

EURAP

Registro internacional de fármacos
antiepilépticos y embarazo

Revisado en junio de 2001

1. INTRODUCCIÓN

Las pacientes que sufren de epilepsia deben afrontar una serie de problemas relacionados con el embarazo, el parto y las perspectivas de salud de sus futuros hijos. Los tres temas principales estriban en el riesgo de las repercusiones que conllevan para la madre y el embrión o feto las crisis maternas durante el embarazo, el riesgo teratogénico de los fármacos antiepilépticos, y el riesgo genético de la enfermedad materna, en caso se deba en parte a predisposición genética. La preocupación se centra principalmente en el crecimiento prenatal y postnatal, en el peligro de graves malformaciones, anomalías de menor entidad, desarrollo psicomotor y mental así como comportamiento.

Numerosos médicos y pacientes deben afrontar la dificultad de equilibrar el riesgo teratogénico derivado de las crisis durante el embarazo, con los riesgos de la administración de fármacos antiepilépticos para prevenir tales crisis. Se descubrió que los fármacos antiepilépticos de primera generación (fenobarbital, fenitoina y primidona) y de segunda generación (valproate, carbamacepine) eran teratogénicos en mayor o menor medida. Se desconoce el potencial teratogénico humano de los nuevos fármacos antiepilépticos (clobazán, felbamato, gabapentin, lamotrigina, levitiracetán, oxcarbacepina, tiagabina, topiramato, vigabatrin, zonisamida, etc.). A este complejo problema se suma el hecho de que muchas pacientes que sufren de epilepsia tienen que ser tratadas con más de un fármaco antiepiléptico. Esto aumenta el número de regímenes de tratamiento y disminuye considerablemente los denominadores para cada régimen de medicación.

Los estudios toxicológicos preclínicos incluyen pruebas teratogénicas en dos especies por lo menos. Los resultados de estos estudios son difíciles de extrapolar a la situación humana, debido a las conocidas diferencias entre las especies en lo tocante a la susceptibilidad teratogénica, determinada parcialmente por las diferencias en farmacocinética y farmacodinámica. Además, en las combinaciones de fármacos antiepilépticos no se hacen pruebas preclínicas, pese a que la interacción metabólica entre los componentes individuales de las combinaciones de dichos fármacos puede afectar a los riesgos teratogénicos.

Para tratar estos problemas se requiere información sobre el resultado de embarazos después de la exposición materna a fármacos antiepilépticos para evaluar globalmente los pro y contra de la medicación. Tal información es indispensable también para poder dar orientación sobre riesgos teratogénicos y las posibilidades de control prenatal específico, incluyendo diagnóstico prenatal de trastornos del feto asociados con medicaciones específicas. Dado el número actual de fármacos antiepilépticos y de las combinaciones de que se puede disponer, hay que evaluar un amplio número de embarazos para

establecer la seguridad de cada régimen. También se requiere un vasto número de denominadores dada la diversidad cualitativa de uno de los principales puntos, las malformaciones congénitas más graves/principales.

Una serie de grupos tanto europeos como fuera de Europa, con experiencia e interés en el bienestar materno y del feto asociado con el uso por parte de la madre de fármacos antiepilépticos, han decidido formar un consorcio internacional para implantar un estudio en diversos centros que examine los embarazos asociados con la ingestión de fármacos antiepilépticos. Los datos de todos los grupos participantes serán compartidos a través de un Registro internacional de fármacos antiepilépticos y embarazos (EURAP). Esto permitirá utilizar el mismo protocolo e idéntica lectura de los datos por parte de todos los grupos de estudio, con lo cual se conseguirá una evaluación segura y significativa con mayor antelación.

El protocolo tiene en cuenta especialmente las posibilidades de diagnóstico prenatal de anomalías del feto y del embrión. El examen con ultrasonidos, la medida de "alfa-1-feto-proteína", el análisis genético molecular y citogenético de las células de vellosidades coriales y amnióticas se puede hacer si hay un riesgo *a priori* para el feto de carácter genético o teratogénico. Por otro lado, también se puede llevar a cabo en el caso de señales directas o indirectas del feto que se presentan ya durante la primera fase del embarazo, y que llevan a una tendencia de selección en la investigación e información. Además, un resultado anómalo en el diagnóstico prenatal aumentará la atención prestada a factores de riesgo potenciales o específicos en tales embarazos, en oposición a aquellos embarazos en los cuales, por una serie de razones no se efectúa el diagnóstico prenatal. El aborto provocado a causa de malformaciones del feto detectadas es un importante elemento en la evaluación de la seguridad, pero es difícil definir el denominador para todos los embarazos interrumpidos en fases iniciales similares por otras razones. Estos aspectos se tienen en cuenta al establecer este protocolo.

Este protocolo describe el respaldo mínimo del estudio y principalmente apunta a una investigación óptima respecto a los factores de riesgo antes del embarazo y durante el mismo, desarrollo del embarazo y parto, y el resultado al nacimiento y en la primera fase postnatal.

Además del protocolo central, se pueden desarrollar otros protocolos para estudiar especiales aspectos como cambios farmacocinéticos durante embarazo y puerperio, o desarrollo postnatal a largo plazo. Es esencial que todos los grupos participantes den prioridad a la aplicación del protocolo central, y que los protocolos de extensión se sometan previamente al Comité de proyecto central (CPC) para su revisión y estandarización antes de aplicarlos.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1. Objetivo primario

El objetivo primordial del estudio consiste en evaluar y determinar el nivel comparativo de seguridad de los fármacos antiepilépticos para el feto humano, con referencia a

- Fármacos antiepilépticos nuevos y tradicionales.
- Fármacos individuales y combinación de fármacos.

2.2. Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios del estudio consisten en:

- Establecer el esquema de las principales malformaciones, si las hay, asociadas con fármacos antiepilépticos tanto individuales como combinados.
- Evaluar la relación dosis-efecto.
- Delinear los síndromes fármaco-específico (si los hay).

2.3. Objetivos terciarios

Estos objetivos del estudio aportan datos de referencia para:

- Su uso en orientación pre-embarazo.
- Desarrollo de directrices para la gestión y orientación pre-embarazo.

2.4. Puntos terminales teratogénicos

Los puntos terminales teratogénicos estriban en la presencia o ausencia de:

- Malformaciones graves.
- Retraso en el crecimiento prenatal.

2.5. Evaluación de los factores de riesgo

La evaluación de los factores de riesgo incluye, entre otros:

- Edad materna en el momento de la concepción.
- Nivel de la educación materna.
- Tipo, dosis y prevista administración de fármacos antiepilépticos.
- Tipo y etiología de la epilepsia materna, inicio y duración de la epilepsia.
- Tipo y frecuencia de las crisis durante el embarazo.
- Otras enfermedades maternas crónicas o frecuentes.
- Historial de las malformaciones más graves de carácter familiar, como enfermedades hereditarias y epilepsia entre los parientes de primer grado del feto.

La lista completa de los factores de riesgo registrados se recoge en el CRF.

3. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

3.1. Registros nacional y central

Todos los datos se deben recoger utilizando un formulario estándar (CRF), cuya copia se adjunta. Para facilitar la transmisión de datos, se fomenta el uso

de un CRF electrónico.

Con el fin de agilizar la recogida de datos y los procedimientos de garantía de la calidad, el CRF se enviará primero al coordinador nacional (si lo hay) (ver sección 3.3) y seguidamente se trasladará al Registro Central de acuerdo con el procedimiento indicado en la sección 4.6.

3.2. La Comisión de proyecto central (CPC)

La actividad del CPC (Anexo 1) comprende (i) coordinar las actividades de los grupos nacionales; (ii) crear el registro central (EURAP); (iii) evaluar a intervalos regulares los datos del registro; (iv) transmitir semestralmente informes a los grupos nacionales y a los patrocinadores; (v) publicar los resultados del estudio. Asimismo el CPC es responsable de recoger fondos a aplicar al estudio y de distribuir racionalmente dichos fondos entre los grupos nacionales. El CPC se sirve de la colaboración de un coordinador del estudio central y de comités específicos (Anexo 2).

3.3. Coordinadores nacionales

Las zonas operativas en la fase inicial del proyecto comprenden:

- Benelux (Bélgica, Holanda, Luxemburgo)
- Irlanda y Reino Unido
- Europa central (Austria, Alemania, Suiza)
- Francia
- Italia
- Países escandinavos y Polonia

EURAP agradece la colaboración de países no europeos y Australia ya ha empezado a prestar su asistencia.

Otras zonas se pueden establecer seguidamente. En la fase inicial del estudio participan centros de Croacia, Georgia, Israel, Portugal, Eslovenia, España y Turquía, bajo la directa coordinación del registro central.

La labor específica de los coordinadores nacionales incluye la iniciación y control del estudio en su zona mediante:

- Promoción del protocolo entre los médicos y asociaciones médicas interesadas;
- Distribución del protocolo a los grupos o personas individuales interesadas;
- Inscripción de los médicos/centros que participan y distribución del material de estudio;
- Estandarización de los procedimientos operativos en los emplazamientos de estudio;
- Análisis periódico de los datos recogidos en la zona de interés;

El coordinador nacional es responsable igualmente de:

- Evaluar los datos de CRF que constan en los centros que participan en las redes nacionales (incluida la búsqueda de los datos que falten y la resolución

de cualquier discrepancia);

- Aplicar las medidas del control de calidad para garantizar que los procedimientos operativos se sigan fielmente a lo largo de todas las fases, desde el registro de la paciente hasta la recogida de datos;
- Transmitir los datos al registro central;
- Coordinar las actividades con el CPC.

4. PROCEDIMIENTO OPERATIVO

4.1. Inscripción de cada médico (o centro) que desee participar en el estudio

Todos los médicos/centros pueden participar en el estudio. Los médicos interesados deberán ponerse en contacto con los coordinadores, según la lista siguiente:

Los coordinadores nacionales incluirán a los inscritos en la lista de participantes en el estudio y les entregarán copias del protocolo y CRF, así como el número de identificación del centro. En países que cuenten con más de un coordinador central, el Registro Central debe asignar el número de identificación del centro. La solicitud para tomar parte en el estudio y la participación continua está sometida a la aceptación de todos los procedimientos/limitaciones especificadas en el protocolo.

4.2. Responsabilidades de los médicos individuales/centros

- Si los médicos que participan individualmente no pueden o no desean seguir personalmente al paciente, su responsabilidad se limita a referir al paciente los centros clínicos de referencia identificados por el coordinador nacional.
- Si los médicos pueden y desean seguir personalmente al paciente durante la duración del embarazo (registrando los resultados de la investigación efectuada dentro o fuera de su centro), su responsabilidad conlleva el rellenar cuidadosamente el CRF en el período de tiempo previsto y con las modalidades especificadas.

La primera responsabilidad de cada médico participante estriba en señalar inmediatamente la inscripción de la paciente enviando el formulario A del CRF al coordinador nacional.

4.3. Criterios de inclusión e inscripción de las pacientes

Todas las pacientes sometidas a tratamiento con fármacos antiepilépticos en el momento de la concepción pueden entrar a formar parte del estudio. El estudio no se limita a pacientes con epilepsia. Pueden ser idóneas pacientes que han recibido fármacos antiepilépticos por cualquier otro motivo (por ejemplo trastorno bipolar, neuralgia del trigémino, etc.).

La inscripción de la paciente en el estudio se hace rellenando el formulario A del CRF y enviándolo inmediatamente al Registro Nacional.

Las evaluaciones [DL1] del predominio de episodios teratogénicos se basarán exclusivamente en casos seguidos e inscritos antes de saber el resultado del feto, y en cualquier caso no después de las 16 semanas del embarazo. Casos inscritos después del nacimiento, transcurridas 16 semanas del embarazo o después de un diagnóstico prenatal se indicarán de modo descriptivo.

Cualquier información adicional recogida después de completar los formularios individuales de CRF serán registrados en un documento separado.

4.4. Evaluación de los factores de riesgo

Se recogerá información sobre diversos factores de riesgo potencial (sección 2.5). Muchos de estos factores tienen una repercusión reconocida en el resultado del embarazo y su cuantificación es necesaria para el análisis de los datos. La lista de los factores de riesgo recogidos se indica en el CRF.

4.5. Evaluación de procedimientos y seguimiento

El protocolo es meramente de observación y no implica ningún cambio en el esquema recomendado o la política de gestión, que se dejan a la discreción del médico que está tratando la paciente.

Las pacientes deben inscribirse lo antes posible. Deben ser seguidas y la información sobre como procede la gestación debería registrarse en el CRF al final de cada trimestre del embarazo. El seguimiento continuará hasta que la criatura cumpla un año de edad. (El seguimiento a un año puede hacerse sencillamente entrevistando a la madre por teléfono y contactando luego al medico de ser necesario).

Para cada visita no se requiere un sistema de evaluación especial. Los datos a incluir en el CRF forman parte de la información que debería estar disponible durante el tratamiento. En todo caso, deben hacerse todos los esfuerzos para suministrar información sobre el factor de riesgo que se requiere en el CRF. El médico encargado del informe no está obligado a examinar directamente a la paciente durante el embarazo, siempre y cuando se disponga de la información pertinente y de datos y fuentes fiables. El CRF permite registrar los resultados de pruebas que pueden ser indicadas sólo en pacientes seleccionadas (por ejemplo amniografía) El CRF indica códigos para cada una de las siguientes situaciones que deberían distinguirse unas de otras:

- Resultados no disponibles por no hacer/haber hecho la prueba, el examen o bien sometido a observación.
- Resultados no disponibles, pese a que se hizo la prueba, el examen o sometido a observación (desconocido).
- Resultados no disponibles, sin saber si se ha hecho la prueba, el examen o la observación (no averiguado).

De no ser así, esta información debería adjuntarse por separado incluyendo la

fecha.

Inscripción

En el momento de la inscripción, debería registrarse la siguiente información en el formulario A del CRF para todas las pacientes, con independencia del momento de registro.

- Lugar del estudio y medico(s) responsable(s):
- Datos demográficos (incluyendo antecedentes étnicos y estado social de los padres).
- Historial familiar (incluyendo historial de la epilepsia y defectos de nacimiento).
- Historial personal antes del embarazo (incluyendo historial de la epilepsia y defectos de nacimiento de embarazos anteriores).
- Exposición a radiaciones antes del embarazo.

El formulario A debería enviarse inmediatamente a los coordinadores nacionales.

Seguimiento de las pacientes registradas durante las 23 primeras semanas de gestación:

Después de registrarse (rellenando el formulario A) y una vez terminado el primer trimestre del embarazo:

En el formulario B del CRF debería incluirse la siguiente información:

- Situación del embarazo y cualquier información sobre la situación del feto.
- Exposición a factores de riesgo durante el primer trimestre del embarazo, con especial referencia a alcohol, humo de cigarrillos, radiaciones y enfermedades.
- Historial detallado de exposición a fármacos (incluido ácido fólico) durante el primer trimestre del embarazo.
- Condiciones patológicas actuales. Para pacientes con epilepsia, deberá indicarse detalladamente el tipo y frecuencia de las crisis.

El formulario B debe enviarse a los coordinadores nacionales en cuanto esté terminado.

Una vez terminado el segundo trimestre del embarazo:

Debe consignarse la siguiente información en el formulario C del CRF:

- Estado del embarazo y cualquier información respecto al bienestar del feto.
- Exposición a los factores de riesgo durante el segundo trimestre del embarazo, con especial referencia a alcohol, humo de cigarrillos,

enfermedades.

- Historial detallado de la exposición a fármacos durante el segundo trimestre del embarazo.
- Condiciones patológicas actuales. Para las pacientes que sufren de epilepsia, debe indicarse detalladamente el tipo y frecuencia de las crisis.

El formulario C debe enviarse a los coordinadores nacionales en cuanto esté terminado.

Después del parto:

Deberá incluirse la siguiente información en el formulario D del CRF:

- Exposición a los factores de riesgo durante el tercer trimestre del embarazo, con especial referencia a alcohol, humo de cigarrillos y enfermedades;
- Historial detallado de exposición a fármacos durante el tercer trimestre del embarazo.
- Condiciones patológicas actuales. Para las pacientes que sufren de epilepsia, debe indicarse detalladamente el tipo y frecuencia de las crisis durante el tercer trimestre de embarazo.
- Fecha y lugar del parto
- Complicaciones obstétricas y tipo de parto
- Situación clínica del niño (puntuación Apgar entre 1 y 5 min.; peso al nacer, longitud al nacer, circunferencia occipital-frontal)
- Descripción detallada de cualquier anomalía congénita
- Autopsia del niño (en caso sea aplicable)

El formulario D debe enviarse a los coordinadores nacionales en cuanto esté terminado y como máximo a los 3 meses del parto.

Al cumplir el niño un año de edad

(Esta información se puede obtener simplemente mediante entrevista telefónica con la madre, seguido de un contacto con el médico en caso sea necesario):

La siguiente información deberá indicarse en el formulario E del CRF:

- Descripción detallada de cualquier anomalía congénita y momento en que se ha detectado
- Razones para cualquier ingreso en el hospital u/y operación
- Autopsia del niño (si es aplicable)

El formulario E debe enviarse a los coordinadores nacionales en cuanto esté terminado y como máximo a los 14 meses del parto.

Seguimiento de pacientes inscritas a las 23 semanas de la gestación:

Si el registro (rellenando el formulario A) se hace a las 23 semanas de la gestación pero antes del nacimiento, habrá que rellenar el formulario B basándose en datos retrospectivos y los otros formularios se irán rellenando durante el seguimiento. Cada formulario debe contener la misma información indicada para la inscripción inicial.

Si el registro (rellenando el formulario A) se hace después del nacimiento, habrá que rellenar los formularios B y C con datos retrospectivos y los otros formularios se irán rellenando seguidamente durante el seguimiento. Cada formulario debe contener la misma información indicada para la inscripción inicial.

4.6. Rellenar y procesar el CRF

Como se ha indicado más arriba, hay que rellenar cinco formularios por cada embarazo, con independencia del momento en que se produce la inscripción. El momento en que hay que rellenar los formularios y la información a incluir se indican en la sección 4.5 Cada formulario contiene instrucciones referentes al modo de rellenarlo.

El formulario A debe enviarse inmediatamente a los coordinadores nacionales en el momento de la inscripción.

Todos los otros formularios deben enviarse una vez rellenados durante el eventual seguimiento (o cumplimentados con efecto retroactivo en los casos de inscripción posterior). En todo caso, el formulario D debe enviarse como máximo a los 3 meses contados a partir del momento del parto y el formulario E como máximo a las 14 semanas contadas a partir de dicho parto.

En cuanto se sepa que el embarazo se refiere a gemelos, trillizos, etc., cada feto debe tener su propio CRF. Los formularios previamente rellenados para este embarazo se duplican (uno para cada feto) usando números de identificación adicionales.

Todos los formularios se consignarán impresos, por correo electrónico o por fax. Para la transmisión electrónica, deberán preverse CRF en programa FileMaker para Windows o Macintosh (o un documento de texto para usuarios de otros programas).

Una vez recibidos, los datos serán controlados por los coordinadores nacionales y si se considera que están cumplimentados satisfactoriamente, se remitirán inmediatamente al registro central.

Cualquier dato que falte o sea discordante respecto al CRF será discutido, corregido y resuelto, a ser posible, en colaboración con el médico responsable del informe.

4.7. Descripción de las malformaciones del feto

Todas las malformaciones del feto, de cualquier tipo y gravedad, deberán describirse detalladamente en la correspondiente sección del CRF.

4.8. Análisis de los datos

4.8.1 Evaluación del resultado y clasificación de las malformaciones

La evaluación final y la clasificación del tipo de malformaciones es responsabilidad de la comisión de proyecto central (CPC). Un comité de evaluación de los resultados (OAK), elegido por el CPC, se encarga de examinar cuatro veces al año los informes sobre las malformaciones. Las malformaciones graves se clasifican de acuerdo con la lista de defectos congénitos graves redactado por el Centro de Control de Enfermedades (revisado en 1998), e incluye anomalías diagnosticadas previamente o en el momento del parto, al terminar el embarazo o bien durante el primer año de vida.

Los grupos que participan pueden utilizar criterios de definición más amplios (pero no más restrictivos); tales casos deberán describirse siempre ampliamente, indicando fecha y seguidamente se deben enviar al CRF, para poder hacer un análisis basado en los posibles criterios estandarizados.

La evaluación de la frecuencia y predominio de episodios teratogénicos se basarán exclusivamente en casos seguidos o inscritos antes de que se conozca el resultado del feto y en todo caso con anterioridad a las 16 semanas de embarazo. Los casos inscritos después del nacimiento, a las 16 semanas de embarazo o después de diagnóstico prenatal serán indicados de modo descriptivo.

Cualquier información adicional recogida una vez completado el formulario individual de CRF se registrará en documento separado.

4.8.2. Consideraciones sobre el tamaño de la muestra

Debido a la falta de información fiable sobre la distribución cuantitativa y cualitativa de AED individuales y sus combinaciones (factores de riesgo de interés primordial) en la población de interés, al inicio sólo es viable una estimación aproximada del tamaño de la muestra. Por lo tanto, la determinación del tamaño de dicha muestra estará basada en criterios generales, una vez definido el número y el tipo de factores de riesgo a evaluar escalonadamente a medida que se procede a la recogida de datos.

La regla empírica general que se aplica establece que la proporción entre el número global de episodios (teratogénicos) y el número de variables explicables (índices de predicción) debería ser igual a 10 por lo menos 10

(Concato en an., 1993), de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$1) N^{\circ} \text{ total episodios esperado} = 10 \times \{n^{\circ} \text{ de índices de predicción}\}$$

El tamaño de la muestra se puede calcular de acuerdo con la ecuación 2:

$$2) \text{ Tamaño muestra total} = \{n^{\circ} \text{ episodios total esperados}\} / \{\text{frecuencia de episodios}\}$$

Considerando que la frecuencia de episodios teratogénicos en la población general está en torno al 5% (Subcomité de estándar de calidad de la Academia Americana de Neurología, 1998) y considerando un número mínimo de índices de predicción clínicamente pertinentes a analizar igual a 25, el tamaño total de la muestra se estima en torno a 5.000 embarazos.

Para las estimaciones antedichas, se deben evaluar los siguientes índices de predicción durante el análisis inicial: 1) edad de la madre; 2) historial familiar de episodios teratogénicos; 3) exposición a otros teratogénicos conocidos (no-AED); 4) caso de fumadora; 5) consumo de alcohol; 6) otros teratogénicos potenciales; 7) AED individual como monoterapia (considerando 15 diferentes AED monoterapias posibles); 8) politerapias AED (como grupo individual); 9) dosificación AED (en términos de dosificaciones definidas diariamente o su suma); 10) tipo de epilepsia (parcial o generalizada) y 11) frecuencia de las crisis convulsivas durante el primer trimestre del embarazo.

La ampliación del tamaño mínimo de la muestra a 7.000 pacientes aprox. permitirá, como segundo paso, evaluar el riesgo asociado con las 10 combinaciones de AED utilizadas con mayor frecuencia, respecto a todas las restantes combinaciones analizadas como un grupo individual. Otros índices de predicción se pueden analizar después de ampliar el tamaño de la muestra, de acuerdo con la ecuación 2 anteriormente indicada y en base a los resultados de un análisis que se llevará a cabo recurriendo a las macro SAS UnifyPow (O'Brien, 1998).

El paso final del análisis utilizará datos de todas las combinaciones AED disponibles e incluirá una evaluación del efecto de la medicación para cada AED individual y de la interacción entre fármacos individuales. En este análisis la evaluación del riesgo asociado con cualquier AED derivará de las orientaciones tanto de monoterapia como de pluriterapia. El tamaño de la muestra no se puede estimar *a priori*, dado que no se dispone de información respecto a la división de embarazos en diferentes grupos de tratamiento.

4.8.3 Estadísticas

Las variables demográficas básicas, los factores de riesgo y las variables clínicas pertinentes se resumirán de modo descriptivo para caracterizar la población estudiada. Para los datos continuos, la descripción estadística incluirá la media aritmética, desviación estándar y rango, mientras los datos

categoricos serán clasificados según frecuencia y porcentajes.

La regresión logística múltiple se utilizará para evaluar los efectos de AED en la frecuencia de malformaciones graves y el retraso en el crecimiento intrauterino, ambos como efectos principales y la interacción cuando se administran en pluriterapia. El análisis variable múltiple permitirá ajustes simultáneos para diferentes factores de pronóstico o de confusión, y la evaluación del impacto en el pronóstico de estos factores. Dado que no se dispone de grupo de control, el grupo AED con la menor frecuencia de episodios teratogénicos servirá de referencia para el cálculo de la proporción de la probabilidad (y el límite de fiabilidad del 95% asociado). En especial, el análisis de variable múltiple apuntará a la evaluación de los efectos de AED individual y sus combinaciones en relación con: 1) edad de la madre; 2) historial familiar en episodios teratogénicos; 3) exposición a otros teratogénicos conocidos (no-AED); 4) caso de fumadora; 5) consumo de alcohol; 6) otros teratogénicos potenciales; 7) dosis AED (en términos absolutos y en términos de dosis diarias definidas o su suma); 8) tipo de epilepsia (parcial o generalizada) y 9) frecuencia de las crisis convulsivas durante el primer trimestre del embarazo. Todos los cálculos se harán utilizando *software* SAS.

4. 9. Aspectos éticos y reglamentarios

Cada paciente, una vez informado, debe dar su consentimiento. Esto lleva aparejado el permiso para incluir los datos de forma anónima en el Registro Nacional y en el Registro Central (sólo la fecha de nacimiento de la madre y las tres primeras letras del apellido de la madre identificarán cada caso).

El coordinador nacional someterá el protocolo al Comité Ético de su organismo. Copia del documento de aprobación se enviará a los participantes individuales/centros para cualquier acción sucesiva de acuerdo con las normas locales. Copia del documento aprobado se enviará igualmente al Registro Central, para justificar la recogida de datos y la presencia de datos que cumplen las normas de protección de la privacidad.

La participación en el protocolo EURAP no exime a los médicos que informan del cumplimiento de las normas de vigilancia de los fármacos. Cualquier efecto contrario, las malformaciones congénitas inclusive, será puesto en conocimiento de los organismos reglamentarios u otras instituciones de acuerdo con las normas locales de vigilancia de los fármacos.

4.10. Conflictos de interés

EURAP respeta la política sobre conflictos de interés adoptada por la ILAE (Liga internacional contra la epilepsia). Por lo tanto los miembros del CPC y el coordinador de estudios central deben declarar la existencia de cualquier interés financiero que supere los 500 USD o la naturaleza de cualquier otra relación que puedan tener con las empresas farmacéuticas que estudian, fabrican o distribuyen los compuestos objeto de este estudio, o las instituciones que regulan y distribuyen la concesión de subvenciones o fondos.

Los miembros del CPC deben notificar con la debida antelación los posibles conflictos de interés y actualizar anualmente tal declaración.

El CPC puede decidir que los conflictos de interés de un individuo son de tal naturaleza que son incompatibles con el desempeñar un cargo como miembro del CPC o como Coordinador de Estudio Central.

EURAP reconoce la importancia y pertinencia del intercambio de información y de consulta con el SAB y sus miembros individuales. Las precedentes directrices referentes a la comunicación de potenciales conflictos de interés no son aplicables a los miembros del SAB, dado que el SAB carece de influencia directa o decisiva en los resultados del estudio, la interpretación de los datos, o el proceso de publicación. Con todo, la aportación de los miembros del SAB será reconocida en una nota separada en las publicaciones EURAP.

5. INFORMES Y PUBLICACIONES

Semestralmente (noviembre y mayo) el CPC preparará informes actualizados que comunicará a los coordinadores nacionales y a los patrocinadores. Asimismo los patrocinadores pueden obtener información separada en los datos de orientación y resultados referentes a la aplicación de sus productos.

Centros individuales pueden considerar suyos los derechos derivados de sus datos y están autorizados a publicarlos sin previa aprobación de CPC. Con todo, cualquier publicación en nombre de EURAP o utilizando el nombre de EURAP en el título o en nombre del autor/asociación debe obtener previamente la aprobación por parte del CPC.

Cualquier publicación (incluidas sinopsis que utilicen casos incluidos en la base de datos EURAP) deberá enviarse al CPC para su información, la cual deberá citarlas en cualquier publicación oficial EURAP. Esto es necesario para evitar el riesgo de que la misma base de datos mencionada en diferentes publicaciones pueda ser interpretada erróneamente como datos independientes.

Cualquier presentación de material de EURAP que incluya datos originales deberá estar acompañada de una lista de médicos informativos individuales que aporten por lo menos 10 casos a la base de datos.

6. REFERENCIAS

Centers for Disease Control and Prevention. Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. Surveillance procedure manual and guide to computerized anomaly record. Atlanta, GA: CDC 1998.

Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med* 1993; 118: 201-10.

Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.
Management issues for women with epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 944-8.

O'Brien R.G. A Tour of UnifyPow: A SAS Module/Macro for Sample-Size
Analysis, Proceedings of the 23rd SAS Users Group International Conference,
Cary, NC, SAS Institute, 1998; 1346-55.

ANEXO 1

Comisión de proyecto central

Dina Battino, Milán

Erminio Bonizzoni, Pavia

John Craig, Belfast

Dick Lindhout, Utrecht

Emilio Perucca, Pavia

Anne Sabers, Copenhagen

Sanjeev V Thomas, Trivandrum

Torbjörn Tomson, Estocolmo (responsable de la comisión)

Frank Vajda, Melbourne

ANEXO 2

Cordinador de estudio central

Dina Battino, Milán

Junta de consulta científica

Bernd Schmidt, Freiburg
Martin J Brodie, Glasgow

Comité de clasificación resultados

Elisabeth Robert-Gnansia, Lyon
Richard Finnell, Houston
Francesca Faravelli, Génova
Chiara Pantaleoni, Milán

ANEXO 3

Coordinadores nacionales

Silvia Kochen, Argentina
Frank Vajda, Australia
Gerhard Luef, Austria
Dick Lindhout y Eugène van Puijenbroek, Belgium y Países Bajos
Alejandro De Marinis, Chile
Weiping Liao, China
Dinko Vitezic, Croacia
Jana Zarubova y Irena Novotna, República checa
Anne Sabers, Dinamarca
Reetta Kälviäinen, Finlandia
Sofia Kasradze y Otar Toidze, Georgia
Bettina Schmitz, Alemania
Patrick Kwan, Honk Kong
Gábor Barcs, Hungría
Sanjeev V Thomas, India
Miri Neufeld, Israel
Luigi M Specchio, Italia
Hideyuki Ohtani, Japón
Ruta Mameniskiene, Lituania
Gordana Kiteva Trencavska, Macedonia
Karl-Otto Nakken, Noruega
Leonor Cabral-Lim, Filipinas
Joanna Jedrzejczak, Polonia
Alla Guekht y Oksana Lokshina, Rusia
Maja Milovanovic, Serbia y Montenegro
Vladmír Šafcák, Eslovaquia
Boštjan Čebular, Eslovenia
Mertixell Martínez Ferri, España
Torbjörn Tomson, Suecia
Barbara Tettenborn y Martin Kurthen, Suiza
Chi Wan Lai y Alice Yu, Taiwan
Çigdem Özkara y Demet İlhan Algin, Turquía
John Craig y Aline Russell, Reino Unido