

FRECUENCIA DE CRISIS EN MUJERES EPILEPTICAS DURANTE EL EMBARAZO: ESTUDIO PROSPECTIVO

Dr JORGE NOGALES GAETE

EPILEPTIC SEIZURES IN WOMEN BEFORE AND DURING PREGNANCY

In a prospective study, we analyzed the number of epileptic seizures observed during pregnancy in 33 epileptic women. This number was not different from that observed in the same women during the 9 months prior to pregnancy. The controversy concerning this issue in the literature might be resolved by a study involving a greater number of women. (Key words: Epilepsy; Pregnancy; Convulsions).

Es frecuente la opinión clínica que durante el embarazo, las pacientes con Epilepsia aumentan su frecuencia de crisis. Las publicaciones, o comparten esta posición, o sostienen al menos que la frecuencia de crisis varía en el transcurso del embarazo¹⁻¹⁴ (Tabla 1). La posición contraria es poco común.¹⁵⁻¹⁷ Respecto de la modalidad de variación existen posiciones muy diversas.

Buscando una explicación para observaciones tan disímiles de un mismo problema, creemos que ello podría deberse a diferencias en los criterios utilizados tanto para conformar las muestras, como para decidir que se entenderá por variación en la frecuencia de crisis.

En ausencia de publicaciones nacionales sobre el tema, consideramos de interés realizar el estudio de este problema: la frecuencia de crisis en mujeres epilépticas durante el embarazo y además, de existir variaciones, identificar las características clínicas asociadas a éstas.

PACIENTES Y METODO

El presente trabajo fue realizado en la Unidad de Neurología de adultos del Hospital Dr Félix Bulnes Cerda, Area Occidente de Salud de Santiago. El autor, realizó un estudio de seguimiento de todas las pacientes epilépticas con embarazo durante el período abril 1982 hasta agosto de 1984.

El criterio diagnóstico de Epilepsia fue clínico, ajustado a las recomendaciones de la Liga Internacional contra la Epilepsia y Federación Mundial de Neurología.¹⁸ El seguimiento consistió en controles neurológicos efectuados cada 3 semanas. La información de las características previas de la Epi-

lepsia fue proporcionada por la paciente y sus familiares. Además, fue complementada con las observaciones consignadas en las historias clínicas respectivas.

Los aspectos estudiados consideraron, además, condiciones obstétricas y neonatales observadas por los especialistas correspondientes.

Este informe se refiere a la frecuencia de crisis epilépticas observadas durante el embarazo comparada con la establecida como promedio en los 9 meses previos a éste.

En el análisis estadístico se utilizó:

1. Test no paramétrico de Wilcoxon para muestras pareadas con el fin de establecer la significación de las diferencias observadas:

a) entre la frecuencia de crisis previa y la frecuencia de ellas durante el embarazo para la muestra total.

b) entre la frecuencia de crisis previa y durante el embarazo para los subgrupos conformados según características clínicas consideradas como categorías: edad de rangos, tipo de epilepsia, tiempo de evolución de la enfermedad en rangos, grupos de predominio nictameral, frecuencia previa de crisis en rangos, sexo del Recién Nacido (RN) y paridad de la paciente.

2. Test de Sperman para correlacionar frecuencia de crisis durante el embarazo con:

a) edad de inicio de la epilepsia

b) tiempo de evolución de la epilepsia. Esto se realiza primero para toda la muestra, luego para el grupo con epilepsia con crisis primariamente generalizadas y, finalmente, para el grupo con epilepsia con crisis focales secundariamente generalizadas.

3. Test de Chi-cuadrado para:

Recibido el 15 de julio, 1985. Aceptado en versión corregida el 20 de marzo, 1986.

Unidad de Neurología, Servicio de Medicina, Hospital Dr Félix Bulnes C; y Unidad de Bioestructura, Departamento de Ciencias Biológicas (División Occidente). Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile.

Tabla 1. Frecuencia de crisis epilépticas durante el embarazo según la literatura

Autor	Año	Embarazos n	Comportamiento frecuencia de crisis		
			Aumento %	Sin cambio %	Disminución %
Béraud (1)	1884	31	26	26	48
Turner (2)	1907	21	67	4	29
Pollak (3)	1931	12	75	17	8
Baptisti (4)	1938	30	13	70	17
Burnett (5)	1946	19	42	53	5
Mc Clure (6)	1955	20	55	25	20
Sabin (7)	1956	27	33	15	52
Suter (8)	1957	93	46	46	8
Zlatkis (9)	1966	43	75	16	4
Maroni (10)	1969	37	24	73	3
Rosciszwska (11)	1970	29	24	28	48
Knight (12)	1975	84	45	50	5
Mygind (13)	1976	23	44	17	39
Canger (14)	1982	34	41	50	9

a) analizar la distribución de la muestra ordenada en tres grupos, según su variación nominal en la frecuencia de crisis durante el embarazo, respecto de la previa.

b) estudiar en los grupos conformados según la variación nominal en la frecuencia de crisis las características clínicas referidas en 1 b.

Se controló a 41 pacientes; 38 de ellas concluyeron su embarazo durante el período de estudio. Se consideró a 33 en la muestra final; en ellas fue posible un control clínico continuo con niveles plasmáticos de drogas anticonvulsivantes.

La edad promedio de las pacientes fue 22,1 años. El tiempo promedio de duración de la epilepsia fue de 9 años. Los tipos de epilepsia se señalan en la Tabla 2. No se observó status epiléptico. No

Tabla 2. Distribución de las Pacientes según tipo de Epilepsia

Tipo de epilepsia	Pacientes	
	n	%
Primariamente generalizada	16	48,5
Focal secundariamente generalizada	15	45,5
Parcial simple	1	3,0
Parcial compleja	1	3,0
Total	33	100,0

observamos "epilepsia gestacional", entendiendo como tal a episodios convulsivos repetidos no toxémicos de presentación restringida estrictamente a períodos de embarazo.^{5, 12, 19, 20}

Ninguna Epilepsia se inició durante el embarazo en control. En cuanto a sus antecedentes obstétricos, 19 eran nulíparas, 14 secundíparas o múltíparas y, de éstas, 9 tenían antecedentes de embarazos con epilepsia.

RESULTADOS

No se observó diferencia significativa, al comparar la frecuencia de crisis en las pacientes entre su estado previo y durante el embarazo (Test de Wilcoxon).

No se observó diferencia significativa (Test de Wilcoxon) en relación a la frecuencia de crisis entre su estado previo y durante el embarazo, agrupando la muestra según las siguientes características:

a) edad: menores de 20 años, entre 20 y 30 años y mayores de 30 años.

b) duración de la enfermedad: menos de 5 años, entre 5 y 10 años y más de 10 años.

c) tipo de Epilepsia (los consignados en la Tabla 2)

d) predominio nictameral: crisis predominantemente nocturnas, crisis predominante diurnas, sin predominio.

e) sexo del RN.

No se encontró correlación significativa (Test de Sperman) entre la frecuencia de crisis previa al embarazo y durante el curso de éste, cuando se correlaciona con la edad de los pacientes y el tiempo de duración de la enfermedad. Ello para la muestra en su totalidad o agrupadas, según tipo de Epilepsia.

No se encontró significación estadística al aplicar la prueba de Chi-cuadrado para ponderar las diferencias en el número de pacientes que confor-

Tabla 3. Frecuencia de crisis durante el embarazo (Variación Nominal)

Comportamiento	Pacientes	
	n	%
Aumento	10	30,3
Sin variación	7	21,2
Disminución	16	48,5
Total	33	100,0

Tabla 4. Distribución de las pacientes según tipo de Epilepsia y frecuencia de crisis

Comportamiento de frecuencia	Pacientes según tipo de epilepsia*			
	1	2	3	4
	n	n	n	n
Aumento	3	7	(-)	(-)
Sin variación	6	(-)	1	(-)
Disminución	7	8	(-)	1
Total	16	15	1	1

* Tipos: 1. Primariamente generalizada; 2. Focal secundariamente generalizada; 3. Parcial simple; 4. Parcial compleja.

man los 3 grupos de variación nominal en la frecuencia de crisis (Tabla 3).

Encontramos dos tendencias significativas al aplicar la prueba de Chi-cuadrado a la distribución de pacientes ordenadas según características clínicas y grupos de variación nominal de frecuencia de crisis.

a) El grupo que no experimenta variación en la frecuencia de crisis en su mayoría corresponde a pacientes con Epilepsia con crisis primariamente generalizadas, en tanto que las pacientes con Epilepsia con crisis focales secundariamente generalizadas, aparecen como muy inestables en cuanto a su frecuencia de crisis (Tabla 4).

b) Las pacientes sin crisis en el año previo al embarazo permanecieron, en su mayoría, sin cambios en la frecuencia de crisis durante el transcurso de éste. Las pacientes que presentaron hasta 4 crisis anuales, tendieron a aumentar su frecuencia de crisis mientras que las pacientes con gran cantidad de crisis, más de 12 al año, exhibieron una disminución en su frecuencia (Tabla 5).

Nos parece interesante comentar que en los casos de más de un embarazo con Epilepsia, cada paciente se comportó en forma azarosa en los distintos embarazos, no existiendo tendencias en la variación de crisis determinada por el número de embarazos o por la conducta exhibida en el embarazo anterior (Tabla 6).

DISCUSION

Nuestras pacientes no presentaron cambios significativos en su frecuencia de crisis durante el embarazo respecto de la frecuencia promedio de los 9 meses previos.

A pesar de esta primera conclusión establecida para toda la muestra, decidimos buscar otras posibilidades. Así en un intento de hacer más comparable nuestro estudio con los resultados de otros tra-

Tabla 5. Frecuencia previa de crisis y comportamiento durante embarazo en estudio

Frecuencia previa al embarazo actual	Comportamiento en embarazo actual		
	Aumento	Sin variación	Disminución
	n	n	n
0 en el año previo	2	6	1
Hasta 4 crisis anuales	7	0	3
Entre 5 y 12 crisis anuales	1	1	6
Más de 12 crisis anuales	0	0	6

Tabla 6. Comportamiento de las pacientes en embarazos previos con Epilepsia y en el actual

Paciente Nº	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Embarazo actual	A	A	A	A	A	A	D	D	D
Embarazos previos									
(n) 1	A	D	S/C	A	S/C	D	S/C	D	D
2		D					D	D	
3		D					D		

A: Aumento; S/C: Sin cambio; D: Disminución.

bajos, optamos por realizar test estadísticos a la muestra agrupada según las características clínicas ya consignadas, sin encontrar diferencias significativas en la frecuencia de crisis.

Como en varios trabajos se configuran primero los 3 grupos de variación de frecuencia (aumento, sin cambio y disminución) y son estos los que luego son sometidos a análisis, orientamos nuestro trabajo en ese sentido. Pero aquí nos encontramos con uno de los problemas más importantes del tema: no existe en la literatura uniformidad de criterios para determinar a qué magnitud de variación en la frecuencia de crisis se le considera como significativa.

No nos pareció válido en una muestra que presentó una distribución no normal, configurar grupos de frecuencia de crisis utilizando intervalos de confianza sobre la base a la desviación estándar (distinguible para la diferencia entre la media y la mediana).

La escasa variación de frecuencia de crisis, determinó la concentración de los valores en un rango pequeño. Esto hizo poco útil el uso de percentiles.

El empleo de determinados valores porcentuales como criterio de variación, nos pareció una alternativa interesante por el beneficio de hacer la muestra más comparable; no obstante, creemos que un valor asignado artificialmente es de significado discutible.

Por todo lo anterior, se decidió emplear el criterio de variación nominal de la frecuencia de crisis durante el embarazo, respecto de la previa, con el solo objetivo de comparar nuestros resultados con otros. Por ello distribuimos las pacientes en 3 grupos de comportamiento de frecuencia; aumento, sin cambios y disminución (Tabla 3). Aún así, las diferencias observadas en la distribución de las pacientes en esos 3 grupos resultaron carentes de sig-

nificado, situación que apoyó, aún más, nuestra primera conclusión.

En la mayoría de los trabajos que encuentran cambios en la frecuencia de crisis durante el embarazo, se buscan las características clínicas que sean más propias de alguna modalidad de variación. En ese sentido es que analizamos las características de las pacientes distribuidas con el criterio de variación nominal.

El tipo de epilepsia en coincidencia con la mayoría de los trabajos^{11, 14, 13} no presentó relación.

Nuestra observación solo mostró como más estables a la Epilepsias con crisis primariamente generalizadas. No obstante se ha planteado²¹ que las Epilepsias con crisis focales secundariamente generalizadas tienden a aumentar su frecuencia de crisis.

El tiempo de evolución de la enfermedad no fue significativo; en ello concordamos con algunos autores,^{14, 22} a pesar que se ha sugerido que durante el embarazo las pacientes con enfermedades de más corta evolución disminuirían sus crisis²³ y, las con larga evolución, las aumentarían.²¹

La frecuencia previa de crisis es considerado por algunos como característica de valor pronóstico.^{4, 12, 14, 21} Una gran frecuencia de crisis previo al embarazo es considerado por algunos como asociado a un aumento en la frecuencia en el transcurso de éste;^{4, 12, 21, 24} en nuestra serie observamos sugerencias contrarias. Por otra parte, existen varios autores que restan toda importancia a este aspecto.^{14, 22, 23}

Coincidimos¹² que el comportamiento exhibido en el embarazo previo no tiene la significación pronóstica atribuida por algunos autores.^{11, 21}

Concordamos^{12, 14, 23, 25} que la edad de la paciente no se relaciona con la frecuencia de crisis.

Al igual que la mayoría de los autores no observamos la asociación sugerida¹³ de relación entre

aumento de la frecuencia de crisis en los embarazos con RN de sexo masculino.

No existen datos respecto a la relación entre ritmo nictameral y frecuencia de crisis; en nuestros casos no se observó relación.

La ausencia de status epiléptico en nuestra muestra, está de acuerdo con su baja frecuencia 1 a 1,4% durante los embarazos.^{5, 12, 26, 27}

Por último, el tratamiento no determinó modificación de la frecuencia de crisis durante el embarazo respecto de la previa. Compartimos la posición²² que es difícil aislar y analizar esta condición en forma adecuada.

No encontramos un indicador clínico que en forma clara aparezca relacionado con alguna modalidad de variación en la frecuencia de crisis. Aún más, consideramos que el problema fundamental si el embarazo *per se* genera cambios en la frecuencia de crisis durante su transcurso, aún no está resuelto.

Las razones invocadas para explicar los cambios en la frecuencia de crisis son diversas y desde el punto de vista teórico atendibles;^{7, 20, 25, 28-30} modificaciones: hormonales^{25, 31-33} metabólicas,^{5, 6, 8, 31, 34} de biodisponibilidad de fármacos anticonvulsivantes³⁴⁻³⁸ y psicológicas,^{17, 39} todas condiciones que se modifican en el embarazo.

Así, aún cuando la mayoría de las publicaciones plantean que durante el embarazo la frecuencia de crisis presenta modificación, mantenemos una actitud de reserva respecto de tal posición. Es difícil explicar además la diversidad de resultados respecto de la modalidad de variación de frecuencia.

El número de casos de nuestra muestra es comparable con muchos de la literatura, pero las distintas publicaciones entre sí no son comparables por las diferencias en la metodología de estudio.⁴⁰ Esto genera la necesidad de un estudio con mayor número de casos.

REFERENCIAS

- 1.- BERAUD R. Citado por Schmidt in: Janz D, Dam M, Richens A et al. (Eds). *Epilepsy: Pregnancy and the Child*: New York, Raven Press, 1982. p 3.
- 2.- TURNER W A. *Epilepsy a study of the idiopathic disease*. London, Mac Millan Co, 1907, pp 43-46.
- 3.- POLLAK J. Citado por Schmidt in: Janz D, Dam M, Richens A et al. (Eds). *Epilepsy: Pregnancy and the Child*: New York, Raven Press, 1982. p 3.
- 4.- BAPTISTI A, Jr. *Epilepsy and pregnancy. A review of the literature and a study of thirtyseven cases*. Am J Obstet Gynecol 35: 818, 1938.
- 5.- BURNETT C W F. A survey of the relation between epilepsy and pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Cwith 53: 539, 1946.
- 6.- Mc CLURE J H. Idiopathic epilepsy in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 70: 296, 1955.
- 7.- SABIN M, OXOM H. *Epilepsy and Pregnancy*. Obstet Gynecol 7: 175, 1956.
- 8.- SUTER C, KLINGMAN W O. Seizure states and Pregnancy. Neurology 7: 105, 1957.
- 9.- ZLATAKIS L. Citado por Schmidt in: Janz D, Dam M, Richens A et al. *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York, Raven Press, 1982. p 4.
- 10.- MARONI E and MARKOFF. Citados por Schmidt Janz D, Dam M, Richens A et al. (Eds) *Epilepsy, Pregnancy and the Child*: New York, Raven Press, 1982. p 4.
- 11.- ROSCISZEWSKA D; GRUDZINKA B. Influence of Pregnancy on the course of epilepsy. Neurol Neurochir Pol 20: 71, 1970.
- 12.- KNIGHT A H, RHIND E G. *Epilepsy and pregnancy: A study of 153 pregnancies in 59 patients*. Epilepsia 16: 99, 1975.
- 13.- MYGIND K I, DAM M, CHRISTIANSEN J. Phenytoin and phenobarbitone plasma clearance during pregnancy. Acta Neurol Scand. 54: 160, 1976.
- 14.- CANGER R, AVANZINI D, BATTINO D et al. Modifications of Seizure Frequency in Pregnant Patients with Epilepsy: A Prospective Study. In: Janz D, Dam M, Richens A et al. (Eds). *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York, Raven Press, 1982, pp 33-38.
- 15.- LOISEAU P, LEGROUX M, HENRY P. Citados por Schmidt in: Janz D, Dam M, Richens A et al. (Eds): *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York, Raven Press, 1982. p 4.
- 16.- MAURANGES: Citado por Schmidt, D. In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H and Schmidt D (Eds): *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York, Raven Press. Pág 4.
- 17.- SCHMIDT D. The effect of Pregnancy on the natural history of Epilepsy: Review of the literature. In: Janz D, Dam M, Richens A et al. (Eds): *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York, Raven Press, 1982, pp 3-14.
- 18.- LAIDLAW J, RICHENS A. *A textbook of Epilepsy*. New York, Churchill Livingstone, 1982.
- 19.- MONTOURIS G, FENICHEL G, Mac LAIN W. The pregnant epileptic: A review and recommendations. Arch Neurol 36: 601, 1979.
- 20.- DIMSDALE H. The epileptic in relation to pregnancy. Br Med J 2: 1147, 1959.
- 21.- REMILLARD G, DANSKY L, ANDERMANN E, ANDERMANN F. Seizure frequency during pregnancy and the puerperium. In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H and Schmidt D (Eds): *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York, Raven press, 1982. pp 15-26.
- 22.- SCHMIDT D, BECK-MANNAGETTA G, JANZ D, KOCH S. The effect of Pregnancy on the course of Epilepsy. A Prospective study. In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H and Schmidt D (Eds). *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York, Raven Press 1982. pp 39-49.
- 23.- BARDY A. Seizure Frequency on Epileptic woman during Pregnancy and Puerperium: Results of the Prospective Helsinki study. In: Janz D, Dam M, Richens A et al. (Eds): *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York, Raven Press, 1982. pp 27-31.

- 24.- HUHMAR E, JARVINEN P.A. Relation of epileptic symptoms to pregnancy delivery and puerperium. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 50: 49, 1961.
- 25.- NEWMARK M, PENRY K. Catamenial Epilepsy: A Review. *Epilepsia* 21: 281, 1980.
- 26.- KLEIN M, GOODFRIEND M J, SHFY I A. Status epilepticus and pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 72: 188, 1956.
- 27.- RAMSAY R E, STRAUSS R G, WILDER B J, WILLMORE L J. Status epilepticus in pregnancy: Effect of phenytoin malabsorption on seizure control. *Neurology* 28: 85, 1978.
- 28.- PHILBERT A, DAM M. The epileptic mother and her child. *Epilepsia* 23: 85, 1982.
- 29.- BRUNI J, WILLMORE L. Epilepsy and Pregnancy. *Can J Neurol Sci* 6: 345, 1979.
- 30.- NOGALES J. Epilepsia y Embarazo. *Boletín Hosp San Juan de Dios (Santiago)* 31: 130, 1984.
- 31.- BACKSTROM T. Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol Scand* 54: 321, 1976.
- 32.- FOWLER G W, JULIEN R M. Comparative study of estrogen-induced seizures. *Clin Res* 22: 213 A, 1974.
- 33.- LOGOTHETIS J, HARNER R, MORREL F, TORRES F. The role of estrogens in catamenial exacerbation of epilepsy. *Neurology* 9: 352, 1959.
- 34.- BOSSI L, ASSAEL B M, AVANZINI G et al. Plasma Levels and Clinical effects of antiepileptic drugs in pregnant epileptic patients and their newborns in: Johannessen S I, Morselli P L, Pippenger C E, Richens A, Schmidt D, Meinardi H. Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring. New York, Raven Press. 1980. pp 9-18.
- 35.- BARDY A H, HIILESMAA V K, TERAMO K. Serum phenytoin during pregnancy. Preliminary results of a prospective study in: *Advances in Epileptology*. Amsterdam, Swetz & Zeitlinger. 1978 pp 305-307.
- 36.- LANDON M J, KIRKLEY M. Plasma levels and excretion of diphenylhydantoin (phenytoin) during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 84: 76, 1977.
- 37.- PHILBERT A, DAM M. Antiepileptic drug disposition during pregnancy: Review of the literature in: Janz D, Dam M, Richens A et al. (Eds). *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York, Raven Press, 1982 pp 109-114.
- 38.- RATIN D, NAU H, JAGER-ROMAN F et al. Teratogenic and pharmacokinetic studies of primidone during pregnancy and in the off spring of epileptic women. *Acta Paediatr Scand* 71: 301, 1982.
- 39.- NOGALES J. Epilepsia y Embarazo. Estudio prospectivo: Informe preliminar de 11 casos. Trabajo comunicado en las Primeras Jornadas médicas del Hospital Dr Félix Bulnes C. 17 de diciembre, 1982. Santiago Chile.
- 40.- NOGALES J, DE MARINIS A, TENHAMM E et al. Revisión de algunos aspectos metodológicos en el Estudio de las Crisis Epilépticas durante el Embarazo: Trabajo presentado en el "Taller Epilepsia 86", Organizado por la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile. Santiago, agosto 7-9, 1986.

Agradecimientos. Se agradece al Profesor Dr Luis Strozzi V (Unidad de Bioestructura, División Ciencias Médicas Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile) por su estímulo y valiosa ayuda en la realización de esta publicación, al Profesor Dr Camilo Arriagada R (Servicio Neurología Hospital Barros Luco-Trudeau), por la revisión de este trabajo, al Prof Dr Francisco Cumsille (Unidad de Estadística Ciencias Médicas Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile), y a los Drs Alejandro de Marinis y Eugenio Tenhamm (Unidad de Bioestructura, División Ciencias Médicas Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile), por su inapreciable ayuda en el análisis estadístico, a la Señorita Elizabeth Montenegro por su ayuda bibliográfica y a la Señora Juana Salinas por su transcripción.

Reprint requests:

Dr Jorge Nogales G
Unidad de Bioestructura
División Ciencias Médicas Occidente
Facultad de Medicina
Universidad de Chile
Casilla 33052
Santiago de Chile.