

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados obstétricos en gestantes con epilepsia

Obstetric results in epilepsy affected pregnant women

Dra. Miriam Zamorano Nieves¹

Dra. María Paz Carrillo Badillo²

Dr. Javier Malde Conde²

Dr. José Luis Gallo Vallejo³

Dr. Alberto Puertas Prieto³

Fecha de recepción: 12 de julio 2018

Fecha de aceptación: 29 de noviembre 2018

RESUMEN

Se evalúan los resultados maternos y perinatales en 96 gestantes con epilepsia en función del tratamiento utilizado durante el embarazo y se realiza revisión sobre esta patología durante la gestación. Las medidas a tomar incluyen suplementación preconcepcional correcta con ácido fólico, control de las crisis epilépticas con la menor dosis y el menor número posible de fármacos anticonvulsivantes, evitando el uso de ácido valproico siempre que sea posible. Es fundamental la captación precoz de estas pacientes con el fin de realizar seguimiento ecográfico estrecho que detecte posibles malformaciones fetales. Se concluye refiriendo que la gestación en las pacientes epilépticas presenta una serie de complicaciones, que afortunadamente no son frecuentes y no contraindican la gestación. Se debe focalizar esfuerzos en optimizar las condiciones previas al embarazo, ya que son pacientes con mayor riesgo que la población general durante la gestación.

PALABRAS CLAVE: Epilepsia. Embarazo de alto riesgo. Riesgo materno-fetal

ABSTRACT

Maternal and perinatal results are evaluated in 96 pregnant women affected with epilepsy. The study reports the evolution in relation to the treatment used during pregnancy. A review of epilepsy evolution during pregnancy is reported. Folic acid preconceptional supplementation, epileptic seizures control with the lowest dose and the lowest possible number of anticonvulsant drugs, avoiding the use of valproic acid whenever possible is suggested. Early recruitment of these patients is essential in order to perform a narrow echographic follow-up aiming to

detect possible fetal malformations. Epileptic patient pregnancies develop many complications, fortunately not so frequent to contraindicate gestation. Efforts should be focused on optimizing pre-pregnancy conditions, since they are patients at higher risk during pregnancy than the general population.

KEYWORDS: Epilepsy. High risk pregnancy. Maternal-fetal risk

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la epilepsia como un trastorno crónico del sistema nervioso central caracterizado por la repetición de dos o más crisis epilépticas no provocadas por una causa inmediatamente identificable.

Estas convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo (convulsiones parciales) o a su totalidad (convulsiones generalizadas) y a veces se acompañan de pérdida de la conciencia y del control de los esfínteres. La epilepsia constituye el segundo trastorno neurológico más frecuente durante la gestación después de la migraña. Aproximadamente 1 de cada 200 gestantes presenta epilepsia (0.5%) y el 95% de ellas toma tratamiento antiepiléptico.

En la actualidad se acepta que la epilepsia no representa una contraindicación para la gestación, ya que más del 90% de las mujeres con este antecedente presentan un embarazo normal. Sin embargo, estas pacientes tienen un mayor riesgo de complicaciones perinatales en comparación con la población general, incluyendo las que tienen preeclampsia, parto prematuro, retraso del crecimiento fetal, mortalidad

fetal y materna. Afortunadamente, la magnitud del aumento del riesgo parece ser relativamente pequeña para la mayoría de las complicaciones (entre 1 y 1,5 veces las tasas esperadas en población general), con excepción de la mortalidad materna, que puede ser hasta 10 veces mayor entre las gestantes con epilepsia. (1)

Por otro lado, la epilepsia también se asocia a un mayor riesgo de malformaciones fetales mayores y menores debido al consumo de fármacos anticonvulsivantes, conllevando un mayor riesgo el uso de ácido valproico [2, 3, 4] así como la politerapia con varios medicamentos [3, 5]. Por ello, siempre que sea posible, trataremos de optimizar la terapia de forma preconcepcional, antes de la exposición del feto a posibles efectos teratogénicos de dichos fármacos.(6)

Por último, la epilepsia supone un riesgo adicional, materno y fetal, debido a las convulsiones maternas y a las posibles complicaciones de la propia epilepsia (estatus epiléptico y muerte súbita inexplicada del paciente epiléptico). Puede desencadenarse hipoxia fetal como resultado de la disminución del flujo sanguíneo placentario o por la apnea poscrisis.(7)

El objetivo del presente estudio es describir y evaluar los resultados maternos y perinatales en mujeres con epilepsia en función del tratamiento utilizado durante el embarazo, así como realizar una revisión sobre la epilepsia en la gestación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio descriptivo, cuyo reclutamiento de pacientes se llevó a cabo desde mayo de 2008 hasta enero de 2017, incluyendo el seguimiento prenatal y de parto en embarazos de pacientes con epilepsia, atendidos en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, España. Se realizaron como mínimo, una ecografía obstétrica en primer, segundo y tercer trimestre, junto con las analíticas básicas correspondientes a cada trimestre y monitorización de los niveles plasmáticos de fármaco antiepiléptico si era necesario.

Se recogieron datos correspondientes a edad materna, fórmula obstétrica, tipo de epilepsia (parcial, generalizada, parcial secundariamente generalizada o epilepsia secundaria), fármaco antiepiléptico utilizado y aparición de crisis epilépticas durante el embarazo y/o puerperio. Así mismo, se recogió los datos de la

patología materna asociada al embarazo, la patología en el recién nacido diagnosticada durante la gestación o al nacimiento, el tipo de parto y la edad gestacional, el peso del recién nacido y su percentil correspondiente. La información obtenida se introdujo en una base de datos en Excel y se utilizó el programa estadístico PAWS Statistics 17.0 (SPSS Inc Chicago. USA) para las características descriptivas.

RESULTADOS

Se incluyeron 96 gestantes con edad media de 30.4 años (rango 16 - 40). 76 (79,2%) casos fueron primíparas. 20 (20,8%) pacientes tenían al menos un parto previo. El tipo de epilepsia y el tratamiento utilizado se describen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Sufrieron crisis epilépticas durante el embarazo o el puerperio 16 (16,7%) de las gestantes evaluadas. Una de ellas, también durante el periodo de dilatación. Diez pacientes (62,4%) se encontraba en tratamiento con más de un fármaco. No se presentaron crisis epilépticas en ninguna de las embarazadas que se encontraba sin tratamiento antiepiléptico previo a la gestación. No se registró mortalidad materna.

Respecto a la patología materna durante el embarazo, 7 (7,3%) de las gestantes desarrolló diabetes gestacional, 4 (4,1%) presentó hipertensión inducida por el embarazo y en 3 (3,1%) se diagnosticó preeclampsia. 57 (59,3%) mujeres tuvieron parto eutócico, 16 (16,7%) lo tuvieron en forma instrumental, 18 (18,8%) terminaron mediante operación cesárea. En 5 (5,2%) casos se efectuó interrupción legal del embarazo por presencia de defectos congénitos: dos por espina bífida, 1 por trisomía 18, 1 por trisomía 21, 1 feto polimalformado (hernia diafragmática severa, dilatación III ventrículo y craneosinostosis).

Setenta y ocho (81,3%) embarazadas tuvieron partos a término. En los partos pretérmino, 7 (7,3) fetos nacieron entre la 34 y 36 + 6 semanas de gestación y 5 (5,2%) niños estuvieron por debajo de las 34 semanas. 14 (14,6%) fetos presentaron peso por debajo del percentil 10 y 5 (5,2%) por encima del percentil 90. El 88,5% (85) de los fetos no presentaron patología evidente durante el embarazo ni al nacimiento. La patología fetal diagnosticada en esta serie se muestra en la tabla 3. Hubo dos muertes intrauterinas en fetos con crecimiento intrauterino restringido grave, una en la semana 22+1 de gestación y otra en la semana

Tipo de epilepsia	n (%)
Epilepsia parcial	34 (35,4%)
Epilepsia generalizada	40 (41,7%)
Crisis parciales secundariamente generalizadas	19 (19,8%)
Epilepsia secundaria a otras patologías	3 (3,1%)

Tabla 1. Tipo de epilepsia diagnosticada en las gestantes incluidas en el estudio

Tipo de epilepsia	n (%)
Epilepsia parcial	34 (35,4%)
Epilepsia generalizada	40 (41,7%)
Crisis parciales secundariamente generalizadas	19 (19,8%)
Epilepsia secundaria a otras patologías	3 (3,1%)

Tabla 2. Tratamiento farmacológico empleado durante la gestación

21+ 4, con el diagnóstico adicional de agenesia de cuerpo caloso. Cabe destacar que 2 fetos de madres sin tratamiento antiepiléptico presentaron anomalías, frente a 6 fetos de madres tratadas. Las malformaciones mayores acontecidas en este último grupo coincidían en gestantes tratadas con ácido valproico; dos de ellas presentaron defectos en el cierre del tubo neural (ambas interrumpieron la gestación) y la otra, fue una malformación compleja que incluía retorno venoso anómalo, displasia renal multiquística, facies dismórfica con fisura palatina, pies en mecedora con sindactilia y dedo supernumerario en pie izquierdo. Este feto nació en la semana 31+6 tras inducción del parto por rotura prematura de membranas con sospecha de corioamnionitis, pesó 1465 gr con puntuación de Apgar 6 al minuto y 8 a los 5 minutos. Falleció a los diez días de vida tras la cirugía para tratamiento de la anomalía cardíaca.

DISCUSIÓN

Tabla 3. Patología fetal diagnosticada y modo de finalización

Patología fetal	Finalización	N (%)
CIR* grave (Un caso en tratamiento con carbamacepina y otro sin tratamiento)	MIU*	2 (2%)
Cromosopatías: Trisomía 21(sin tratamiento) y Trisomía 18 (Ácido valproico)	ILE*	2 (2%)
Malformaciones fetales en gestantes sin tratamiento antiepiléptico		2 (2%)
- Feto polimalformado: hernia diafragmática severa, dilatación del III ventrículo y craneosinostosis	ILE*	
- Agenesia de cuerpo caloso	MIU*	
Malformaciones fetales en gestantes con tratamiento antiepiléptico		3 (3,1%)
- Anomalías menores compatibles con la normalidad:		
▪ 1 feto con acortamiento de los huesos largos (Lamotrigina)	Eutócico	
▪ 1 feto con un quiste del plexo coroideo derecho (Carbamacepina)	Cesárea	
▪ 1 feto con un septo pelúcido prominente sin otras anomalías cerebrales (Politerapia)	Eutócico	
- Malformaciones probablemente asociadas con el tratamiento recibido:		3 (3,1%)
▪ 2 fetos con defectos en el cierre del tubo neural (ambas gestantes en tratamiento con ácido valproico).	ILE*	
▪ 1 feto con displasia renal multiquística, retorno venoso anómalo, fisura palatina, pies en mecedora, sindactilia y dedo supernumerario (gestante en politerapia que incluía valproato).	Eutócico	

*CIR: Crecimiento intrauterino restringido; MIU Muerte intrauterina; ILE: Interrupción legal del embarazo

Las gestantes con epilepsia presentan un mayor riesgo fetal y neonatal debido principalmente a tres causas: riesgos inherentes a la exposición fetal a los fármacos anticonvulsivos, riesgos propios de la epilepsia por posible aparición de convulsión materna y por aumento de determinadas patologías obstétricas como la preeclampsia.

En cuanto al riesgo atribuible a la exposición farmacológica, por el momento no se ha determinado el mecanismo exacto por el cual los fármacos anticonvulsivos inducen teratogenicidad. Una posibilidad es que algunos fetos presentan actividad epóxido hidrolasa baja o deficiente, que da lugar a mayores niveles de metabolitos teratogénicos oxidativos cuando se exponen a fármacos anticonvulsivos. (8) Otro mecanismo implicaría el daño oxidativo al ADN a partir de metabolitos intermediarios de radicales libres producidos por la bioactivación de la prostaglandina H sintetizada por los fármacos anticonvulsivos. La deficiencia de ácido

fólico también ha sido implicada en la teratogenicidad asociada con anticonvulsivos, pues éstos se comportan como antagonistas del ácido fólico. (9)

Se describe un mayor riesgo de malformaciones mayores y menores en los fetos expuestos a los fármacos anticonvulsivos, siendo estimado en un 6%, en comparación con una estimación en la población general del 3%. (2, 3, 5) Este riesgo se incrementa en mayor medida si el fármaco usado es el ácido valproico (2-4) o bien, si se usa más de un fármaco anticonvulsivo, con un riesgo de malformaciones estimado en un 6-8.6%, (3,5) y mayor aún si la politerapia incluye valproato [10], fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y topiramato. (4,5)

Las malformaciones congénitas más comunes asociadas con los fármacos anticonvulsivos son las alteraciones del tubo neural, del corazón, del tracto urinario, las esqueléticas y el paladar hendido. (4, 11, 12) En el presente estudio se encontró un niño con malformación renal grave, que además presentaba fisura palatina y alteraciones en los pies. También se identificaron dos recién nacidos con malformaciones mayores del tubo neural. Las 3 gestantes mantenían tratamiento con ácido valproico. En el primero de los casos, a la paciente también se le administraba lamotrigina.

El riesgo de ciertas características dismórficas (generalmente consideradas malformaciones menores) asociadas con la administración de fármacos anticonvulsivos es menos claro. Muchos de estos medicamentos parecen estar implicados en dismorfismos, como hipoplasia de las uñas y falanges distales, hipertelorismo y “cara anticonvulsiva” (puente nasal amplio o deprimido, nariz corta, labio superior largo, hipoplasia maxilar). (13)

Además del fármaco anticonvulsivo específico usado solo o en combinación, la edad gestacional en que ocurre la exposición al fármaco y la dosis utilizada son otros factores a tener en cuenta, siendo por ello recomendable usar la dosis efectiva más baja posible. A su vez, las pacientes en tratamiento con un fármaco anticonvulsivo que presentan un embarazo con malformación congénita, tienen mayor riesgo en embarazos posteriores. El posible riesgo de malformación parece ser particularmente alto para el topiramato y valproato (se ha descrito hasta un 50% de recurrencia), y también se puede aumentar en embarazos expuestos a politerapia. (14,15)

En cuanto al riesgo de aparición de convulsiones, en la mayoría de las gestantes con epilepsia la frecuencia de crisis durante el embarazo no aumenta. (16-18) Aunque se tiene en cuenta que la privación de sueño, la suspensión del tratamiento anticonvulsivo, la presencia de convulsiones en el mes previo al embarazo y la politerapia representan factores de riesgo reconocidos para la presencia de convulsiones durante el embarazo. (19) Banderas y Karchmer (20) clasifican los factores asociados a eventos convulsivos durante el embarazo en tres grupos: 1. Suspensión de tratamiento, frecuentemente se genera cuando la paciente se percata del embarazo, pero también por temor a los efectos teratogénicos y sentimiento de culpa por la falta de planificación del embarazo, interrumpe la administración. 2. Concentración subterapéutica de anticonvulsivos, relacionada a cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo, como vaciamiento gástrico retrasado, presencia de vómitos, cambios en el volumen plasmático y volumen de distribución, enzimas hepáticas y placentarias que aceleran la eliminación de fármacos, etc. 3. Umbral convulsivo disminuido, en los casos de privación del sueño e hiperventilación y dolor durante el trabajo de parto.

En la población analizada en este estudio se observó que sólo 16,4% de las gestantes presentaron convulsiones durante la gestación/puerperio, lo que constituye una tasa baja. Además, el 62,5% del total de las convulsiones sucedieron en gestantes que precisaban politerapia, por lo que se trataba de pacientes con epilepsia de control más difícil.

El registro EURAP (International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) observó que del total de pacientes epilépticas estudiadas, 63,6% no sufrió cambios en cuanto a su control de crisis, 92,7% de las cuales no presentaron crisis epilépticas durante toda la gestación. Del resto, el 17,3% presentó aumento en el número de crisis, mientras que 15,9% tuvo un descenso en la frecuencia de aparición de crisis. Del total de partos, únicamente ocurrieron crisis epilépticas en el 3,5%, cifra ligeramente superior a la que se encontró en nuestra muestra (1%), donde ocurrieron en pacientes que presentaron crisis epilépticas también durante el embarazo. (17) El hecho de que ninguna de las mujeres sin tratamiento presentara crisis epilépticas indica que la estabilidad clínica previa al embarazo es esencial, dato que sugiere que se puede valorar la interrupción

del tratamiento antiepiléptico tras dos años libres de crisis, basándose en que la frecuencia de recurrencia de las convulsiones dentro de los seis y doce meses tras la interrupción del tratamiento es de un 32 y 12% respectivamente. (21)

Además de las preocupaciones sobre la exposición fetal a los fármacos anticonvulsivos, existen riesgos para el feto por la propia convulsión materna y por la epilepsia en sí misma. Actualmente hay pocos estudios realizados sobre los efectos directos de las convulsiones maternas en el feto. Puede ocasionarse hipoxia fetal como resultado de la disminución del flujo sanguíneo placentario o por apnea poscrisis, pero no hay información disponible sobre el número o la duración de las convulsiones que pueden poner en peligro al feto. También pueden ocurrir lesiones intrauterinas traumáticas, como desprendimiento de placenta o aborto espontáneo debido al proceso materno sostenido durante una convulsión. (7) En la cohorte que se presenta, no se produjeron complicaciones asociadas a las crisis epilépticas. No hubo desprendimiento de placenta ni lesiones traumáticas fetales.

Respecto a otros resultados materno-fetales, las estimaciones de riesgo derivadas de un estudio que incluyó 69.383 embarazadas con epilepsia y más de 20 millones sin epilepsia, cuyo parto se realizó en hospitales de Estados Unidos entre 2007 y 2011 (6), se registró aumento significativo de varios resultados adversos entre las mujeres con epilepsia, destacando muerte materna, cesárea, hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia, trabajo de parto prematuro, retraso del crecimiento fetal y mortinatos. En la serie que analizamos no se registraron muertes maternas ni fetales, hubo dos abortos tardíos en semana 21 y 22 por crecimiento intrauterino restringido grave, en los que, la primera gestante no se encontraba en tratamiento antiepiléptico y a la segunda se le administraba carbamazepina.

La limitación principal del presente estudio consiste en que dado que se trata de un estudio descriptivo, no se pueden establecer relaciones de causalidad entre los fármacos antiepilépticos y la presencia de convulsiones o la aparición de malformaciones, por lo que se necesitarían series prospectivas para evaluar el efecto de los fármacos antiepilépticos en las pacientes embarazadas en nuestro centro.

En conclusión, la gestación en las pacientes epilépticas presenta una serie de complicaciones que todo obstetra debe conocer pero que afortunadamente no son frecuentes y no contraindican la gestación. Sin embargo, se debe focalizar nuestro esfuerzo en optimizar las condiciones previas a la gestación, ya que son pacientes con un mayor riesgo gestacional que la población general. El asesoramiento preconcepcional será fundamental, con la finalidad de dar a conocer las circunstancias a las cuales se enfrentará la gestación, así como los riesgos y complicaciones posibles. Son muchos los puntos a discutir en este asesoramiento pregestacional en una mujer con epilepsia (20). Algunas de las medidas a tomar incluyen: 1. La suplementación preconcepcional correcta con ácido fólico (5 mg/día desde antes del embarazo hasta el final del primer trimestre), 2. El control de las crisis epilépticas con la menor dosis y el más bajo número de fármacos anticonvulsivantes, evitando si es posible el uso de ácido valproico, 3. La captación precoz de estas pacientes, con el fin de realizar un seguimiento ecográfico estrecho que detecte posibles malformaciones fetales.

BIBLIOGRAFÍA

1. MacDonald SC, Bateman BT, Mc Elrath TF, Hernández Díaz S. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* 2015; 72(9): 981-8.
2. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64(11): 1874-8.
3. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(2): 193-8.
4. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A et al. Dose dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10(7): 609-17.
5. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344(15): 1132-8.
6. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy

- (summary statement). Report of the Neurology 1998; 51(4): 944-8.
7. Nei M, Daly S, Liporace J. A maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate. *Neurology* 1998; 51(3):904-6.
 8. Arteaga-Vázquez J, Luna-Muñoz L, Mutchinick OM. Congenital malformations in the offspring of epileptic mothers with and without anticonvulsant treatment. *Salud Publica Mex* 2012; 54(6): 579-86.
 9. Parman T, Chen G, Wells PG. Free radical intermediates of phenytoin and related teratogens. Prostaglandin H synthase catalyzed bioactivation, electron paramagnetic resonance spectrometry, and photochemical product analysis. *J Biol Chem* 1998; 273(39): 25079-88.
 10. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol* 2011; 68(10):1275-81.
 11. Meador KJ, Pennell PB, Harden CL, Gordon JC, Tomson T, Kaplan PW et al. Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. *Neurology* 2008; 71(14): 1109-17.
 12. Hernández Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343(22): 1608-14.
 13. Güvelli BT, Rosti RÖ, Güzeltaş A, Tuna EB, Ataklı D, Sencer S et al. Teratogenicity of Antiepileptic Drugs. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017; 15(1):19-27.
 14. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug treated women. *Epilepsia* 2013; 54(1): 181-6.
 15. Campbell E, Devenney E, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia* 2013; 54(1): 165-71.
 16. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy: focus on pregnancy (an evidencebased review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73(2): 126-32.
 17. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006; 66(3): 354-60.
 18. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008; 49(1): 172-6.
 19. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53(5): e85-8.
 20. León Banderas E, Karchmer S. Trascendencia Perinatal de la Epilepsia Materna. *Rev Latin Perinat* 2012; 15(4): 238-45.
 21. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 29(1): 13-8.

DIRECCIÓN DEL AUTOR

Dra. Miriam Zamorano

E-mail: mizanimed89@gmail.com

Granada. España