

Antecedentes maternos de epilepsia, uso de anticonvulsivantes y anormalidades en recién nacidos.

Luis Fernando Pérez.

Postgrado de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador.

Resumen

Contexto: La exposición a fármacos anticonvulsivantes durante el embarazo supone un riesgo para el desarrollo de anormalidades y enfermedades neonatales.

Objetivo: Conocer la frecuencia de anomalías congénitas, restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) y peso bajo para la edad gestacional (PBEG) en hijos de mujeres epilépticas usuarias o no de medicación anticonvulsivante.

Diseño: Cohortes retrospectivo.

Lugar y sujetos: Setenta y cinco pacientes epilépticas (77.3% expuestas a fármacos anticonvulsivantes durante el embarazo y 22.7% no expuestas) ingresadas en etapa puerperal al Servicio de Patología Obstétrica del Hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora" durante el período 2002-2007. Un total de 75 mujeres sanas ingresadas durante el mismo período en salas de postparto normal fueron empleadas como grupo control.

Mediciones principales: Presencia de anomalías congénitas, RCIU y PBEG en los recién nacidos. Antecedentes de abortos, mortinatos y óbitos fetales en las mujeres.

Resultados: En los hijos de madres epilépticas la frecuencia de anomalías congénitas, RCIU y PBEG fue significativamente superior que en el grupo control (17.3% vs. 1.3%; $p < 0.001$). En el grupo de mujeres expuestas a fármacos fueron identificados dos casos de anomalías congénitas (microcefalia y labio fisurado más paladar hendido), tres de RCIU y cuatro de PBEG. Los antecedentes de abortos, mortinatos y óbitos fetales también fueron más frecuentes en las mujeres epilépticas que en el grupo control (53.3% vs. 14.6%; $p < 0.001$). No se encontraron diferencias entre las mujeres epilépticas expuestas y no expuestas a fármacos anticonvulsivantes.

Conclusiones: La frecuencia de anomalías congénitas, RCIU y PBEG, así como la presencia de óbitos fetales, abortos y mortinatos, es mayor en mujeres epilépticas. Sin embargo, la exposición a fármacos anticonvulsivantes parece no modificar sustancialmente la frecuencia de estos desenlaces.

Rev Fac Cien Med (Quito) 2007; 32: 91-94.

Palabras clave

Anormalidades congénitas, Enfermedades neonatales, Teratógenos, Anticonvulsivantes, Epilepsia, Embarazo.

Recibido: 09 - Mayo - 2007

Aceptado: 20 - Julio - 2007

Dirección para Correspondencia: Dr. Luis Fernando Pérez.

E-mail: capi-perez@hotmail.com

Introducción

La teratogénesis consiste en la producción de alteraciones físicas o del desarrollo sobre el embrión en su fase de desarrollo, como consecuencia de una afectación en el ADN de las células somáticas y por lo tanto no sujeta a transmisión hereditaria. Algunos autores han ampliado esta definición para incluir falla en la implantación y aborto, muerte fetal, defectos menores y mayores, y otros desenlaces post-natales como por ejemplo, problemas conductuales de base neurológica ^[1]. Los fármacos se encuentran entre los principales agentes teratogénos y el riesgo de anomalías congénitas es de aproximadamente 7%. La utilización de dos o más fármacos durante el embarazo aumenta al 15% este riesgo ^[2].

La exposición a fármacos anticonvulsivantes durante el embarazo se ha asociado con un incremento en el riesgo para el desarrollo de anomalías congénitas tales como defectos faciales, hipoplasia de los dedos y malformaciones cardíacas, entre otras ^[3-5]. Otros desenlaces evidenciables en neonatos, como la restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) y el peso bajo para la edad gestacional (PBEG) también se han descrito en hijos de mujeres usuarias de este tipo de fármacos ^[6, 7]. Sin embargo, también se han observado anomalías similares en pacientes epilépticas no expuestas a fármacos anticonvulsivantes durante su embarazo ^[5].

Este estudio tuvo el propósito de conocer la frecuencia en nuestro medio de estos desenlaces, tanto en los hijos de madres epilépticas usuarias de medicación anticonvulsivante durante su embarazo, como en los de mujeres no usuarias de estos tratamientos.

Sujetos y métodos

Con la aprobación del Comité Revisor Institucional del Hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora" (Quito) se realizó un estudio de cohortes retrospectivo con fuente documentada. Se incluyeron en el estudio todas las pacientes que durante el período comprendido entre enero del 2002 y enero del 2007, ingresaron al Servicio de Patología Obstétrica en etapa puerperal y que tenían diagnóstico de epilepsia.

La información de sus expedientes clínicos fue revisada en extenso, para definir su pertenencia a dos grupos de exposición distinta: a) mujeres epilépticas que recibieron tratamiento anticonvulsivante durante su embarazo, y b) mujeres epilépticas que no recibieron estos tratamientos. Para conformar un grupo de control, se seleccionaron al azar los expedientes de un número similar de mujeres sanas, ingresadas durante el mismo período de estudio en las salas de postparto normal.

En los tres grupos de estudio fue revisada la información de los recién nacidos, con particular interés en los hallazgos del examen físico y otras valoraciones realizadas por el personal del Departamento de Neonatología. Se regis-

tró la presencia de los desenlaces (anomalías congénitas, RCIU, PBEG) objeto del estudio. Finalmente, en los expedientes de las madres también se revisó la frecuencia de abortos, mortinatos y óbitos fetales.

La frecuencia de estos desenlaces fue comparada entre los grupos de estudio mediante la prueba de χ^2 considerando un resultado $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Durante el período de estudio pudo identificarse un total de 75 pacientes epilépticas que ingresaron en el Servicio de Patología Obstétrica. De estas el 22.7% ($n=17$) no habían estado expuestas a fármacos anticonvulsivantes durante su embarazo. El 77.3% ($n=58$) de las demás estuvieron expuestas a los tratamientos pero con diferente duración: regular a lo largo de todo el embarazo ($n=28$; 48.3%), consumo irregular ($n=16$; 27.6%) y suspensión temprana del tratamiento ($n=14$; 24.1%).

La edad materna mayor a 35 años fue similar entre las pacientes epilépticas (expuestas [5.1%] y no expuestas [5.8%] a fármacos) y mujeres sanas (8%). Una edad gestacional al momento del parto menor a las 37 semanas se encontró en el 27.5%, 23.5% y 14.6% de los grupos respectivamente.

En los recién nacidos de madres epilépticas la frecuencia de desenlaces objeto del estudio fue significativamente superior que en el grupo control (17.3% vs. 1.3%; $p < 0.001$). En el grupo de mujeres expuestas a fármacos anticonvulsivantes, un total de nueve casos (15.5%) fueron identificados: dos anomalías congénitas (3.4%), tres RCIU (5.2%) y cuatro PBEG (6.9%).

Una de las malformaciones correspondió a microcefalia y tuvo lugar en el hijo de una mujer que utilizó irregularmente fenobarbital durante el embarazo. El segundo caso fue de labio fisurado más paladar hendido, en una mujer que consumió de forma regular carbamazepina y midazolam. En los menores con RCIU se determinó que sus madres habían utilizado durante todo el embarazo carbamazepina (dos casos) y fenitoína (un caso). En los cuatro casos de PBEG el fármaco utilizado fue carbamazepina y su consumo fue regular a lo largo del embarazo en dos mujeres, irregular en otra y solamente una mujer había suspendido el consumo al enterarse que estaba embarazada.

En el grupo de mujeres epilépticas pero no expuestas a los fármacos, hubo un total de cuatro casos (23.5%) correspondientes a dos recién nacidos con RCIU (11.7%), uno con PBEG (5.8%) y sólo se encontró una malformación congénita (5.8%) del tipo aurícula única. En el grupo control se identificó solamente un caso de RCIU (1.3%).

Los antecedentes de abortos, mortinatos y óbitos fetales también fueron más frecuentes en las mujeres epilépticas que en aquellas del grupo control (53.3% vs. 14.6%; $p < 0.001$). No hubo diferencias significativas de estos antecedentes entre las mujeres epilépticas expuestas a

fármacos anticonvulsivantes y las no usuarias (53.4% vs. 52.9%). Sin embargo, en comparación con el grupo de mujeres sanas, en el grupo expuesto a fármacos anticonvulsivantes (53.4% vs. 14.6%; $p < 0.001$) y en el grupo de epilépticas no expuestas (52.9% vs. 14.6%; $p < 0.01$) los hallazgos fueron estadísticamente significativos.

Discusión

En este estudio la frecuencia de anomalías congénitas, RCIU y PBEG, así como la presencia de óbitos fetales, abortos y mortinatos, fue mayor en las madres epilépticas expuestas a tratamiento anticonvulsivante y en las mujeres epilépticas no expuestas a estos fármacos, que en las pacientes del grupo control. Sin embargo, no se encontraron diferencias de estos desenlaces entre los dos grupos de mujeres epilépticas.

La dirección de estos resultados es algo diferente a la de los hallazgos de Holmes y colaboradores, quienes estudiaron de forma retrospectiva a los hijos de madres epilépticas e informaron que existe un patrón de anomalías físicas cuando tomaron anticonvulsivantes durante el embarazo; sin embargo, en los hijos de pacientes que no consumieron estos fármacos no detectaron una mayor frecuencia de anomalías en comparación con los hijos de mujeres sanas^[8].

El fármaco más utilizado en el grupo de pacientes que presentaron un hijo con alguno de los desenlaces estudiados fue la carbamazepina. La presencia de labio fisurado y paladar hendido se ha asociado al consumo de este fármaco^[3, 9], al igual que el RCIU y la disminución del peso al nacer^[6, 10, 11]. La asociación de microcefalia y fenobarbital también ha sido descrita^[12]. El incremento en el número de mortinatos y óbitos fetales en las mujeres epilépticas ha sido previamente observado por otros autores^[13] y los resultados de este estudio son coincidentes con los mismos.

Por el tipo de estudio realizado es difícil demostrar que los fármacos anticonvulsivantes fueron responsables de una anomalía presente al nacimiento, debido a las diferentes características de las pacientes (por el tipo y severidad de la epilepsia), los diferentes fármacos antiepilépticos y su forma de consumo^[14]. Algunas de las pacientes epilépticas de este estudio habían abandonado el tratamiento o lo utilizaron de forma irregular.

Aunque el consumo de fármacos en el embarazo supone una preocupación, en el caso de las pacientes epilépticas el beneficio de continuar el tratamiento supera el riesgo del apareamiento de una anomalía congénita^[13, 15], más aún si se previene el mecanismo antifolato producido por los fármacos antiepilépticos con la administración de ácido fólico un mes previo y dos posteriores a la concepción^[16].

Agradecimiento

Al Hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora" por las facilidades brindadas para realizar este estudio.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por el autor.

Referencias

1. Vickers M, Brackley K. Drugs in pregnancy. *Current Obstetric & Gynaecology* 2002; 12: 131-37.
2. Shehata HA, Nelson-Piercy C. Drugs in pregnancy. Drugs to avoid. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 971-86.
3. Wide K, Winbladh B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in uterus, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004; 93: 174-76.
4. Adab N. Birth defects and epilepsy medication. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 833-45.
5. Ornov A. Neuroteratogens in man: an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 214-26.
6. Wide K, Winbladh B, Tomson T, Källén B. Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: observations spanning 25 years. *Epilepsia* 2000; 41: 854-61.
7. Kini U, Abad N, Vinten J, Fryer A. Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 9: F90-95.
8. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, Ryan LM. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1132-38.
9. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 9-17.
10. Samrén EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 981-90.
11. Mastroiacovo P, Bertollini R, Licata D. Fetal growth in the offspring of epileptic women: results of an Italian multicentric cohort study. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 110-14.
12. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2005; 4: 781-86.
13. Yerby MS, Kaplan P, Tran T. Risk and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004; 71 (Suppl 2): S25-37.
14. Lateef TM, Neson KB. In uterus exposure to antiepileptic drugs: teratogenicity and neonatal morbidity. *Curr Neurol Neurosci Res* 2007; 7: 133-38.
15. Yerby MS. Epilepsy and pregnancy. New issues for an old disorder. *Neurol Clin* 1993; 11: 777.
16. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or mul-

tivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

Summary

Maternal epilepsy, exposure to anticonvulsants and new born abnormalities.

Pérez LF.

Rev Fac Cien Med (Quito) 2007; 32: 91-94.

Context: Maternal exposure to anticonvulsant drugs is a well know cause of congenital abnormalities and neonatal disease. **Aim:** To determine the frequency of congenital abnormalities, small-for-gestational age neonates and intra-uterine growth restriction in children who their mothers has, or not, taken anticonvulsant drugs. **Design:** Retrospective cohort study. **Setting and Participants:** Seventy five mothers with epilepsy (77.3% exposed and 22.7% not exposed to anticonvulsant drugs during pregnancy) admitted from 2002 to 2007 to the post-delivery Obstetric Pathology ward at Hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora", Quito-Ecuador. 75 healthy post-delivery mothers admitted in the same period were used as con-

trol group. **Main Outcomes Measures:** Presence of congenital abnormalities in newborns, signs of intra-uterine growth restriction and small-for-gestational age neonates. Maternal history of spontaneous abortion and fetal death. **Results:** Frequency of outcomes (congenital abnormalities, small-for-gestational age neonates and intra-uterine growth restriction) was higher in the epileptic pregnant women group than in control group (17.3% vs. 1.3%; $p<0.001$). In mothers exposed to anticonvulsant drugs were identified two cases of congenital abnormalities (microcephaly and other with cleft lip/palate), three cases of intra-uterine growth restriction and four small-for-gestational age neonates. The clinical history of spontaneous abortion and fetal death was more frequently noted between women with epilepsy than in controls (53.3% vs. 14.6%; $p<0.001$). There were not statistical differences in outcomes between women exposed, or not, to anticonvulsants. **Conclusions:** Frequency of new born abnormalities as well as positive medical history of spontaneous abortion and fetal death is higher among epileptic women. However, it seems there are not differences regarding to anticonvulsants consumption.

Key words: Congenital abnormalities, Neonatal disease, Teratogens, Anticonvulsants drugs, Epilepsy, Pregnancy.

La Declaración de Ginebra: Hipócrates redivivo en la declaración de fidelidad profesional de los médicos ecuatorianos. Parte II y final.

Víctor Manuel Pacheco.

Cátedra de Humanidades Médicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador.

Resumen

El Juramento Hipocrático es un documento sacerdotal con una orientación ética hacia una beneficencia de carácter paternalista, que obliga a beneficiar al enfermo según la capacidad, entendimiento y juicio del médico. En 1948 la Asociación Médica Mundial, en la búsqueda del cumplimiento de su objetivo de alcanzar los niveles más altos posibles en conducta ética y atención médica en la profesión, redactó una versión actualizada del compromiso profesional de los médicos, clara y directamente fundamentada en el Juramento Hipocrático: la Declaración de Ginebra. La Asociación Médica Mundial recomendó la adopción de esta fórmula de profesión a las escuelas de medicina y así lo han hecho las Facultades de Medicina del Ecuador.

Si bien la Declaración tiene una relación consciente con el Juramento y es explícita en señalar que el primer deber del médico es con la salud del paciente, difiere de éste en algunos puntos: intenta que la confidencialidad sea claramente protegida y sin excepciones, no es explícita en relación al aborto y la eutanasia, la prohibición de la práctica quirúrgica desaparece y se establece implícitamente el deber de defender los derechos de los pacientes.

La Declaración de Ginebra promueve también un sentido de unidad y uniformidad en la práctica universal de la medicina, a más de procurar estándares similares de autoestima entre los médicos. Además, tiene como característica la búsqueda de la adherencia, respeto y defensa de los Derechos Humanos. Todos estos son los compromisos que en declaración pública de fidelidad profesional adquieren los médicos ecuatorianos al momento de su graduación.

Rev Fac Cien Med (Quito) 2007; 32: 95-100.

Palabras Clave

Bioética, Ética médica, Ética profesional, Códigos de ética, Juramento Hipocrático, Declaración de Ginebra.

Recibido: 14 - Marzo - 2007

Aceptado: 21 - Marzo - 2007

Correspondencia: Dr. Víctor M. Pacheco. Cátedra de Humanidades Médicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador. Iquique N12-121 y Sodiro. Quito - Ecuador. **E-mail:** vpacheco@superban.gov.ec
