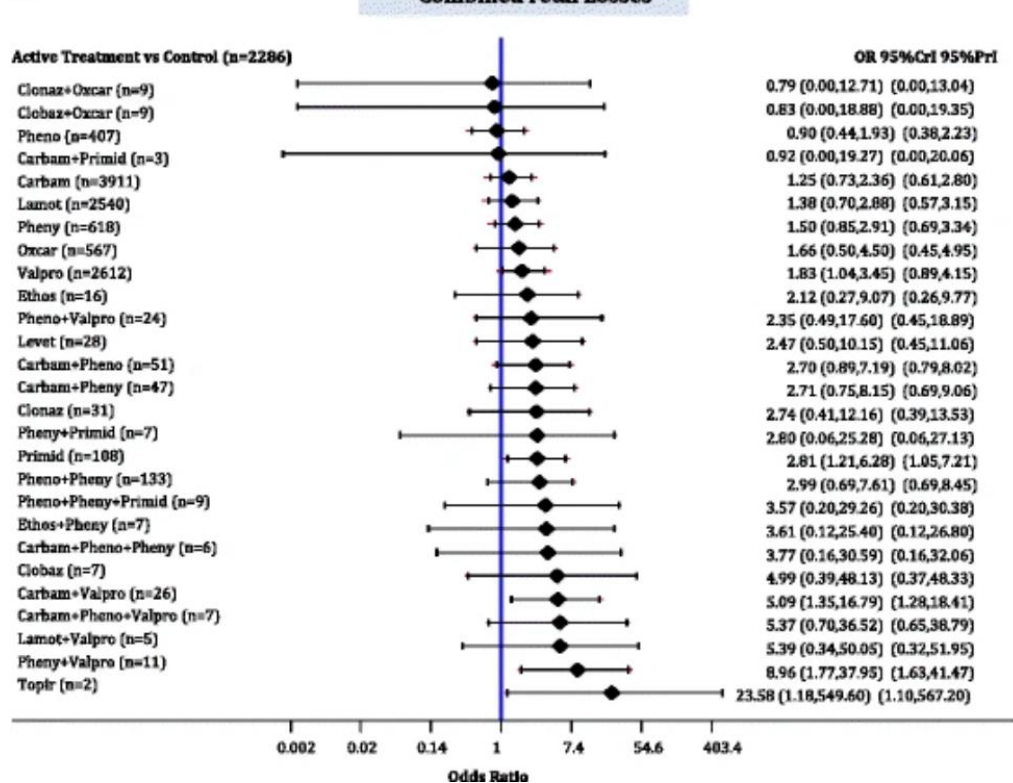
Malformaciones congénitas a partir del metanálisis en red [3]

a



Pérdidas fetales a partir del metanálisis en red [3]

b



Parto prematuro a partir del metanálisis en red [3]

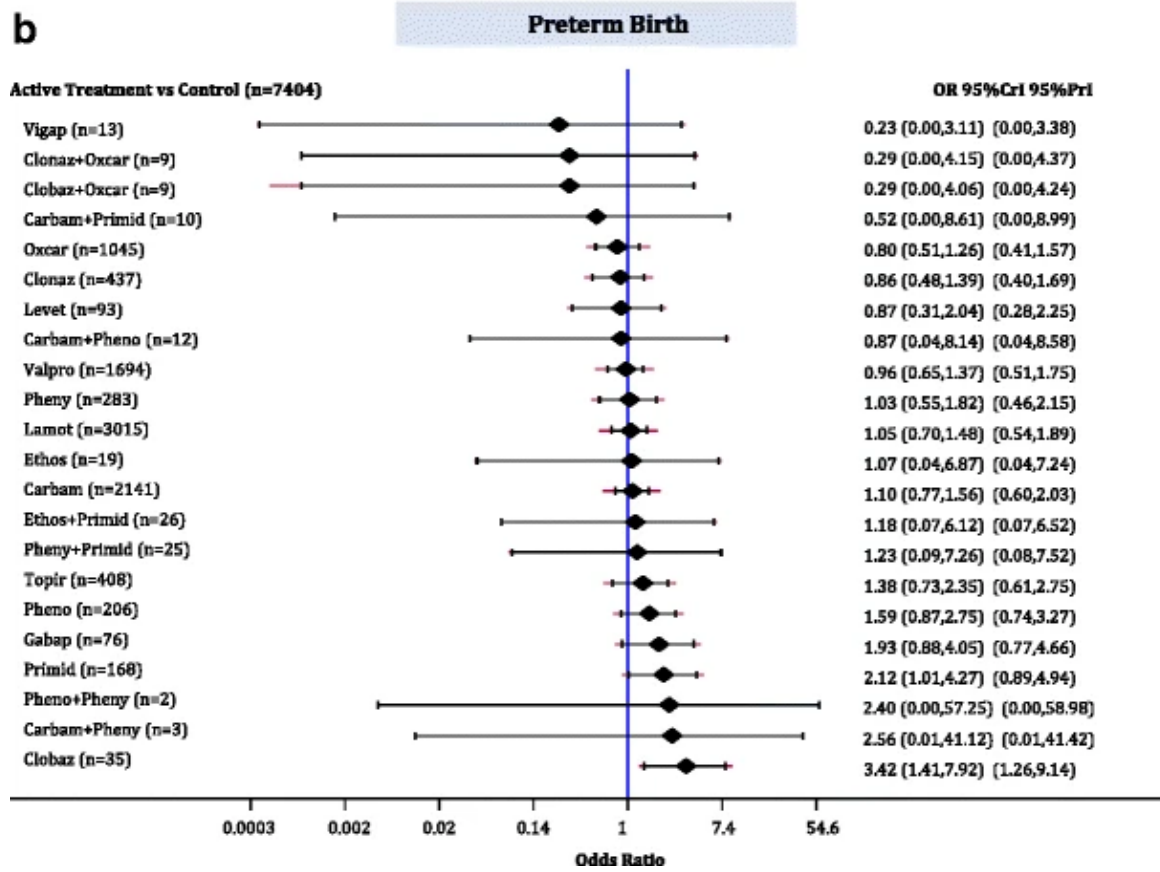


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ÁCIDO VALPROICO COMPARADO CON OTRO FAE EN MUJERES CON EPILEPSIA EN EDAD FÉRTIL.			
Pacientes	Mujeres con epilepsia en edad fértil.		
Intervención	Ácido valproico.		
Comparación	Otro FAE.		
Desenlaces	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Mortalidad perinatal	El desenlace mortalidad perinatal no fue medido o reportado.	--	--
Aborto	El uso de ácido valproico aumenta la chance (odds) de aborto en un 83% (OR 1,83; IC 95% 1,04 a 3,45) en comparación con no utilizar ácido valproico.	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	El uso de ácido valproico comparado con otros FAE podría aumentar el riesgo de aborto. Sin embargo, existe considerable incertidumbre ya que la certeza de la evidencia es muy baja.
Parto prematuro	El uso de ácido valproico disminuye la chance (odds) de parto prematuro en un 4% (OR 0,96; IC 95% 0,65 a 1,37) en comparación con no utilizar ácido valproico.	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	El uso de ácido valproico comparado con otros FAE podría tener poco impacto sobre parto prematuro. Sin embargo, existe considerable incertidumbre ya que la certeza de la evidencia es muy baja.
Malformaciones congénitas	El uso de ácido valproico aumenta la chance (odds) de malformaciones congénitas en un 193% (OR 2,93; IC 95% 2,36 a 3,69) en comparación con no utilizar ácido valproico.	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	El uso de ácido valproico comparado con otros FAE podría aumentar el riesgo de malformaciones congénitas. Sin embargo, existe considerable incertidumbre ya que la certeza de la evidencia es muy baja.
Desarrollo cognitivo	Una revisión sistemática [1] evaluó desarrollo cognitivo mediante diversas escalas, presentando una diferencia de 6,58 puntos menos en CI (IQ) con intervención (DM 6,58; IC 95% 13,77 menos a 0,62 más). Si bien, el desenlace también fue medido con otras escalas tales como PIQ (<i>Performance IQ</i>), VIQ (<i>Verbal IQ</i>), Griffith Mental Development Scales, Bayley Scales of Infant and Toddler Development, los resultados fueron similares.	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	El uso de ácido valproico comparado con otros FAE podría disminuir el desarrollo cognitivo. Sin embargo, existe considerable incertidumbre ya que la certeza de la evidencia es muy baja.
Retraso del crecimiento	El desenlace retraso del crecimiento no fue medido o reportado.	--	--

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. // RR: Riesgo relativo. // OR: Odds ratio. // DM: Diferencia de medias.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

¹ Diseño observacional.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que los resultados provienen de un metanálisis en red.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que los estudios son pequeños y con pocos eventos, por lo que incluso el network indica interpretar el ranking de las intervenciones mediante SUCRA con precaución.

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2019.

REFERENCIAS

1. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;10(10):CD010236.
2. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;11(11):CD010224.
3. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E, Soobiah C, Thavorn K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Yazdi F, D'Souza J, MacDonald H, Tricco AC. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breastfeeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ open*. 2017;7(7):e017248.
4. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E, Soobiah C, Thavorn K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Yazdi F, D'Souza J, MacDonald H, Tricco AC. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC medicine*. 2017;15(1):95.
5. Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2010;33(1):73-9.
6. Gentile S. Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: a systematic review with regulatory repercussions. *CNS spectrums*. 2014;19(4):1-11.
7. Jackson A, Bromley R, Morrow J, Irwin B, Clayton-Smith J. In utero exposure to valproate increases the risk of isolated cleft palate. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. 2016;101(3):F207-11.
8. Koren G, Nava-Ocampo AA, Moretti ME, Sussman R, Nulman I, Director, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada. Major malformations with valproic acid. *Canadian Family Physician*. 2006;52(4):441-444.
9. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy research*. 2008;81(1):1-13.
10. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2001;70(1):15-21.
11. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, Coyle H, Fryer A, Gorry J, Gregg J, Mawer G, Nicolaidis P, Pickering L, Tunnicliffe L, Chadwick DW. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(11):1575-83.
12. Begum S, Sarma SP, Thomas SV. Malformation in index pregnancy in women with epilepsy is not followed by recurrence in subsequent pregnancy. *Epilepsia*. 2013;54(12):e163-7.
13. Bokhari A, Coull BA, Holmes LB. Effect of prenatal exposure to anticonvulsant drugs on dermal ridge patterns of fingers. *Teratology*. 2002;66(1):19-23.
14. Bozhinov P, Bozhinova C, Markova C. [Fetal malformations in women with epilepsy]. *Akusherstvo i ginekologija*. 2009;48(1):16-21.

15. Bromley R, Baxter N, Calderbank R, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker G.. A comprehensive review of the language abilities of children exposed to valproate or carbamazepine in utero. American Epilepsy Society. 2010;
16. Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, Rooney C, Trayner P, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, Irwin B, Morrow JI, Shallcross R, Baker GA, UK Epilepsy and Pregnancy Register. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology*. 2016;87(18):1943-1953.
17. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA, Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2008;71(23):1923-4.
18. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L, Briggs M, Clayton-Smith J, Shi X, Sin X, Baker GA, Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group [LMNDG]. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*. 2010;51(10):2058-65.
19. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, Vestergaard M. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696-703.
20. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW, NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2013;29(2):308-15.
21. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Archives of disease in childhood*. 2011;96(7):643-7.
22. Danský LV, Andermann E, Rosenblatt D, Sherwin AL, Andermann F. Anticonvulsants, folate levels, and pregnancy outcome: a prospective study. *Annals of neurology*. 1987;21(2):176-82.
23. Dean JC, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *Journal of medical genetics*. 2002;39(4):251-9.
24. Díaz-Romero RM, Garza-Morales S, Mayén-Molina DG, Ibarra-Puig J, Avila-Rosas H. Facial anthropometric measurements in offspring of epileptic mothers. *Archives of medical research*. 1999;30(3):186-9.
25. Eadie MJ, Vajda FJ. Should valproate be taken during pregnancy?. *Therapeutics and clinical risk management*. 2005;1(1):21-6.
26. Fröscher W, Herrmann R, Niesen M, Bülau P, Penin H, Hildenbrand G. [The course of pregnancy and teratogenicity of antiepileptic agents in 66 patients with epilepsy]. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie (Zurich, Switzerland : 1985)*. 1991;142(5):389-407.
27. Fujii H, Goel A, Bernard N, Pistelli A, Yates LM, Stephens S, Han JY, Matsui D, Etwell F, Einarson TR, Koren G, Einarson A. Pregnancy outcomes following gabapentin use: results of a prospective comparative cohort study. *Neurology*. 2013;80(17):1565-70.
28. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho M, Matila R, Kotila M, Nylund T, Bardy A, Kaaja E, Granström ML. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology*. 2004;62(1):28-32.
29. Gaily E. Distal phalangeal hypoplasia in children with prenatal phenytoin exposure: results of a controlled anthropometric study. *American journal of medical genetics*. 1990;35(4):574-8.

30. Garza-Morales S, Ibarra-Puig JM, Poblano-Luna A, Gilda Mayén-Molina D, Córdova-López S. [Epilepsy and pregnancy. Prospective study of 100 cases]. *Ginecología y obstetricia de Mexico*. 1996;64:449-54.
31. GERMAN Study. Koch S, Jäger-Roman E, Lösche G, Nau H, Rating D, Helge H. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1996;85(6):739-46.
32. Goujard J, Huel G, Rumeau-Rouquette C. [Anti-epileptics and congenital malformations]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 1974;3(6):831-42.
33. Hunt S, Craig J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, Morrison PJ, Morrow J. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*. 2006;67(10):1876-9.
34. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, de Jong-van den Berg LT, EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *The New England journal of medicine*. 2010;362(23):2185-93.
35. Kaneko S, Otani K, Kondo T, Fukushima Y, Nakamura Y, Ogawa Y, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Teranishi T. Malformation in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology*. 1992;42(4 Suppl 5):68-74.
36. Laskowska M, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. [Evaluation of antiepileptic therapy during pregnancy]. *Ginekologia polska*. 2002;73(1):35-42.
37. Lindhout D, Höppener RJ, Meinardi H. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia*. 1984;25(1):77-83.
38. Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure*. 2002;11(8):512-8.
39. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW, NEAD Study Group. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology*. 2012;78(16):1207-14.
40. Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, Reutens DC, Barton S, Wood AG. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2011;76(8):719-26.
41. NEAD Study. McVearry KM, Gaillard WD, VanMeter J, Meador KJ. A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed in utero to carbamazepine, lamotrigine, or valproate monotherapy. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2009;16(4):609-16.
42. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers L, Jahoda MG, Brandenburg H, Stewart PA, Gaillard HL, Sachs ES, Wladimiroff JW. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology*. 1992;42(4 Suppl 5):119-25.
43. Pardi G, Como ML, De Giambattista M, Oldrini A, Pifarotti G. [Epilepsy and pregnancy: obstetrical aspects of a prospective multidisciplinary study]. *Annali di ostetricia, ginecologia, medicina perinatale*. 1982;103(4):254-63.
44. Porter RJ. Teratogenic Risk of Antiepileptic Drugs, with Special Reference to Sodium Valproate (Valproic Acid) Therapy: A Collaborative Study of the French Chapter of I.L.A.E. In: *Advances in Epileptology: The XVth Epilepsy International Symposium*. edn. Edited by Porter RJ. New York: Raven Press. 1984;:299-307.

45. Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reproductive toxicology* (Elmsford, N.Y.). 2013;41:115-25.
46. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA, Liverpool Manchester Neurodevelopment Group, UK Epilepsy and Pregnancy Register. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology*. 2011;76(4):383-9.
47. Shapiro S, Hartz SC, Siskind V, Mitchell AA, Slone D, Rosenberg L, Monson RR, Heinonen OP. Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. *Lancet*. 1976;1(7954):272-5.
48. Tanaka H, Takeda A, Izumi M, Okada H, Ishikawa S. [Effects of antiepileptic drugs on delivery and early childhood--comparison among mono-therapies of valproic acid, phenytoin, carbamazepine and phenobarbital]. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*. 1991;31(3):266-9.
49. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Nair MK, George B, Sarma PS. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2008;13(1):229-36.
50. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F, EURAP Study Group. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology*. 2015;85(10):866-72.
51. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham JE, Lander CM, Eadie MJ. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology*. 2013;81(11):999-1003.
52. Veiby G, Daltveit AK, Schjølberg S, Stoltenberg C, Øyen AS, Vollset SE, Engelsen BA, Gilhus NE. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia*. 2013;54(8):1462-72.
53. Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA neurology*. 2013;70(11):1367-74.
54. Viinikainen K, Eriksson K, Mönkkönen A, Aikiä M, Nieminen P, Heinonen S, Kälviäinen R. The effects of valproate exposure in utero on behavior and the need for educational support in school-aged children. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2006;9(4):636-40.
55. Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J, Baker GA, Liverpool and Manchester Neurodevelopment Study Group. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology*. 2005;64(6):949-54.
56. Vinten J, Bromley RL, Taylor J, Adab N, Kini U, Baker GA, Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2009;14(1):197-201.
57. Wide K, Winblad B, Källén B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). 2004;93(2):174-6.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 (epilep* OR seizure* OR convuls* OR antiepilep* OR "anti-epileptic" OR "anti-epileptics" OR AED OR AEDS)
- #2 (pregnan* OR gestation* OR primigravid* OR "mid-pregnancy")
- #3 (valpro* OR divalproex* OR Convulex OR Depakote OR Epilim OR Stavzor)

#4 #1 AND #2 AND #3