

Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Coello", Holguín

EFFECTOS TERATOGENICOS DE LA CARBAMAZEPINA

Dr. Eduardo A. Ferrer Casero,¹ Dr. Orlando Rodríguez Fernández,² Dr. Manuel Richelme Fabrè,³ Dr. Rafael Llauradó Robles,⁴ Dra. Georgina Reyes Sánchez⁵ y Lic. Jaime Cruz Font⁶

RESUMEN: Se realizó un estudio epidemiológico prospectivo sobre los efectos teratogénicos de la carbamazepina, en el servicio de Neurología y Neurocirugía del hospital provincial "Vladimir I. Lenin" de Holguín, durante los años 1992-1998. Se seleccionaron las gestantes epilépticas tratadas con régimen de monoterapia o politerapia. Se constituyó un grupo control con gestantes no epilépticas, procedentes de la consulta de Teratología Clínica del Centro provincial de Genética. Se comprobó que todas las gestantes recibieron tratamiento periconcepcional con 1 mg/d de ácido fólico y seguimiento ulterior de 5 mg, hasta las 20 sem, cuando continuaron con suplemento vitamínico de prenatal. Se halló que la calidad reproductiva fue desfavorable en la historia obstétrica precedente, con alto índice de abortos provocados, espontáneos, incidencia de rivanol por malformaciones congénitas y mortalidad fetal tardía. En las gestaciones propósitos, se obtuvieron tasas de 7,4 % para los abortos espontáneos en ambos regímenes terapéuticos y de 3,7 %, respectivamente para las interrupciones de malformaciones congénitas por el método de rivanol, que se correspondieron con cardiopatías congénitas complejas. No hubo muertes fetales tardías. El grupo control no tuvo fracasos gestacionales. La somatometría al nacer estuvo dentro de límites normales, aunque la circunferencia cefálica alcanzó valor de 32,6 cm, para el grupo de politerapia. La carbamazepina, en régimen terapéutico de monoterapia y politerapia alcanzó la misma expresión teratogénica, provocó abortos espontáneos y cardiopatías congénitas complejas, mientras en régimen de politerapia afectó el desarrollo de la circunferencia cefálica y, en menor grado, el valor del peso y la talla.

DeCS: CARBAMAZEPINA/efectos adversos; CARBAMAZEPINA/uso terapéutico; EPILEPSIA/quimioterapia; COMPLICACIONES DEL EMBARAZO; ANOMALIAS INDUCIDAS POR DROGAS; QUIMIOTERAPIA COMBINADA.

¹ Especialista de II Grado en Embriología. Profesor Auxiliar.

² Especialista de II Grado en Neonatología. Instructor.

³ Especialista de I Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Asistente.

⁴ Especialista de II Grado en Pediatría. Instructor.

⁵ Especialista de I Grado en Psiquiatría.

⁶ Master en Informática. Profesor Asistente.

Las drogas anticonvulsivas (DAC) han sido asociadas a las malformaciones congénitas en el ser humano, porque se ha reportado su alta incidencia en las descendencias de gestantes epilépticas tratadas al efecto,¹⁻³ pero es necesario su empleo para prevenir y controlar las crisis convulsivas durante la gestación, por la cual es necesario seleccionar la DAC que ofrezca mayor información sobre el menor riesgo teratogénico en este tipo de pacientes.

La CBZ, atendiendo a su eficacia, tolerabilidad y baja capacidad teratogénica asociada a la terapéutica suplementaria con folato, ha sido de elección en el control de las crisis convulsivas en gestantes epilépticas, porque tanto en régimen de monoterapia como de politerapia, sus efectos teratogénicos han sido reportados inferiores al de otras DAC como: valproato, pirimidona, fenitoína e hidantoínas, entre otras.⁴⁻⁶

La CBZ está incluida en la clasificación D, según categorías establecidas por la FDA para los fármacos en relación con su potencial teratogénico, ya que se han reportado evidencias de teratogenicidad en seres humanos, pero por los resultados beneficiosos obtenidos con su terapéutica, es aceptable su uso en la clínica neurológica, cumpliendo el principio de consentimiento informado sobre riesgos y beneficios de su empleo.^{2,4,7-9}

El objetivo de este trabajo es evaluar la expresión de los efectos teratogénicos de la CBZ en régimen de monoterapia y politerapia sobre el producto de la concepción en gestantes epilépticas.

Métodos

Se seleccionaron 54 gestantes epilépticas tratadas con CBZ, procedentes de la consulta de epilepsia del servicio de Neurología y Neurocirugía del hospital provin-

cial "Vladimir I. Lenin" de Holguín, en los años 1992-1998. Se confeccionó un grupo con régimen terapéutico de monoterapia (n=27; X= 25,7 años de edad) y otro grupo con régimen terapéutico de politerapia (n=27; X= 22,5 años de edad). El régimen terapéutico de monoterapia excluyó asociación de CBZ con otras DAC. De manera especial, en la politerapia no se incluye la asociación con valproato de sodio o de magnesio. Se compararon las observaciones de los resultados, con un grupo control, constituido por gestantes no epilépticas que no fueron tratadas con DAC durante la gestación (n= 26; X= 25,0 años de edad), procedentes de la Consulta de Teratología clínica del Centro provincial de Genética de Holguín, en el mismo período. Las gestantes epilépticas fueron atendidas para su preparación clínica y psicológica en dirección reproductiva, sobre la base de sus antecedentes de fracasos gestacionales, por un equipo médico multidisciplinario, para decidir el mejor momento para la elección de la concepción en relación con el control de las crisis convulsivas y para el asesoramiento genético en riesgo teratológico. Se aplicó suplemento vitamínico periconcepcional con ácido fólico, hasta las 20 sem de gestación y se continuó con tabletas prenatales hasta el término de la gestación, determinación de alfafetoproteína a las 16 sem de gestación, ecografía genética para descartar defectos estructurales fetales entre las 20 y 24 sem y ecografía fetal para explorar desarrollo biométrico en el último trimestre.

Para evaluar el efecto teratogénico de la CBZ en régimen de monoterapia y de politerapia estudiamos los indicadores obstétricos: abortos provocados, abortos espontáneos, interrupciones por rivanol y mortalidad fetal tardía.

Resultados

El panorama retrospectivo del universo de gestantes estudiadas muestra (tabla 1), que la tasa de abortos provocados fue de 15,2 y 3,6 % para los grupos de monoterapia y de politerapia, respectivamente; y de 9,5 % para el grupo control. El aborto espontáneo incidió con tasas de 6,3 y 6,8 %, respectivamente, para los grupos de monoterapia y politerapia, mientras que en el grupo control correspondió a 2,3 %. No hubo incidencia de rivanol en los grupos de monoterapia ni en el control; mientras que en el grupo de politerapia fue del 0,5 %. La mortalidad fetal tardía no reportó incidencia en el grupo de monoterapia, mientras que en el de politerapia la tasa fue de 0,5 % y en el grupo control 1,0 %.

En el estudio de las gestaciones propósitos (tabla 2), los indicadores obstétricos expresan que no hubo incidencia de

abortos provocados; mientras que los abortos espontáneos incidieron con tasas de 7,4 %, respectivamente en ambos grupos de monoterapia y de politerapia, no se reportaron estos casos en el grupo control. Por diagnóstico prenatal fue detectado un caso de cardiopatía congénita compleja interrumpido por el método de rivanol que incidió con tasas de 3,7 % en cada grupo de estudio, mientras que en el control no se reportó incidencia.

La mortalidad fetal tardía no tuvo incidencia en los grupos de estudio ni el control.

En la evaluación antropométrica, el peso promedio fue superior a 2 500 g, se observó que en los grupos de estudio, el menor peso correspondió al régimen de politerapia con 2 901 g (tabla 3). En relación con la talla, el grupo de monoterapia registró un valor promedio de 51,5 cm. La circunferencia cefálica fue 33,6 cm en el grupo de monoterapia.

TABLA 1. Antecedentes de fracasos gestacionales

Datos indicadores obstétricos	Monoterapia		Politerapia		Control	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Abortos provocados	29	(15,2)	7	(3,6)	18	(9,5)
Abortos espontáneos	12	(6,3)	13	(6,8)	5	(2,6)
Rivanol	-	(-)	1	(0,5)	-	(-)
Mortalidad fetal tardía	-	(-)	1	(0,5)	2	(1,0)

Fuente: Sección de Teratología-Embriología. Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Coello", Holguín.

TABLA 2. Fracasos gestacionales en gestaciones propósitos

Datos indicadores obstétricos	Monoterapia		Politerapia		Control	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Abortos provocados	-	(-)	-	(-)	-	(-)
Abortos espontáneos	2	(7,4)	2	(7,4)	-	(-)
Rivanol	1	(3,7)	1	(3,7)	-	(-)
Mortalidad fetal tardía	-	(-)	-	(-)	-	(-)

Fuente: Sección de Teratología-Embriología. Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Coello", Holguín.

TABLA 3. Evaluación antropométrica del producto de la concepción

Indicadores	Monoterapia	Politerapia	Control
Peso	2 968	2 901	3 085
Talla	51,5	49,8	50,9
Circunferencia cefálica	33,6	32,6	33,7

Fuente: Sección de Teratología-Embriología. Facultad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Coello”, Holguín.

Discusión

El uso de medicamentos durante la gestación, constituye un riesgo teratogénico de especial significación por los efectos indeseables que suelen producir sobre el desarrollo prenatal, como son: muerte del producto de la concepción, malformaciones congénitas, retardo del crecimiento y desarrollo prenatal y/o trastornos funcionales,^{1,7,8,10} situación muy especial para el neurólogo que debe prescribir DAC a las gestantes epilépticas para el control de sus crisis, lo que exigió de nuestro equipo de trabajo, la adopción de medidas y cuidados especiales durante la preparación preconcepcional y el seguimiento de la gestación, para disminuir o paliar la incidencia de riesgos teratogénicos. En el análisis de nuestros resultados se observa que fue eliminada la incidencia de abortos provocados dentro del cuadro de los fracasos gestacionales en el estudio de las gestaciones propósitos para los grupos de tratados con CBZ (tablas 1 y 2), gracias al trabajo de prevención y promoción de salud preconcepcional efectuado sobre el universo de estudio. En el análisis de los antecedentes de fracasos gestacionales, el aborto espontáneo incidió en forma desfavorablemente alta en el grupo de gestantes epilépticas, alcanzó tasas de 6,3 y 6,8 % para los regímenes de monoterapia y de politerapia, respectivamente, con valor

superior para el segundo grupo, a diferencia del grupo control que tuvo una magnitud inferior de 2,6 %; de lo cual se infiere que hubo expresión de actividad teratogénica diferencial entre el grupo control y el de gestantes epilépticas. Nuestra observación es reforzada por el comportamiento de las tasas coincidentes de abortos espontáneos en el estudio de las gestaciones propósitos, a pesar de la terapéutica suplementaria con ácido fólico, donde se obtuvieron valores de 7,4 % para monoterapia y politerapia, y también tasas coincidentes de rivanol con 3,7 %, respectivamente, a diferencia del grupo control donde no incidieron ni abortos espontáneos ni rivanol (tabla 2). Nuestros resultados coinciden con estudios epidemiológicos realizados al efecto, que confirman que los hijos de gestantes epilépticas presentan mayor riesgo teratogénico que los hijos de madres no epilépticas.^{2,11,12} Así mismo, observamos que bajo un mismo régimen especial de cuidado, seguimiento preconcepcional y prenatal, se manifestó la expresión teratogénica de la CBZ en ambos regímenes terapéuticos con la misma magnitud; en este sentido, nuestros resultados no coinciden con estudios epidemiológicos realizados al respecto, que reportan mayor expresividad teratogénica en el régimen de politerapia que en el de monoterapia en gestantes tratadas con CBZ.¹³⁻¹⁵

La mortalidad fetal tardía no tuvo significación en la expresión teratogénica de la CBZ, pues aunque incidió con magnitudes de 0,5 y 1,0 % respectivamente, para los grupos de régimen de politerapia y control en el estudio de antecedentes de fracasos gestacionales (tabla 1), no tuvo incidencia para los grupos en el estudio de las gestaciones propósitos (tabla 2).

En los resultados de la evaluación antropométrica, el peso alcanzó valor promedio mayor de 2 500 g, se observa que en los grupos estudiados, el menor valor correspondió al régimen de tratamiento con politerapia 2 901 g (tabla 3). En relación con la talla, los resultados obtenidos son considerados dentro de los límites normales (49 ± 2 cm), el menor valor correspondió al grupo de politerapia con 49,8 cm (tabla 3). Los resultados en el estudio de la circunferencia cefálica, aunque se corresponden con los valores normales (34 ± 2 cm), fueron severamente afectados en el régimen de politerapia con 32,6 cm. Nuestros resultados en la evaluación antropométrica no experimentan variacio-

nes con respecto a las curvas de crecimiento y desarrollo intrauterino de Usher,¹⁶ aunque ha sido reportado la reducción del peso y la talla al nacer, en hijos de gestantes tratadas con CBZ.^{15,17} En nuestro trabajo, se observa que el régimen de politerapia alcanzó mayor reducción de la evaluación antropométrica que el de monoterapia, lo cual ha sido reportado como expresión teratogénica de la CBZ en hijos de madres epilépticas tratadas con régimen de politerapia durante la gestación.^{13,15,18}

En conclusión, pudimos comprobar que la CBZ en regímenes de monoterapia y politerapia se comportó con la misma expresión teratogénica, produjo abortos espontáneos y cardiopatías congénitas, pero en regímenes de monoterapia no afectó la talla, el peso ni la circunferencia cefálica del producto de la concepción. Empleada en régimen de politerapia se comportó con expresión teratogénica al afectar el desarrollo de la circunferencia cefálica del producto de la concepción y, en menor grado, influir en la reducción del peso y la talla.

SUMMARY: A perspective epidemiological study on the teratogenic effects of carbamazepine was carried out in the Neurology and Neurosurgery Department of "Vladimir Ilich Lenin" provincial hospital in Holguín from 1992 to 1998. Epileptic pregnant women treated with monotherapy or combined therapy were selected for the study. Also a control group of non-epileptic pregnant women from the clinical teratology service of the provincial center of genetics participated in it. It was demonstrated that all the pregnant women received periconceptional treatment at a dose of 1 mg of folic acid per day and further follow-up with 5 mg up to the 20th week of gestation when they continued to receive prenatal vitamin supplement. It was found that the reproductive quality was negative in the previous obstetric history of these women because of a high rate of induced abortions, miscarriages, incidence of rivanol in pregnancy terminations because of congenital malformations and late fetal mortality. In the studied pregnancies, rates of 7.4% for miscarriages under both therapeutical regimes and of 3.7% for pregnancy terminations by the rivanol method due to congenital malformations were recorded. The malformations were complex congenital cardiopathies. There was no late fetal death. The control group did not present gestational failures. Somatometry at birth was within standard limits, but the head circumference reached 32,6 cm in the neonates of the group of women under combined therapy. Carbamazepine administered in monotherapy or combined

therapy had the same teratogenic expression, caused miscarriages and complex congenital cardiopathies whereas when it was administered in combined therapy, it affected the development of head circumference and in lesser extent, the weight and size figures.

Subject headings: CARBAMAZEPINE/adverse effects; CARBAMAZEPINE/therapeutic use; EPILEPSY/drug therapy; PREGNANCY COMPLICATIONS; ABNORMALITIES; DRUG- INDUCED; DRUG THERAPY, COMBINATION.

Referencias bibliográficas

1. Saddler TW. Malformaciones congénitas: principios de la teratología En: Langman. 7 ed. México, DF: Ed. Médica Panamericana, 1999:124.
2. Torres LC. Epilepsia y embarazo. Riesgos y beneficios del tratamiento anticonvulsivo. Ginecol Obstet Mex 1995;63(7):282-6.
3. Kaneko S. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. Epilepsy Res 1999;33(2-3):145-58.
4. L'Association pharmaceutique canadienne. En: Compendium des produits et specialites pharmaceutiques; produced by Mc Niel. Canada: Vingt-Huitieme; 1993:354-7.
5. Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. Neurology 1998;51(5 Suppl 4):21-7.
6. Al Bunyan M, Abo-Talib Z. Outcome of pregnancies in epileptic women. A study in Saudi Arabia. Seizure 1999;8(1):26-9.
7. Vega EE. Nuevos fármacos y nuevos usos para fármacos conocidos, precauciones durante embarazo. Rev Farm Puerto Rico 1993-94;53(1):19-22.
8. Kogut NN. Status metric analysis of epidemiological data on congenital developmental defects caused by environmental pollution. Vestin Ross Akad Med Nauk 1992;(3):51-4.
9. Wilder BJ. Pharmacokinetics of Valproate and carbamazepine. J Clin Psychopharmacol 1992;12(1 Suppl):64-8.
10. Estler CJ. Pharmakologische Grundlagen der Arzneimittel-Verordnung in der Schwanger-schaft. Z Arztl Fortbild Jena 1995;89(7):743-8.
11. Lindhout D. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. Neurology 1992;42(4 Suppl 5):94-110.
12. Durner M. Is there genetic relationship between epilepsy and birth defects? Neurology 1992;42(Suppl 5):63-7.
13. Laine-Cessac P. Etude retrospective non controle de 75 grossesses chez des femmes epileptiques traites. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1995;24(5):537-42.
14. Howe AM. Prenatal exposure to phenytoin, facial development and possible role for vitamin K. 1995;58(3):238-44.
15. Bertollini R. Anticonvulsant drugs in monotherapy. Effect on the fetus. Eur J Epidemiol 1987;3:164-71.
16. Usher R, Mc Lean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25-44 weeks of gestation. J Pediatr 1969;74:901-6.
17. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams V. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. N Engl J Med 1989;320:166-6.
18. Glastone DJ. Course of pregnancy and fetal outcome following maternal exposure to carbamazepine and phenytoin: a prospective study. Reprod Toxicol 1992;6:257-61.

Recibido: 11 de mayo de 2001. Aprobado: 2 de octubre de 2001.

Dr. *Eduardo A. Ferrer Casero*. Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Coello", Holguín, Cuba.