

ESTUDIO TERATOGENICO DEL GABAPENTIN EN RATONES

DÍAZ A., Santiago & RUÍZ A., Claudia.
U. E. COLEGIO SALESIANO "SAN LUIS",
MÉRIDA, EDO. MÉRIDA, 2005

RESUMEN

Desde el desastre de la Talidomida, los investigadores han tratado de probar los efectos teratogénicos de otros fármacos, pero debido a la numerosa oferta de estos, no se ha podido conocer las propiedades de todos los medicamentos. Sin embargo, existe una clasificación de los medicamentos que los divide en cinco categorías (A, B, C, D y X).

El Gabapentín es un fármaco anticonvulsionante que se estudió en ratones a fin de conocer sus efectos en los fetos. Para esto se utilizaron 19 ratones blancos 15 hembras y 4 machos. Se realizó el apareamiento colocando 3 hembras y 1 macho en jaulas individuales. Las hembras se revisaron diariamente durante la tarde, para buscar la presencia de un tapón vaginal considerado como signo de cópula

El fármaco a estudiar fue el Gabapentín, cápsulas de 400mg. Mientras que para el grupo control se utilizó una solución de Cloruro de Sodio al 0,9%. La vía de administración empleada fue la subcutánea. Los ratones elegidos como preñadas, fueron sacrificadas el día 19 de gestación por medio de dislocación cervical. Se les practicó laparotomía con el fin de exteriorizar el útero y observar las anomalías. Las más comunes fueron deficiencia del crecimiento y muerte fetal, también se observó un hematoma en el grupo control C, sin embargo la significación estadística indica que los resultados de las anomalías pueden deberse a la casualidad.

Palabras Clave: fármacos, teratogénesis, embarazo, malformaciones, anomalías, Gabapentín, ratones.

INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad, los defectos congénitos han preocupado a toda la población. El deseo que tienen todas las madres de tener un hijo saludable se ha visto en muchos casos opacados por este infortunio, en ocasiones arruinando la vida del infante y de su familia ya que deben atravesar por el sufrimiento de someterse a numerosas y difíciles intervenciones quirúrgicas para poder subsanar un poco esta situación.

Las anomalías congénitas tienen diversas causas que pueden incluir a la predisposición genética, defectos cromosómicos, acción del medio ambiente en el que se desarrolle el feto, ingestión de fármacos durante el período de gestación, entre otras causas. De hecho,

en la actualidad todavía se desconoce la causa de casi el 70% de las anomalías congénitas.

Por otra parte, la dependencia de la población al consumo de medicamentos para aliviar sus dolencias se ha incrementado notablemente en el transcurso de la historia. En el caso de las mujeres embarazadas, se ha conocido que el promedio de medicamentos que ingieren durante esta época es alrededor de 11 medicamentos distintos de los cuales una parte son automedicados. Este uso descontrolado de drogas ha aumentando la frecuencia de aparición de malformaciones congénitas de los infantes nacidos por el hecho de que dichas drogas poseen efectos teratogénicos.

La primera problemática a gran escala que se generó en el mundo fue la ocasionada por la Talidomida, una droga con efectos sedativos e hipnóticos que ocasionó la muerte fetal y malformaciones mayores en miles de niños. A partir de esta polémica se le dedicó mayor atención al estudio de los medicamentos sobre los embriones.

Los anticonvulsivos son medicamentos que no se recomienda utilizar durante el embarazo ya que en muchos de ellos se han observado casos de malformaciones en los recién nacidos cuyas madres los tomaron. En algunos casos, puede que el efecto terapéutico sobre la madre justifique su uso, pero esto supone una controversia al momento de usarlos. James L. Schardein (1976) señala:

Zellweger calculó que la tasa de malformaciones es de 4,2% entre los infantes cuyas madres recibieron terapia anticonvulsiva, comparado de un 2 a un 3,2% de incidencia en la población infantil general. La hidrocefalia y labio o paladar hendido fueron de tres a cinco veces más frecuentes que en la población grande. La hipospadia y hernia diafragmática fueron un poco más frecuente que lo normal. Speidel y Meadow descubrieron que la incidencia de malformación entre el resultado de madres tratadas con anticonvulsivos abarcaba de un 4 a 15%, con una incidencia promedio de 7% reportadas en nueve principales observaciones.

El Gabapentín es un anticonvulsivo que según la literatura revisada no se señalan sus efectos teratogénicos por lo que esta investigación desea determinar si, como los otros medicamentos, éste posee efectos adversos sobre el infante. Se considera un tópico de importancia ya que hay en la

población un número considerable de mujeres que sufren de epilepsia y deben utilizar anticonvulsivos para evitar ataques, entre estos se encuentra el gabapentín por lo que se creyó pertinente realizar el estudio teratogénico.

El tipo de investigación aplicada en el trabajo fue explorativa, ya que se deseaba conocer la manera en que la droga actuaría sobre los ratones y sus crías para tener una visión más clara de los riesgos que pudiera suponer el uso de este anticonvulsivo en mujeres embarazadas.

El diseño de la investigación fue experimental y documental. Experimental porque se manipularon individuos en el estudio y documental porque se realizó una revisión bibliográfica para conocer más a fondo el tema en cuestión.

JUSTIFICACIÓN:

El motivo por el cual se ha querido realizar esta investigación se debe a la preocupación que se tiene con respecto a las numerosas madres que toman medicaciones sin consultar a un especialista colocando en peligro la salud de su hijo. El problema toma mayor importancia sobre todo en el caso de las mujeres que debe tomar anticonvulsivos o que se encuentran en tratamiento con estas drogas, ya que las malformaciones que pueden ocurrir en el infante pueden marcar de por vida tanto a éste como a su familia. Por lo que se debe tener mayor precaución al momento de tomar este tipo de medicamentos.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

Investigación Experimental: los estudios fueron realizados en ratones de laboratorio en los cuales se aplicó el medicamento y se estudiaron sus efectos.

Población y muestra:

(a) Material Biológico:

Para la realización de la investigación se utilizaron 19 ratones blancos (*Mus Musculus*), de la cepa NMRI 15 hembras y 4 machos, con edades comprendidas entre las 14 y 15 semanas.

Se realizó el apareamiento colocando 3 hembras y 1 macho en jaulas individuales. Las hembras se revisaron diariamente durante la tarde, para buscar la presencia de un tapón vaginal considerado como signo de cópula, el día de la aparición de dicho tapón se tomó como el día primero de gestación.

(b) Medicamentos y reactivos:

El fármaco a estudiar fue el Gabapentín, Laboratorio Substantia / Parker Davis, cápsulas de 400mg. Mientras que para el grupo control se utilizó una solución de Cloruro de Sodio al 0,9%.

(c) Diseño Experimental:

Los ratones considerados como embarazadas (observación de tapón vaginal), se dividieron al azar en cuatro grupos, dos grupos control y dos grupos experimentales, asignándolos en forma alterna.

La vía de administración empleada fue la subcutánea. Las dosis se administraron de la siguiente manera:

- El grupo experimental A se le administró Gabapentín los días 5 y 6 de la gestación.
- El grupo experimental B recibió la dosis de Gabapentín los días 5 al 12 de gestación.
- El grupo control C se le administró la solución salina los días 5 y 6 de la gestación.
- El grupo control D recibió la solución salina los días 5 al 12 de la gestación.

(d) Técnica quirúrgica:

Los ratones elegidos como preñadas, fueron sacrificadas el día 19 de gestación por medio de dislocación cervical, los ratones debieron ser sacrificados antes de que los fetos nacieran para evitar el canibalismo de los ratones madres con las crías nacidas con malformaciones. Se les practicó laparotomía, con el fin de exteriorizar el útero y valorar los siguientes parámetros:

- Número de ratones embarazadas.
- Número de implantaciones.
- Número de reabsorciones.
- Número de fetos vivos y fetos muertos.
- Peso fetal promedio.
- Malformaciones.

Estos datos fueron recolectados en tablas para realizar Estadística descriptiva, las diferencias se valoraron por la prueba de t no pareada o Chi cuadrado según fuera aplicable.

RESULTADOS Y ANÁLISIS.

El peso inicial de los ratones pertenecientes al grupo A fue 30,40 gramos; el grupo B tuvo un peso inicial igual a 29,46 gramos. El peso inicial del grupo C fue igual a 30,20 gramos, mientras que el grupo D tuvo un peso inicial de 28,12 gramos.

El grupo A tuvo un peso final de 49,76 gramos, mientras que el grupo B tuvo un peso final igual a 49,75 gramos. El grupo C tuvo un peso promedio final de 48,75 y el peso promedio final del grupo D fue 47,15 gramos.

El porcentaje de embarazo en el grupo A fue de 80 por ciento mientras que el porcentaje de embarazo de los grupos B, C y D fueron del 100 por ciento. La diferencia del porcentaje de embarazo del grupo A respecto a su control C, no fue significativa estadísticamente (Prueba Chi Cuadrado, $P < 0,30$)

Los grupos A y B tuvieron un peso fetal de 1,15 y 1,025 gramos respectivamente. El

peso fetal del grupo C fue de 0,87 gramos; por su parte el grupo D tuvo un peso fetal de 1,03. La diferencia entre el grupo A y su grupo control C no fue significativa (Prueba T no Pareada, $P > 0,20$)

En el grupo A resultaron 4 ratones embarazadas, tuvo un peso promedio de 49,76 gramos; hubo 39 implantaciones con un promedio de 9,75 fetos por ratón embarazada, de estas implantaciones sólo se presentó una reabsorción, quedando así 38 fetos con un promedio de 9,50 fetos y 2,564% de reabsorciones. En este grupo se observaron 4 fetos anormales, lo que constituye un 10,26% de anomalías fetales en este grupo.

En el grupo B resultaron 4 ratones embarazadas, con un peso promedio de 49,75 gramos; hubo 49 implantaciones con un promedio de 12,25 fetos por ratón embarazada, de estas implantaciones se presentaron 2 reabsorciones, quedando de esta manera 47 fetos con un promedio de 11,75 fetos y 4,081% de reabsorciones. Se observaron también 4 fetos anormales, que resulta en un porcentaje de 10,26% de anomalías fetales.

En el grupo C resultaron embarazadas los 2 ratones usados, con un peso promedio de 48,75 gramos; hubo 22 implantaciones con un promedio de 11,00 fetos por ratón embarazada, no hubo ninguna reabsorción. En este grupo se observaron 3 fetos anormales, lo que da un porcentaje de 7,692%.

En el grupo D resultaron 2 ratones embarazadas, con un peso promedio de 47,15 gramos; hubo 22 implantaciones con un promedio de 11,00 fetos por ratón embarazada, en este grupo se presentaron 5 reabsorciones, quedando así 17 fetos con un promedio de 8,5 fetos y 22,727 de reabsorciones. En este grupo se observó un feto anormal, lo que representa un 2,564% de anomalías fetales.

Deficiencias en el crecimiento: se observaron 2 fetos en el grupo A, lo que representa un 5,128%; 4 fetos en el grupo B, que representa un 8,163%; 2 fetos en el grupo C, esto da un porcentaje de 9,091%. En total se identificaron 8 fetos con esta deficiencia, dando un total de 6,061%.

Fetos muertos: en el grupo A se advirtió la presencia de 4 fetos muertos, que representa un 10,256% de mortalidad; en el grupo B se observaron 4 fetos muertos, lo que representa un 8,163% de mortalidad; en el grupo C se observó la presencia de 3 fetos muertos, esto representa un 13,636% de mortalidad; y en el grupo D se observó solo 1 feto muerto, que representa un 4,5455% de mortalidad. En total se identificaron 12 fetos muertos, y esto representa un 9,091% de mortalidad.

Hematomas: se observó sólo un hematoma en el grupo C, lo que representa un 4,545% del total de los fetos del grupo y un 0,758% sobre el total de los fetos de los cuatro grupos (A, B, C, D).

CONCLUSIONES

1. Las anomalías que se observaron podrían indicar que las posibles consecuencias en un feto humano en gestación cuando la madre tiene un tratamiento con Gabapentín serían deficiencias en el crecimiento y muerte fetal. Claro que no se puede afirmar esto del todo, pero podría ampliar un poco la visión sobre este medicamento.
2. A pesar que las anomalías que se dieron tuvieron un porcentaje bajo, éste fue mayor que las anomalías observadas en los grupos controles. No obstante, en el grupo control C, se presentó un caso de hematoma que no se observó en ningún otro grupo experimental, lo que es extraño porque es una rareza que casi nunca se presenta

en un grupo control. Esta irregularidad bien pudo ser originada por otro tipo de factores, como alimentación, estrés, predisposición genética u otros factores, sin embargo es algo que llama la atención en este tipo de investigaciones.

3. El Gabapentín no afectó la fertilidad de los ratones.
4. Se concluye con esta investigación que, a pesar que los resultados estadísticos arrojados por el Gabapentín podrían deberse únicamente a la casualidad, se deben realizar estudios más extensos y profundos para poder confirmar la hipótesis planteada en un principio o poder desecharla. También conviene resaltar que, para evitar dificultades durante el embarazo, se debe consultar a un médico antes de comenzar la administración del Gabapentín, mejor conocido como Neurontín.

RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios sobre la capacidad teratogénica con una población más grande y con otras especies de animales; científicamente, se recomienda que dentro de esas tres especies esté incluido el conejo.
2. Procurar que la dieta de los ratones esté conformada por alimentos especializados para ellos, como la "ratarina" y que esté esterilizada.
3. Buscar personal especializado en el tema para efectos de aprender a manipular los animales sin maltratarlos y por ende no afectar los resultados del experimento.
4. Mantener a los animales en un ambiente tranquilo, en el cual no se sientan estresados, ya que esto también puede influir en los resultados experimentales.

5. Consultar a un médico antes de comenzar un tratamiento con Gabapentín.

BIBLIOGRAFÍA

- Briggs, G. G; Freeman, R. K y Yafee, S. J.,(1990). *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Maryland (USA). Williams & Wilkins Editions.
- Rosales, Lilia y Gaviria, J., (2000) *Manual de Medicamentos en el Embarazo*. Mérida (Venezuela). Edigráfica C. A.
- Guía de las Especialidades Farmacéuticas en Venezuela*. (1996). Caracas. Editorial Melvin.
- http://www.healthsystem.virginia.edu/UVAHealth/peds_genetics_sp/terathub.cfm [Consulta: Lunes 25 de Octubre de 2004]
- <http://www.infomed.sld.cu/servicios/medicamentos/> [Consulta: Lunes 25 de Octubre de 2004]
- http://www.drscope.com/pac/pediatria-1/d5/p1d5_p30.htm [Consulta: Domingo 7 de Noviembre de 2004]
- <http://www.pcs.adam.com/ency/article/002398.htm> [Consulta: Domingo 7 de Noviembre de 2004]
- <http://www.baptisthealth.net/greystone/content.jsp?pageid=P05220> [Consulta: Domingo 7 de Noviembre de 2004]
- <http://consultapsi.com/menumedicamentos/anticiclicos/Gabapentina.htm#2> [Consulta: Lunes 15 de Noviembre de 2004]

