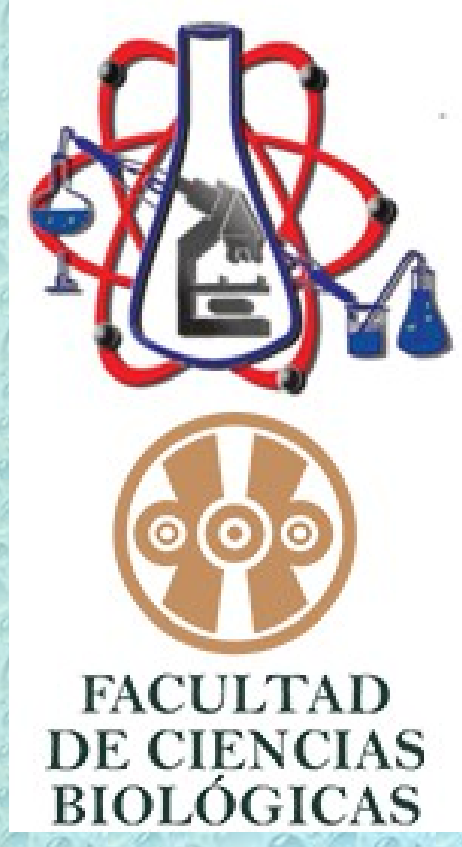


# ANOMALÍAS CONGÉNITAS DERIVADAS DEL LEVETIRACETAM (KEPPRA) SOBRE ETAPAS TEMPRANAS DEL DESARROLLO EMBRIONARIO DEL POLLO (*Gallus gallus*).



Marvin Esaú Reyes García<sup>1,2,3</sup>, Alicia Quevedo Maldonado<sup>2</sup> Patricia Escobar Castañeda<sup>3</sup>.  
<sup>1</sup>Escuela de Técnicos Laboratoristas. <sup>2</sup>Universidad Autónoma del Estado de Morelos. <sup>3</sup>Facultad de Ciencias Biológicas. Laboratorio de Biología del Desarrollo e Histología.  
 Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa. Cuernavaca, Morelos, México. Tel-Fax. (777) 3297047, Ext. 3532.  
[marvinreyesgarcia@gmail.com](mailto:marvinreyesgarcia@gmail.com), [alicia.quevedo@uaem.mx](mailto:alicia.quevedo@uaem.mx) [pec87@hotmail.com](mailto:pec87@hotmail.com)

## INTRODUCCIÓN

Distintos estudios sugieren que el producto de la gestación de mujeres con epilepsia que reciben tratamientos con fármacos antiepilépticos (FAE) durante el embarazo, tienen un incremento del riesgo de desarrollar malformaciones congénitas(1,2,3,4) (Fig. 1). Recientemente, se han introducido fármacos antiepilépticos nuevos que se asocian como agentes teratogénos altamente potentes(5). Entre ellos el Levetiracetam (LVT) (Fig. 2). Este es un fármaco antiepiléptico de segunda generación utilizado como tratamiento adyuvante en las crisis parciales con o sin generalización secundaria, posee un nuevo mecanismo de acción antiepiléptico y con un perfil preclínico único entre los agentes antiepilépticos, que ha mostrado una alta eficacia y un amplio espectro antiepiléptico potencial (6); sin embargo, se carece de datos concretos sobre el potencial teratogénico que representa. Por ello, es importante realizar estudios mediante la observación y comprensión de procesos ontogénicos, mismos que proporcionarán información crucial sobre lineamientos de manejo que deben ser empleados con este fármaco. Particularmente en este estudio se toma al embrión de pollo como modelo experimental debido a que presenta gran similitud con el embrión humano y resulta ser de fácil manejo en laboratorio para evaluar el efecto de la LVC sobre el desarrollo embrionario.



Figura 1.- Aumento de tórax, como indicador de cardiomegalia (crecimiento anormal del corazón).

## OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto teratogénico del Levetiracetam sobre el desarrollo embrionario del pollo.

## MATERIALES Y METODOS

Se trataron 20 huevos fértiles de gallina con 1 mg/kg de LVC, 20 con 2 mg/kg; y 5 como controles (Solución Ringer de pollo). Se desinfectaron con alcohol del 96%, se incubaron durante 24 horas a 37.5°C, con humedad de 86%. Posteriormente en la campana de flujo laminar, se les perforaron dos orificios sobre el extremo romo de los huevos y con una jeringa estéril se extrajo 1ml de albúmina y se sustituyó por 1ml de la dosis de LVC y de solución Ringer respectivamente (Fig. 3) después los orificios se cubrieron con parafina y se incubaron durante 48 horas más. Se extrajeron los embriones (Fig. 4) y se observaron al fresco; posteriormente se fijaron y tiñeron con acetocarmin, se pasaron por alcohol ácido, se deshidrataron con alcoholes graduales; se aclararon con salicilato de metilo y finalmente se montaron en porta objetos con resina sintética para su observación al microscopio (Fig. 5).



Figura 3. Tratamiento con LVT en campana de flujo laminar.

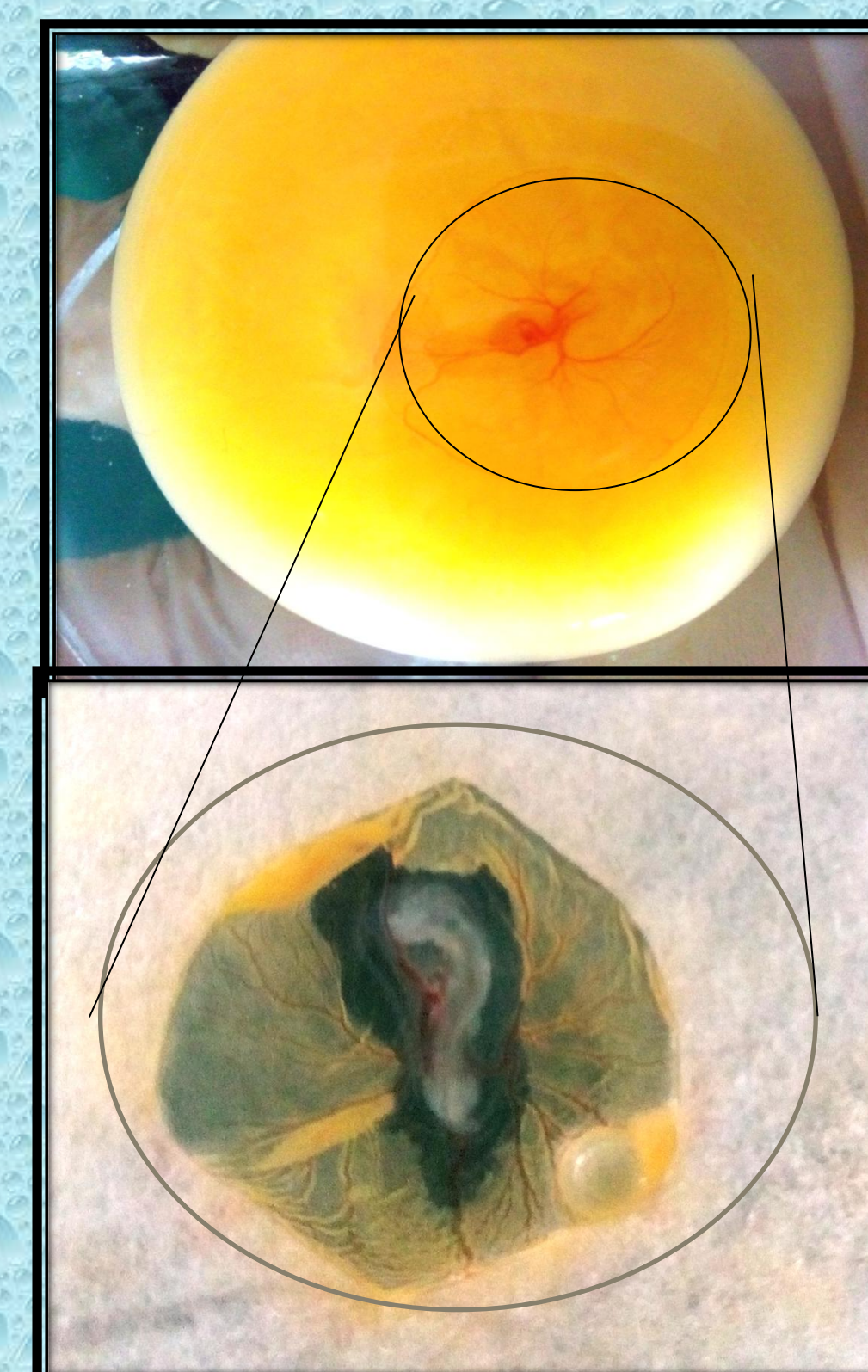


Figura 4. Extracción de embrión y observación al fresco.



Figura 2. Levetiracetam

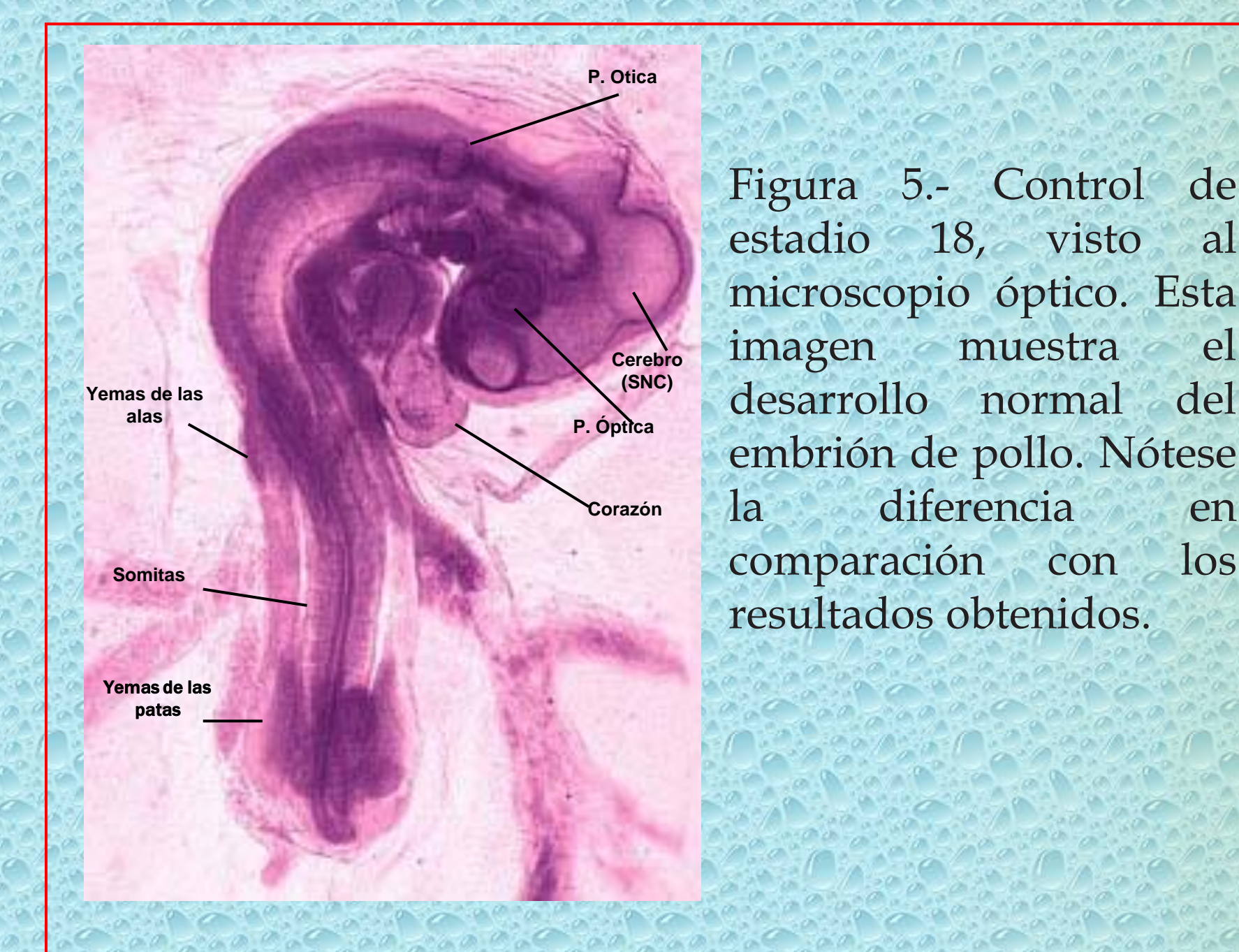


Figura 5.- Control de estadio 18, visto al microscopio óptico. Esta imagen muestra el desarrollo normal del embrión de pollo. Nótese la diferencia en comparación con los resultados obtenidos.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De los 20 huevos tratados con LVC, se obtuvieron 12 muestras de cada tratamiento (Tabla 1 y Gráfica 1) donde el LVC incidió principalmente sobre: el crecimiento de los embriones mostrando estadios menores al esperado (Fig.6 y 7), el 91.6% presenta alteraciones en el sistema nervioso a nivel de la cabeza principalmente (Fig. 7), un efecto del 75% (1 mg/kg) y 100% (2 mg/kg) en estructuras como el corazón, la mayoría presenta cardiomegalia (crecimiento desproporcionado del corazón) (Fig. 7). Campistol (2002) cita que se ha demostrado que fármacos como Fenobarbital, Valproato sódico y Carbamacepina tienen una incidencia elevada en fetos de humanos con malformaciones cardíacas frecuentes, mismos efectos que observamos con el Levetiracetam. Hay alteraciones en el desarrollo de las yemas en un 91.6 % (1 mg/kg) y 83.3% (2 mg/kg) y finalmente se observaron malformaciones sobre las somitas en un porcentaje de 75% (1 mg/kg) y 83.3 % (2 mg/kg); las somitas son estructuras muy importantes y dan lugar a gran parte de la estructura ósea, por lo que podemos esperar daños a nivel musculoesquelético, defectos craneofaciales y de osificación como lo reporta Campistol (2002) en un estudio realizado en roedores con Gabapentina en los que se mostró fetotóxica causando retraso en la osificación del cráneo y vértebras; estos efectos aparecen cuando los ratones gestantes reciben dosis de antiepilépticos como la Gabapentina durante el periodo de organogénesis. El LVC mostró efectos citotóxicos como se muestra en la Figura 8, donde se pueden apreciar daños severos en la diferenciación celular. Por los resultados obtenidos en conclusión se puede inferir que el Levetiracetam tiene efecto teratogénico sobre el desarrollo embrionario de pollo; por estas evidencias, pensando en la incidencia real del mecanismo de acción de la LVC en el organismo de mujeres epilépticas en periodo de gestación, es recomendable que ellas se encuentren bien informadas de los riesgos que pueden tener con el uso de este medicamento, así como los posibles efectos perjudiciales para el feto.

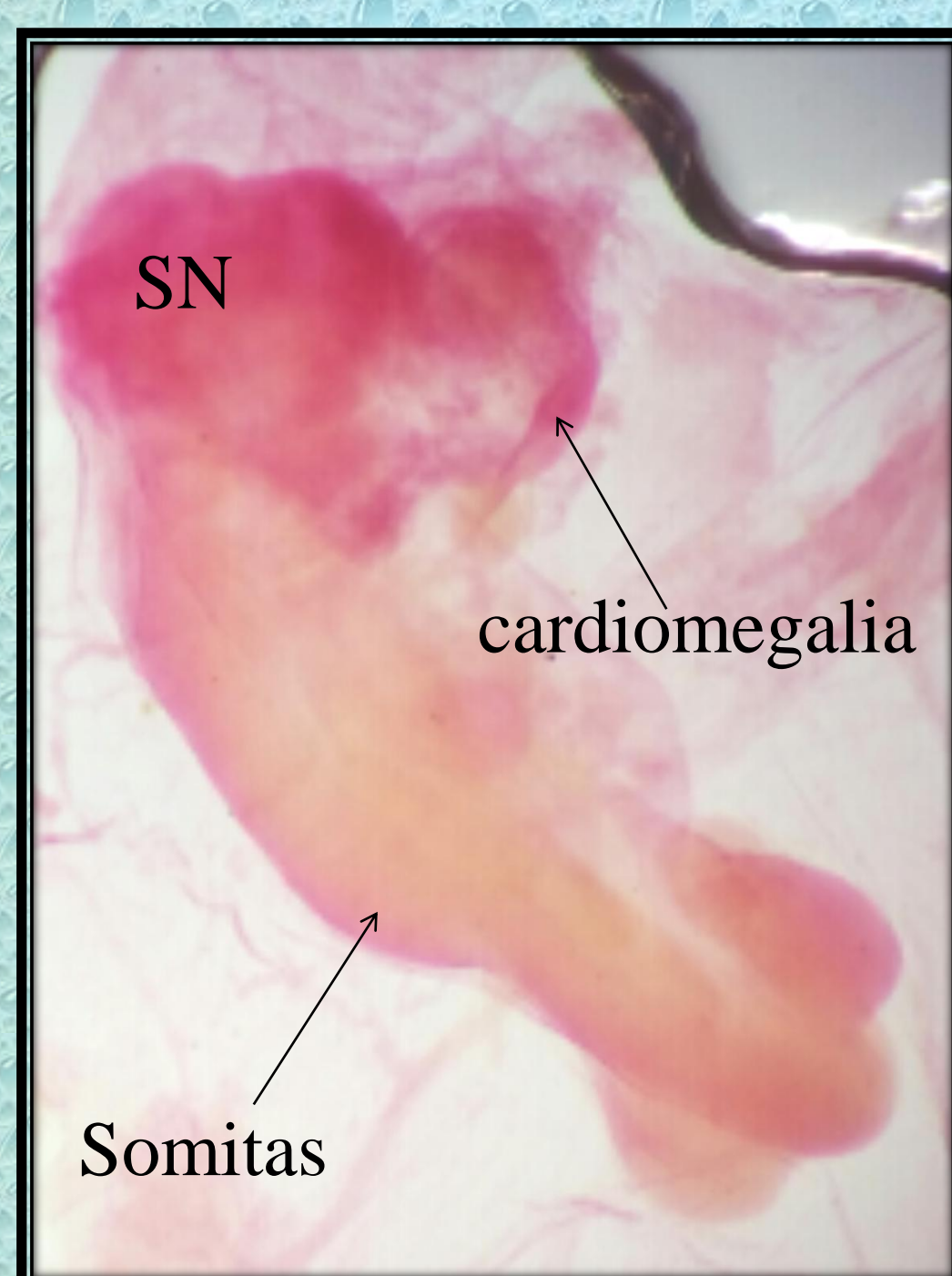


Figura 6. Embrión con malformación de vesículas cerebrales (SN) y efectos en el crecimiento.

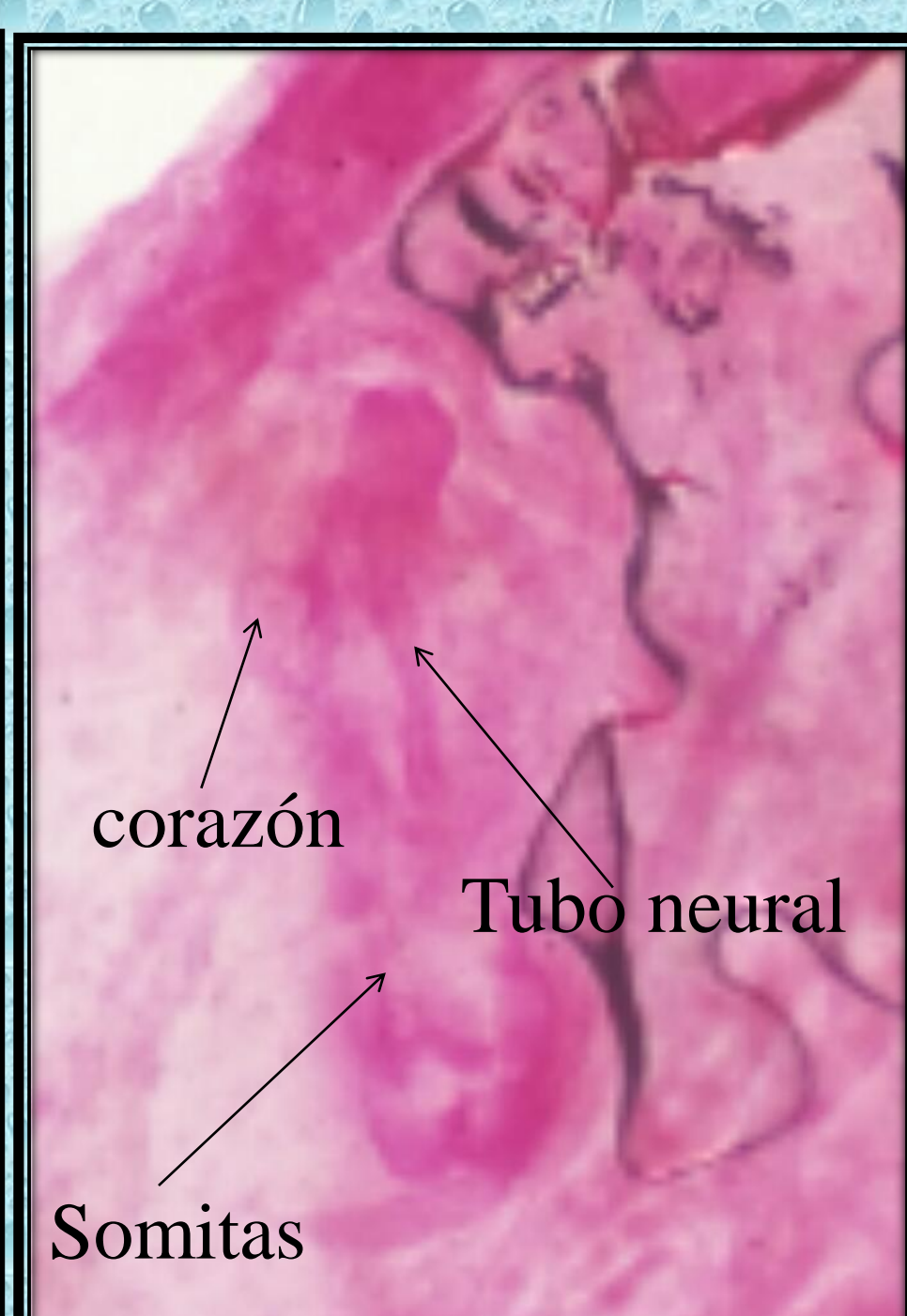


Figura 7. Embrión con efectos en el crecimiento, SN, Corazón y destrucción y ausencia de Somitas

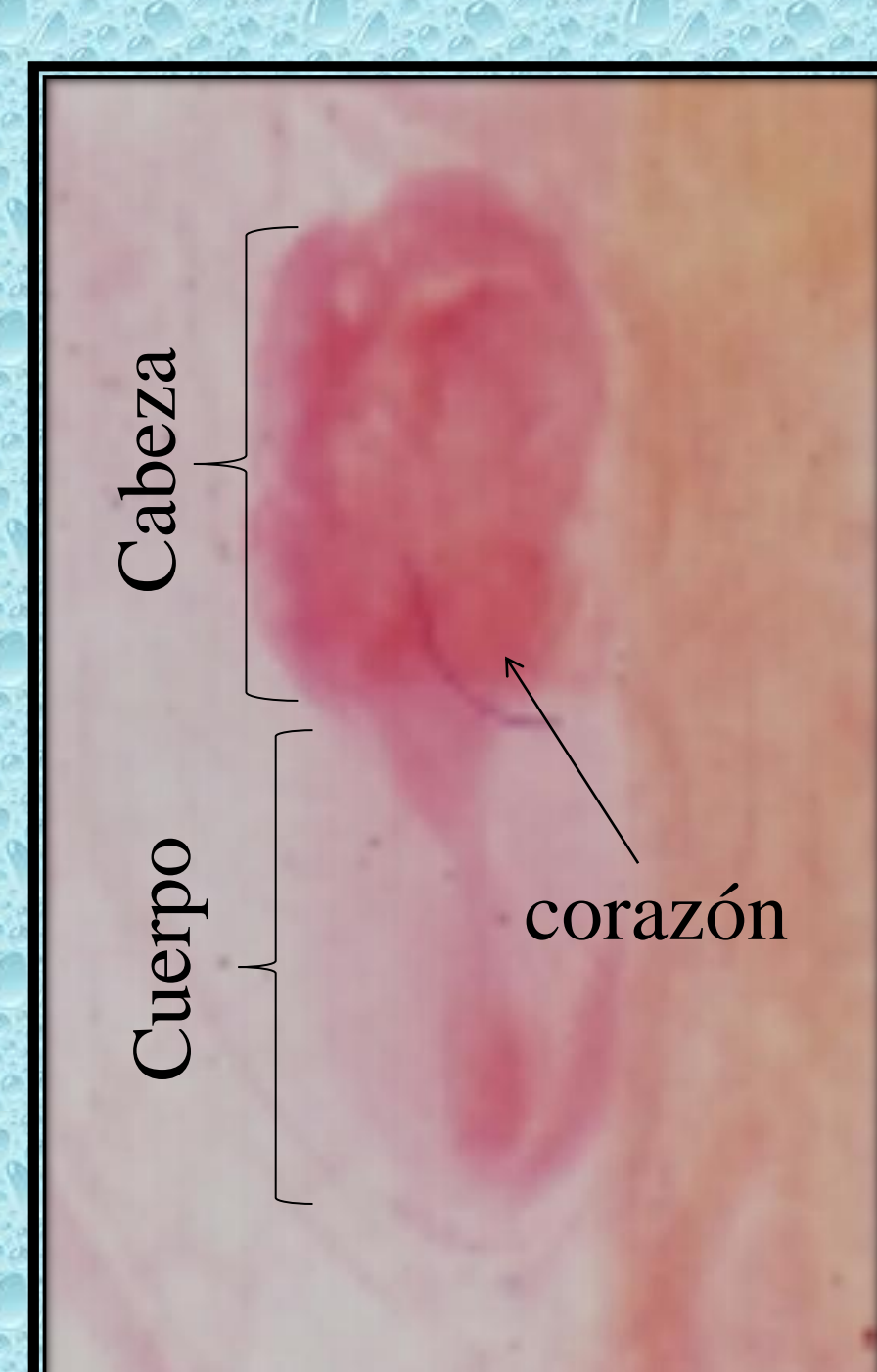
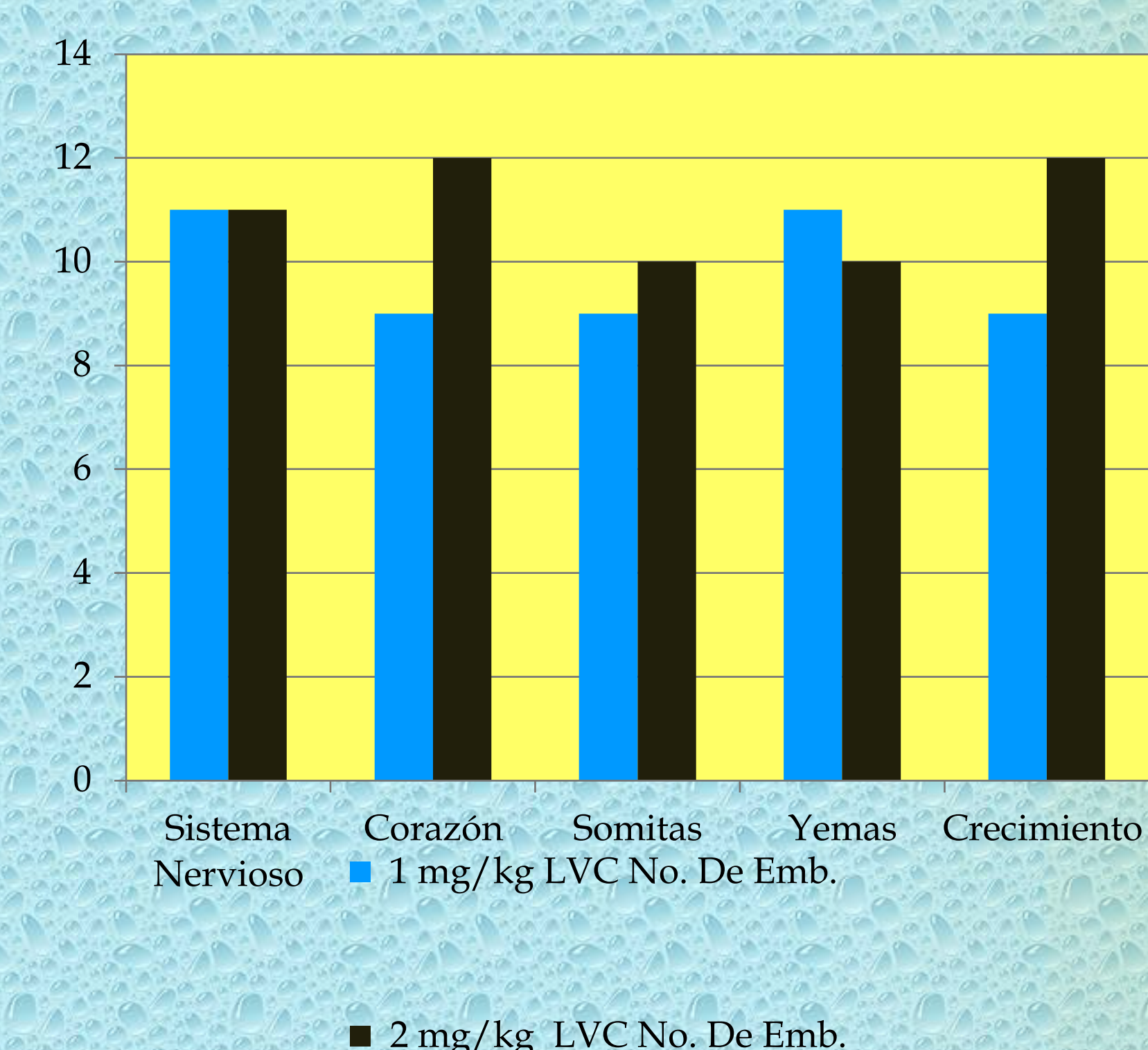


Figura 8. Masa indiferenciada de tejidos embrionarios.

Estructura afectada	1 mg/kg LVC		2 mg/kg LVC	
	No. De Emb.	%	No. De Emb.	%
Sistema Nervioso	11	91.6 %	11	91.6 %
Corazón	9	75 %	12	100 %
Somitas	9	75 %	10	83.3 %
Yemas	11	91.6 %	10	83.3 %
Crecimiento	9	75 %	12	100 %

Tabla 1.-Porcentaje de estructuras afectadas.



Gráfica 1.- Estructuras afectadas.

### BIBLIOGRAFÍA:

- Alva-Moncayo, E. 2004. Asociación entre malformaciones congénitas del sistema nervioso central y epilepsia en pacientes pediátricos de México, en *Rev. Neurol.* 39 (3): 222-226.
- M. Domínguez, M. [Et al], 2001. Epilepsia y embarazo, en *Rev. Neurol.* 33 (12): 1179-1185.
- Gutiérrez-Alvarez, A.M, 2003. Uso de anticonvulsivos durante el embarazo y riesgo de malformaciones en el recién nacido: metanálisis, en *Rev. Neurol.* (revista), No. 37 (11), pp. 1022-1028.
- Battino, D. 2002. Malformaciones en los hijos de embarazadas con epilepsia: presentación de un registro internacional de fármacos antiepilépticos y embarazo (EURAP), en *Rev. Neurol.* 34 (5): 476-480.
- Armijo, J.A; Adin, J y Sánchez, M.B. 2006. Mecanismo de acción de los antiepilépticos y nuevos antiepilépticos, en *Rev. Neurol.* 43 (Supl 1):17-41.
- Carretero, M., (2016). Medicamentos de Vanguardia. Levetiracetam. Vocal de distribución del COF de Barcelona. 21(10): 175-178.
- Campistol, J. 2002. Efectos teratogénicos de la epilepsia y de los fármacos antiepilépticos, en *Rev. Neurol.* 35 (Supl 1): 135-143.
- Moore y Persaud, Embriología Clínica, Sexta Ed., McGraw-Hill Interamericana, México D.F., 1999, pp. 175-205
- Wischnitzer Saul, Atlas y guía de laboratorio de embriología de vertebrados, Editorial Omega, S.A, Barc-elona, 1980, pag. 37-77
- Weisberg L.A., Struben R.L., Garcia C.A., Manual de Neurología Clínica, Editorial Interamericana, Madrid 1986, pp. 169-196.